

Serie **5**
Docencia

Química Orgánica: de la arquitectura molecular a la función biológica

Un curso de Química Orgánica para carreras
del área de las Ciencias Biológicas

María Enriqueta A. Díaz De Vivar

Miriam Edith Solís

Marisa Gladis Avaro



EDUPA

Editorial Universitaria
de la Patagonia



Díaz de Vivar, María Enriqueta Adela

Química Orgánica: de la arquitectura molecular a la función biológica: curso de química orgánica para carreras del área de las ciencias biológicas / María Enriqueta Adela Díaz de Vivar; Miriam Edith Solís; Marisa Gladis Avaro. - 1a edición para el alumno - Comodoro Rivadavia: Universitaria de la Patagonia - EDUPA, 2018.

Libro digital, PDF - Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-1937-92-9

1. Química Orgánica. I. Solís, Miriam Edith II. Avaro, Marisa Gladis III. Título

CDD 547

Fecha de catalogación: 11-06-2018

Diseño de portadas: Ignacio Marraco

Esta obra se encuentra bajo Licencia Creative Commons Atribucion 4.0 Internacional. Esta licencia permite copiar, distribuir, exhibir e interpretar este texto, siempre que se respete la autoría y se indique la procedencia.

Edupa (Editorial Universitaria de la Patagonia)

Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco

Ciudad Universitaria, Ruta Provincial N° 1, Km. 4

Comodoro Rivadavia, Chubut, República Argentina

QUÍMICA ORGÁNICA: DE LA ARQUITECTURA MOLECULAR A LA FUNCIÓN BIOLÓGICA

**CURSO DE QUÍMICA ORGÁNICA PARA CARRERAS DEL
ÁREA DE LAS CIENCIAS BIOLÓGICAS**

María Enriqueta A. Díaz de Vivar

Miriam Edith Solís

Marisa Gladis Avaro



ÍNDICE

Prólogo	8
Introducción	10
CAPÍTULO 1	14
Sección 1. Introducción. La química orgánica como la química de los seres vivos	14
Sección 2. Cadenas hidrocarbonadas y grupos funcionales. Geometría molecular. Isomería estructural	21
Sección 3. Estereoisomería	37
Bibliografía	46
CAPÍTULO 2	47
Sección 1. Introducción	47
Sección 2. Polaridad de enlace y polaridad molecular	49
Sección 3. Interacciones no enlazantes	51
Sección 4. Interacciones no enlazantes y estabilización de la arquitectura molecular	66
Sección 5. Propiedades físicas y estructura molecular. Influencia de la geometría molecular sobre las propiedades de las sustancias	67
Bibliografía	75
CAPÍTULO 3	77
Sección 1. Introducción	77
Sección 2. Ácidos y bases de Brønsted-Lowry	79
2.b. Fuerza de ácidos y bases	83
2.c. Predicción del sentido de las reacciones ácido-base	85
2.d. Relación entre pKa y pH – Ecuación de Henderson-Hasselbalch	86
Sección 3. Factores que afectan la acidez	88
Sección 4. Ácidos y bases de Lewis	90
Bibliografía	92
CAPÍTULO 4	93
Sección 1. Introducción. Intercambio de energía en reacciones orgánicas	93
Sección 2. Rupturas homolíticas y heterolíticas de enlace	96
	4

Sección 3. Compuestos aromáticos	103
Bibliografía	109
CAPITULO 5	110
Sección 1. Grupos funcionales polares unidos a cadenas alifáticas en moléculas de importancia biológica	110
Sección 2. Relación entre la estructura, las interacciones no enlazantes y las propiedades físicas	113
Sección 3. Propiedades químicas. Comportamiento como reactivos nucleofílicos	114
Sección 4. Los alcoholes, tioles y halogenuros de alquilo como sustratos de sustitución nucleofílica	117
Bibliografía	121
CAPÍTULO 6	122
Sección 1. Introducción	122
Sección 2. Estructura del grupo carbonilo	123
Sección 3. Propiedades químicas de los compuestos carbonílicos	125
Sección 4. Reacciones de adición nucleofílica de importancia biológica. Formación de hemiacetales en los monosacáridos	129
Sección 5. Reacciones de óxido-reducción en compuestos orgánicos	130
Sección 6. Reacciones de reducción del grupo carbonilo por adición nucleofílica de ion hidruro	135
Bibliografía	136
CAPÍTULO 7	137
Sección 1. Ácidos carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos. Tioésteres. Ésteres del ácido fosfórico: su presencia en moléculas de interés biológico	137
Sección 2. Comportamiento químico de ácidos carboxílicos y derivados. Mecanismo de reacción de sustitución nucleofílica en el acilo	140
Sección 3. Reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo de interés biológico: formación e hidrólisis de ésteres	142
Sección 4. Estabilidad diferencial de los derivados de ácidos carboxílicos: tioésteres, ésteres y amidas	144
Sección 5. Propiedades físicas de los compuestos carbonílicos	147
Sección 6. Ésteres y anhídridos del ácido fosfórico	148
Bibliografía	150
CAPÍTULO 8	151
Sección 1. Introducción	151
Sección 2. Radiación electromagnética y espectro electromagnético	151

Sección 3. Métodos espectroscópicos basados en absorción de REM	156
Sección 4. Espectroscopía Ultravioleta – Visible	157
Sección 5. Instrumental utilizado en espectroscopía Ultravioleta – Visible	168
Sección 6. Parte cuantitativa. Ley de Lambert-Beer	169
Bibliografía	172
CAPÍTULO 9	173
Sección 1. Definiciones	173
Sección 2. Hidrólisis de lípidos	174
Sección 3. Constituyentes de los lípidos hidrolizables simples con unión éster	176
Sección 4. Lípidos hidrolizables simples formados por unión éster	183
Sección 5. Lípidos hidrolizables complejos con glicerina	186
Sección 6. Lípidos hidrolizables con unión amida. Esfingolípidos	190
Sección 7. Lípidos no hidrolizables	196
SECCIÓN 8. CUADRO RESUMEN DE LÍPIDOS HIDROLIZABLES	199
Bibliografía	201
CAPÍTULO 10	202
Sección 1. Introducción	202
Sección 2. Estructura de los monosacáridos	203
Sección 3. Derivados de los monosacáridos. Azúcares fosforilados. Desoxiazúcares. Aminoazúcares y acetilaminoazúcares. Derivados por oxidación y por reducción	212
Sección 4. Formación de la unión glicosídica. N- y O-glicósidos	219
Sección 5. Glicanos	224
Bibliografía	229
CAPÍTULO 11	230
Sección 1. Introducción	230
Sección 2. Formación de la unión peptídica	231
Sección 3. Clasificación de aminoácidos según su cadena lateral	233
Sección 4. Propiedades ácido-base de los aminoácidos	235
Bibliografía	244
CAPÍTULO 12	245
Sección 2. Formación de la cadena polipeptídica	246
Sección 3. Arquitectura tridimensional de las proteínas	248
Bibliografía	263

CAPÍTULO 13	265
Sección 1. Introducción	265
Sección 2. Nucleótidos	266
Sección 3. Ácidos nucleicos	272
Bibliografía	290
EPÍLOGO	292
ANEXO I SISTEMAS DE REPRESENTACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS	293
Sección 1. Estructuras semidesarrolladas y sistema de líneas	293
Sección 2. Representación con proyecciones de Fischer	295
Sección 3. Representación de Haworth	296
ANEXO II NOMENCLATURA DE COMPUESTOS ORGÁNICOS	298
Sección 1. Construcción de los nombres sistemáticos de los compuestos orgánicos	298
Sección 2. Sistemas de nomenclatura de isómeros geométricos	308
Sección 3. Sistemas de nomenclatura de compuestos quirales	310
APENDICE: TABLAS	313
TABLA 1- FÓRMULAS Y NOMBRES DE RADICALES ALQUILO	313
TABLA 2- MOMENTOS DIPOLARES DE COMPUESTOS ORGÁNICOS	314
TABLA 3- LONGITUD DE ENLACE (r_e) Y ENTALPÍA DE DISOCIACIÓN HOMOLÍTICA DE ENLACE DE MOLÉCULAS BIATÓMICAS	315
TABLA 4- ENTALPÍA DE DISOCIACIÓN HOMOLITICA DE ENLACE PARA MOLÉCULAS POLIATÓMICAS	316
TABLA 5- Tabla de Constantes de acidez y de basicidad	317
TABLA 6- Propiedades de solventes orgánicos	319
TABLA 7- ESTRUCTURA DE FISCHER DE D-ALDOSAS	321
TABLA 08- ESTRUCTURA DE FISCHER DE D-CETOSAS	322
TABLA 09 - NOMBRES, ABREVIATURAS Y VALORES DE pKa DE AMINOÁCIDOS	323
TABLA 10- ESTRUCTURAS DE LOS L-AMINOÁCIDOS QUE FORMAN PARTE DE PROTEÍNAS	324

Prólogo

Los libros de texto de química, y entre ellos los de química orgánica, han sufrido un importante cambio en las últimas décadas. El mayor conocimiento adquirido de la estructura molecular hizo que los textos, fundamentalmente descriptivos en el pasado, pasen a tener un enfoque más vinculado con lo conceptual y estructural. El desarrollo de los métodos espectroscópicos y la difracción de rayos X han permitido un conocimiento detallado de la estructura tridimensional no sólo de las pequeñas moléculas, sino también de las macromoléculas y con ello, establecer la conexión existente entre estructura espacial y propiedades. Así, se puede satisfacer el objetivo principal para que el alumno comprenda que *la composición química determina la estructura y que la estructura determina la función*.

En los textos de las primeras asignaturas universitarias no sólo son importantes los contenidos abordados, sino también la metodología de enseñanza utilizada. Siempre es bueno recordar el viejo proverbio “Olvido lo que oigo, recuerdo lo que veo, entiendo lo que hago”. Por eso *el hacer* es fundamental.

El libro que hoy nos convoca, *Química Orgánica: de la arquitectura molecular a la función biológica* de María Enriqueta A. Díaz de Vivar, con la colaboración de Miriam E. Solís y Marisa G. Avaro, representa un soplo de aire fresco en la enseñanza de la química orgánica para las carreras de ciencias biológicas y afines, desde el punto de vista de los contenidos y metodología de la enseñanza.

En este libro se abordan los contenidos necesarios para el aprendizaje significativo de la química orgánica con una fuerte orientación hacia la comprensión de la arquitectura molecular de las biomoléculas. Este texto pretende servir de base o fundamento para que los alumnos de carreras como Licenciatura en Ciencias Biológicas, Agronomía, Bioquímica y otras afines, puedan comprender la estructura química de los compuestos orgánicos simples y de los compuestos de importancia fundamental para el metabolismo primario: lípidos, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos. En los libros de texto que se encuentran en el mercado, es destacable la ausencia de un tema, que como las interacciones moleculares no covalentes, son relevantes para la comprensión de las propiedades fisicoquímicas de las biomoléculas. El libro que aquí presentamos hace un exhaustivo análisis de las mismas, fundadas en la arquitectura molecular. El texto, a diferencia de la mayoría de los libros de química orgánica, no aborda el tema de la síntesis orgánica, ya que éste no parece pertinente para las carreras a las cuales está dirigido.

Pedagógicamente, el libro hace un aporte no sólo por la orientación mencionada en los contenidos, sino por la metodología empleada como medio de aprendizaje: se emplea la metodología del Aula-Taller: todos los contenidos se presentan a partir de conceptos relacionados con la biología como motivación introductoria y con el desarrollo de ejercicios y estudios de casos para involucrar activamente al alumno en su aprendizaje. Los resultados alcanzados en cuanto al rendimiento de los alumnos en el uso de una versión preliminar de partes del texto en la Sede Puerto Madryn de la

Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco -según reportan las autoras en diferentes presentaciones a congresos de la especialidad- han sido muy positivos, tal como lo reflejan encuestas anónimas y libres, realizadas por sus alumnos. Esto las ha impulsado a concretar esta edición formal del libro, en una primera instancia, en formato digital.

El libro representa un enfoque renovador en los contenidos y en la didáctica y es de esperar que el mismo sea aprovechado por docentes y alumnos de las carreras vinculadas con las ciencias biológicas.

Dr. Sergio Baggio

Profesor Titular Consulto

Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco

Universidad Tecnológica Nacional

Puerto Madryn, Chubut

Introducción

Presentamos este libro de química orgánica como una invitación a viajar: constituye un desafío en la construcción del propio conocimiento, para alumnos de las carreras del área de las ciencias biológicas. Es una invitación a comenzar a explorar las bases moleculares de la vida. El desafío es llegar a comprender las bases estructurales del comportamiento fisicoquímico de las biomoléculas que intervienen en el metabolismo primario, bajo este axioma: *la estructura de las moléculas determina la forma y la forma, determina la función biológica*.

Hemos acuñado este axioma a lo largo de más de veinte años dedicados a la docencia en la cátedra de Química Orgánica de la Sede Puerto Madryn de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco y hemos guiado nuestra práctica docente hacia la comprensión de ese principio que constituye el eje fundamental del desarrollo de contenidos en la materia. ¿Por qué hablamos de *viaje*? Porque planteamos un *recorrido* a través del cual el alumno (sirviéndose del lenguaje y sistemas de representación de la química orgánica) pueda iniciar el estudio de esta disciplina teniendo en claro cuál es el final del camino. Se presentan ante el alumno desde el inicio, las estructuras químicas de las principales biomoléculas que sostienen el metabolismo primario: ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y carbohidratos. El principal objetivo es llegar a manejar con soltura todos los aspectos estructurales de esas biomoléculas, que permitan comprender los aspectos fisicoquímicos que determinan su comportamiento biológico.

Así, conociendo, como motivación inicial, cuál es el final del camino, se emprende en los primeros Capítulos del libro, el estudio sistemático de todos los temas que se requiere dominar, para lograr ese objetivo final.

El desafío del recorrido presenta distintos niveles de abordaje: *¿Cómo representar la complejidad de la arquitectura tridimensional de esas moléculas en sistemas de representación bidimensionales? ¿Cómo designar esos compuestos mediante el uso de un lenguaje específico y común a toda la comunidad científica?*

Una vez dominados los sistemas de nomenclatura y de representación de las abstractas estructuras moleculares, *¿cómo analizar su comportamiento a nivel celular?*

Para continuar en el tránsito hacia el objetivo principal, se recorre el itinerario en etapas: desde el estudio de las funciones orgánicas simples, hasta el análisis de la estructura química de las complejas biomoléculas. Asimismo, es constante el abordaje desde la estructura molecular individual, hacia la constitución de la que denominamos “población de moléculas”, esto es, el análisis de las interacciones que vinculan a las moléculas entre sí, para constituir agregados que determinan su comportamiento fisicoquímico a nivel celular.

De este modo se realiza a lo largo del texto un triple abordaje: el nivel de la “población de moléculas” (la arquitectura tridimensional que adopta la población y sus interacciones entre sí y con el medio acuoso circundante); el nivel molecular (la geometría que se deriva de la particular estructura química de cada compuesto estudiado, que, a su vez, depende de su composición química) y el nivel simbólico (sistemas de representación que permiten la visualización y la comunicación de los contenidos).

Dada nuestra práctica docente de tantos años, estamos convencidas de que el rol del docente es primordialmente el de un interlocutor, que, planteando los interrogantes adecuados, despierta la curiosidad y la inquietud por conocer, fomenta la indagación y estimula la argumentación y el análisis

crítico de los argumentos expuestos. Para poder llevar a cabo esta tarea, elegimos un marco teórico: el modelo del Entorno Constructivista de Aprendizaje de Jonassen¹. Este modelo exige la presentación de cada nuevo concepto a partir de situaciones problemáticas atractivas para el alumno. Ese marco teórico ha sido incorporado en la construcción de este libro: cada nuevo tema se presenta bajo la forma de un interrogante o de un ejemplo relacionado directamente con la función biológica, para luego, mediante actividades y preguntas pertinentes, llegar a explicar, con los conceptos de química orgánica, todos los comportamientos visualizados. Es un principio de la teoría constructivista el axioma “*tómese lo que el alumno sabe, y opérese en consecuencia*” (Ausubel, Novak y Hanesian²). De este abordaje metodológico estamos convencidas. Hemos comprobado a lo largo de nuestra práctica docente universitaria, que esta didáctica interpela e involucra al alumno y lo hace sujeto, artífice de la construcción de su propio aprendizaje, que resulta así, realmente significativo (en la acepción constructivista del término).

Deliberadamente en este texto se han hecho inclusiones y exclusiones. La principal inclusión, no frecuente en los textos universitarios de química orgánica existentes para carreras de grado, es el estudio de las interacciones intermoleculares no enlazantes o no covalentes. Entendemos que este abordaje es de fundamental importancia para el estudiante de las carreras del área de las ciencias biológicas, dado que el comportamiento de las biomoléculas a nivel celular se da a partir de agregados moleculares (que en este texto denominamos “población de moléculas”) y de las vitales interacciones *soluto-solvente* (que, entre otras cosas, determinan, por ejemplo, los pliegues de las cadenas de proteínas). Un enfoque termodinámico de estos temas habitúa al alumno a que cuando estas interacciones son posibles, el sistema se estabiliza y esto determina que sean viables ciertos procesos metabólicos y no otros. El estudio sistemático de las interacciones no enlazantes se inicia en el Capítulo 2, para que el alumno incorpore desde el comienzo del cursado todos los conceptos relevantes del tema, y se aplica constantemente en los restantes Capítulos.

Otra inclusión que creemos ordenadora e importante, es el tema de las teorías ácido-base, que se aborda en el Capítulo 3. Así como el tema de las interacciones intermoleculares (estudiado en el Capítulo 2) permite comprender los aspectos fisicoquímicos de las propiedades observables de los sistemas moleculares de importancia biológica, la teoría ácido-base de Lewis constituye el eje vertebrador del estudio del comportamiento químico de los compuestos orgánicos. Esta teoría brinda las herramientas básicas para poder analizar todas las reacciones entre las funciones orgánicas, considerándolas como interacciones ácido (electrófilo)/base (nucleófilo). Asimismo, para un buen manejo de los equilibrios ácido-base de las proteínas y aminoácidos en solución acuosa, es imprescindible el estudio de la teoría ácido-base de Brønsted y Lowry, que también se aborda en el Capítulo 3.

El eje vertebrador del estudio de las funciones orgánicas simples es el del orden creciente de oxidación. Se estudian los compuestos desde los más reducidos (hidrocarburos) hasta los más oxidados (ácidos y derivados de ácidos), seleccionando siempre aquellos que integran las biomoléculas ya mencionadas. Se incluye una sección en el Capítulo 6, sobre criterios para establecer el grado de oxidación de un compuesto orgánico y el mecanismo de reducción a través de nucleótidos dadores de hidruro, de indudable importancia metabólica.

Asimismo, otra inclusión interesante en este texto, en el Capítulo 7, es el estudio de funciones orgánicas azufradas: tioles, tioéteres y tioésteres, que integran importantes moléculas de interés biológico, tales como ciertos aminoácidos y coenzimas. Se incluye además el estudio de los ésteres y anhídridos del ácido fosfórico, funciones orgánicas fundamentales para la vida, en tanto constituyen

la columna vertebral de los nucleótidos. La particular reactividad del grupo tioéster y la nucleofilicidad del grupo tiol permiten explicar por qué algunos tioésteres se comportan como nodos metabólicos. Asimismo, en el Capítulo 7 se analizan las diferencias de estabilidad química de ésteres, proteínas, tioésteres y ésteres del ácido fosfórico, en relación a las biomoléculas que contienen esos grupos funcionales, lo que permite explicar su diferente comportamiento biológico.

Hemos privilegiado la unicidad en el trayecto cognitivo, para lograr un texto que constituya un camino claro desde los conceptos iniciales hasta el objetivo final, ya mencionado. En aras de esa unicidad, debemos mencionar dos importantes y deliberadas exclusiones: se ha evitado el estudio de la síntesis orgánica, dado que este texto está dirigido a futuros profesionales del área de la biología y carreras afines, que difícilmente encontrarán entre sus incumbencias el desarrollo de nuevos compuestos.

Por otra parte, se ha excluido el estudio de los métodos espectroscópicos de análisis estructural, tales como Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas, porque en los planes de estudios de las carreras de Licenciatura en Ciencias Biológicas, la asignatura Química Orgánica es una asignatura cuatrimestral, de primer año, de cien horas de clase. Así, se decidió, en función del tiempo disponible, privilegiar la sencilla espectrofotometría UV-visible, de uso rutinario en todos los laboratorios químico-biológicos.

Finalmente, se aborda en los últimos Capítulos el estudio de cada una de las clases de biomoléculas fundamentales: lípidos, hidratos de carbono, proteínas y ácidos nucleicos. En cada uno de ellos se hace uso de las herramientas más modernas disponibles para la comprensión de sus estructuras químicas, tales como las bases de datos LIPID MAPS, Protein Data Bank, Nucleic Acid Database y similares. En estos Capítulos se aborda el estudio sistemático de las principales estructuras químicas de esas biomoléculas, su construcción a partir de las funciones orgánicas simples ya estudiadas en el curso y principalmente, su arquitectura molecular tridimensional, basada en su estructura química y en las interacciones intermoleculares que la estructura química determina.

El viaje culmina con el fascinante mundo del genoma. Cierra el texto, cumpliendo el ciclo: se partió del *dibujo* del ADN y se termina con su estudio químico integral. Se ha recorrido el camino, que se ha “construido al andar”, parafraseando al poeta.

Esperamos que este texto sea el punto de partida para un aprendizaje profundo, reflexivo y, por qué no, feliz, de la química orgánica para los estudiantes del área de las ciencias biológicas.

María Enriqueta A. Díaz de Vivar
Miriam Edith Solís
Marisa Gladis Avaro

¹Jonassen, D. (2000) El diseño de entornos constructivistas de aprendizaje. En Ch. Reigeluth (Ed): Diseño de la instrucción. Teoría y modelos (225-250). Madrid: Aula XXI Santillana.

²Ausubel, D., Novak, J. and Hanesian, H. (1978). Educational Psychology: A Cognitive View (2nd Ed.). New York: Holt, Rinehart & Winston.

CAPÍTULO 1

Química orgánica: la química de los seres vivos. Estructura y nomenclatura de compuestos orgánicos

Conceptos introductorios. Arquitectura Molecular: Estereoquímica. Isomería. Química del Carbono. Grupos funcionales más importantes para la Biología. Nomenclatura. Geometría del átomo de carbono: orbitales atómicos híbridos. Isomería estructural: de cadena, de posición, de función. Estereoquímica. Isomería en el espacio: isomería cis/trans en alquenos y en ciclos. Quiralidad. C quiral. Enantiómeros. Diastereoisómeros. Forma Meso. Sistemas de nomenclatura de estereoisómeros: sistemas E/Z, R/S, D/L.

Sección 1. Introducción. La química orgánica como la química de los seres vivos

La célula, constituyente básico y primordial de los seres vivos es una poderosa maquinaria donde intervienen numerosos componentes, perfectamente sincronizados, en un ambiente acuoso de características suavemente moduladas en cuanto a sus condiciones de temperatura, acidez y concentración de solutos. Para que esa compleja maquinaria funcione adecuadamente, existen requerimientos tanto de composición química del sistema como de la energía que se desprende o se consume en determinados procesos celulares.

Desde el punto de vista de la composición química, este complejo sistema (la célula), está constituido mayoritariamente por agua (alrededor del 70%-85% en peso), por lo cual se puede decir que la química de la célula es la **química de las soluciones acuosas**. En el medio acuoso se encuentran suspendidas o disueltas numerosas especies químicas, desde simples iones metálicos hasta moléculas complejas, como las proteínas. Entre los iones metálicos más importantes, se encuentran el ion potasio K^+ , el ion sodio Na^+ , el ion calcio Ca^{2+} , el ion magnesio Mg^{2+} , (algunos predominan en el líquido intracelular, como el potasio, y otros, en el líquido extracelular, como el sodio). Sin embargo, aun cuando a estos cationes inorgánicos se los puede considerar como especies químicas muy simples, es preciso recordar que, por ejemplo, iones como el sodio o el calcio en solución acuosa, se encuentran hidratados, formando **compuestos de coordinación** (Figuras 1.a. y 1.b.).

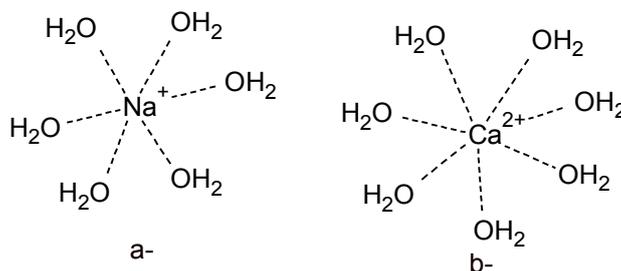


Fig. 1. a. Ion sodio hidratado b. Ion calcio hidratado

Otras especies químicas que se encuentran en la célula son aniones inorgánicos, como el ion cloruro Cl^- y el ion bicarbonato HCO_3^- . Iones minoritarios en cuanto a su concentración son: el ion sulfato SO_4^{2-} y los iones del ácido fosfórico, $H_2PO_4^-$ y HPO_4^{2-} .

Algunos elementos químicos inorgánicos se encuentran en baja proporción y se denominan por ello **oligoelementos**, como Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} .

Sin embargo, el mayor porcentaje en peso seco de una célula está compuesto por **materia orgánica**.

¿Qué se entiende por **materia orgánica**? Es el conjunto de especies químicas que poseen el elemento carbono (C) en su composición (excepto el CO_2 , el ion bicarbonato, HCO_3^- y el ion carbonato, CO_3^{2-}). Se puede decir que la química orgánica **es la química del C**. Sin embargo, debido a la alta capacidad del C para formar uniones químicas estables entre átomos del mismo elemento (o con otros, como H, O, N, P y S), se forman especies químicas más complejas, que son las que sustentan la vida. Justamente, la denominación de **química orgánica** está relacionada con el hecho de que los primeros compuestos del C que se estudiaron fueron de origen natural. En la civilización actual, son muchos más los compuestos de C que se producen por síntesis en la industria, por lo cual, el término **química del C** es mucho más amplio que el de química orgánica. En este texto se abarcará el estudio de los compuestos orgánicos que se encuentran en los seres vivos y sostienen el **metabolismo primario**.

Entre los compuestos orgánicos presentes en la célula, dos clases de biomoléculas ocupan un lugar fundamental: los **ácidos nucleicos** y las **proteínas**. Los primeros son compuestos de C, H, N, O y P y las segundas, compuestos de C, H, N, O y S, que, por sus importantes funciones metabólicas, pueden considerarse como esenciales para el sostenimiento de la vida. Todos los organismos vivos (y esto es una prueba de la Teoría de la Evolución) están constituidos por las mismas clases de biomoléculas: los **hidratos de carbono**, los **lípidos**, las **proteínas** y los **ácidos nucleicos**. Estos compuestos son **metabolitos primarios**, biomoléculas esenciales sin las cuales no puede ocurrir normalmente el metabolismo celular.

Ejemplo 1

La Figura 2 muestra la representación de la estructura de un fragmento de ácido desoxirribonucleico, ADN:

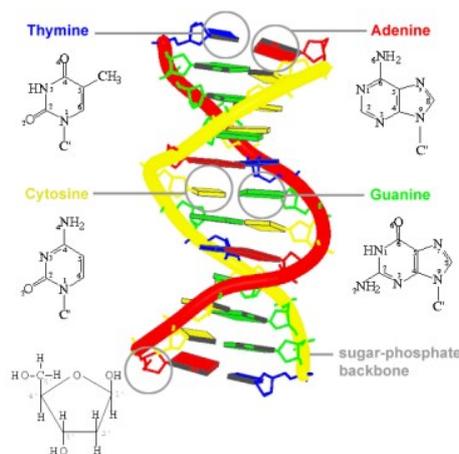


Fig. 2. Estructura química del ADN. Imagen tomada de NUCLEIC ACID DATABASE- EDUCATION.
<http://ndbserver.rutgers.edu/ndbmodule/education/education.html>

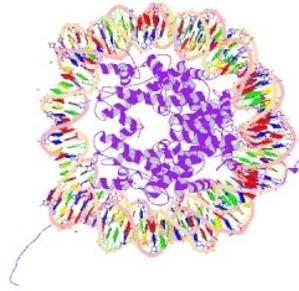


Fig. 3. Nucleosoma. Complejo entre la proteína (en violeta) y un fragmento de ADN. Tomado de PROTEIN DATA BANK <http://www.rcsb.org/pdb/explore/images.do?structureId=1AOI>

El ADN está integrado, como se observa en la Figura 2, por dos hebras enrolladas entre sí formando la estructura tridimensional conocida como *doble hélice*. Ambas hebras se mantienen vinculadas entre sí mediante una clase **de interacciones intermoleculares no enlazantes** llamada **punto de hidrógeno**. A su vez, cada hebra mantiene su forma espacial de hélice debido a que las bases nitrogenadas que la integran, siendo totalmente planares, se colocan paralelamente entre sí, interactuando mediante otra clase de interacciones no enlazantes llamadas **interacciones areno-areno o π - π** .

A su vez, cada componente químico fundamental de la macromolécula (base nitrogenada, hidrato de carbono, ion fosfato) se mantiene unido al otro mediante arreglos de átomos característicos, llamados **grupos funcionales**; en estos casos, el grupo **éster fosfórico** y el **grupo N-glicósido** (Figura 4).

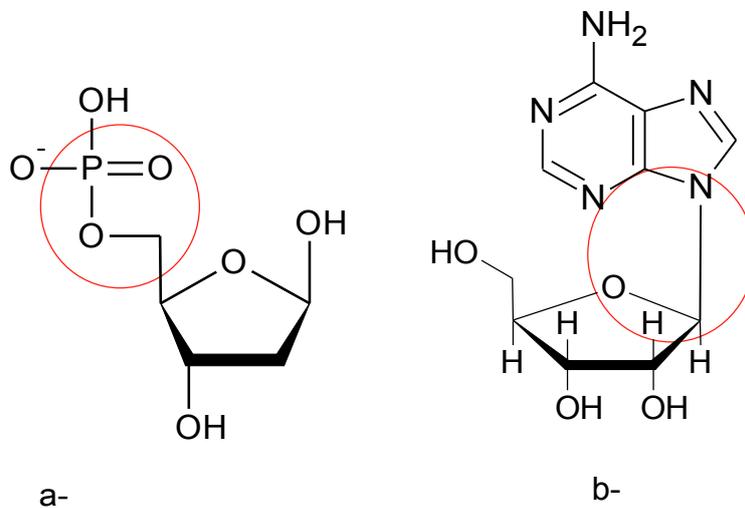


Fig. 4.a. Éster fosfórico entre el ion fosfato y el monosacárido 2-desoxirribofuranosa
b. Unión N-glicosídica entre la base Adenina y la 2-desoxirribofuranosa

Ejemplo 2

Las proteínas son macromoléculas constituidas por unidades fundamentales: los **aminoácidos**. Existen unos veinte a veintidós aminoácidos que forman las proteínas. Éstos se vinculan entre sí mediante una reacción química, formando uniones entre los aminoácidos que se denominan uniones peptídicas. Los aminoácidos así vinculados forman largas cadenas polipeptídicas, que constituyen la estructura primaria de las proteínas. En la Figura 5 se observa la vinculación química entre dos aminoácidos (alanina y glutamina), mediante una unión peptídica (recuadrada en la figura 5):

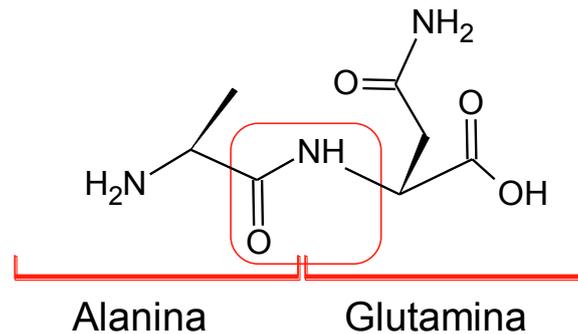


Fig. 5. Péptido alanilglutamina

Parte de la molécula de cada aminoácido queda sin intervenir en esas uniones y determina, mediante las interacciones no enlazantes entre ellas, los plegamientos de las largas cadenas de aminoácidos, que determinan la **forma tridimensional** de las **proteínas**, que es la base de su función biológica. En la Figura 6 se observa una representación de la estructura tridimensional de una **proteína globular**, como la albúmina (Figura 6.a) y de la una **proteína fibrosa**, como el colágeno (Figura 6.b.)

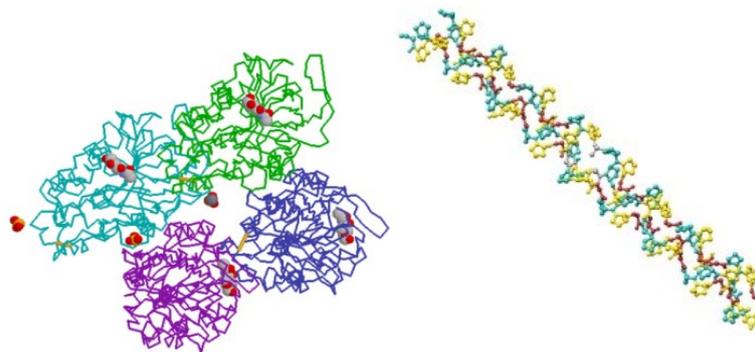


Fig. 6.a. Estructura tridimensional de ovoalbúmina (Código 1OVA, Protein Data Bank) b. Estructura tridimensional de colágeno (Código 1CAG, Protein Data Bank)

Ejemplo 3

La célula eucariota está delimitada por una membrana. Esta membrana está constituida por una doble capa de **lípidos polares**, en la que se insertan ciertas **proteínas** y **carbohidratos**. Un típico lípido de membrana es la **fosfatidilcolina** (lecitina), cuya estructura química se observa en la Figura 7.

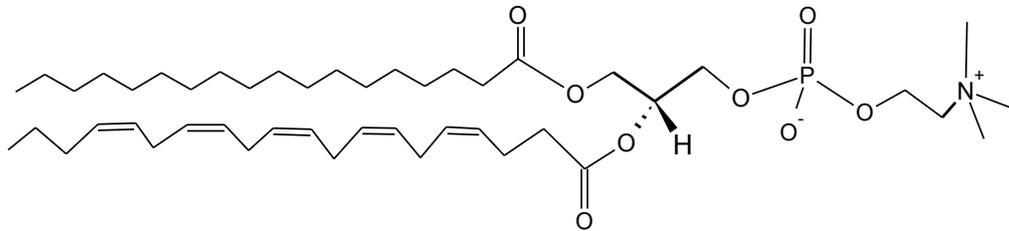


Fig. 7. Estructura de líneas de un ejemplo de fosfatidilcolina

Esta clase de moléculas está formada por dos largas **cadena hidrocarbonadas** y por un **ion fosfato** vinculado a un **compuesto nitrogenado**. Tanto el ion fosfato como el compuesto nitrogenado se encuentran cargados eléctricamente (con carga negativa el fosfato y positiva el compuesto nitrogenado) en las condiciones de acidez del medio celular. Estas cargas le confieren una particular afinidad con el agua, mientras que las cadenas hidrocarbonadas son **hidrofóbicas**.

Estas propiedades explican el ordenamiento espacial de la bicapa lipídica, limitando ambas fases acuosas, la del medio extracelular y la del medio intracelular.

Ejemplo 4

Los **polisacáridos** son moléculas formadas por unidades de **monosacáridos**, azúcares simples que se vinculan entre sí mediante reacciones químicas, originando largas cadenas, como en el caso de la **celulosa** o glóbulos, como en el caso de **glucógeno** o del **almidón**.

En la Figura 8.a se observa la representación con **estructuras de Haworth** de un fragmento de **celulosa** y en la Figura 8.b se observa la representación con **estructuras de Haworth** de un fragmento de uno de los componentes del **almidón**, que es la **amilosa**.

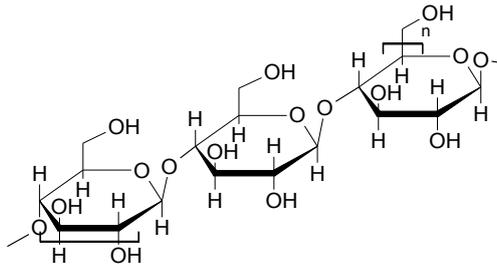


Fig. 8.a. Celulosa

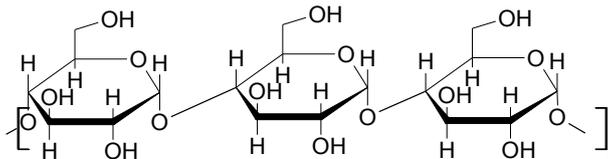


Fig. 8.b. Amilosa

Si bien ambos compuestos están formados por **D-glucopiranosas**, existen dos clases de glucosa que se diferencian en la orientación espacial del OH del primer C. En la Figura 9 se observan las estructuras de Haworth de **α -D-glucopiranosas** y de **β -D-glucopiranosas**.

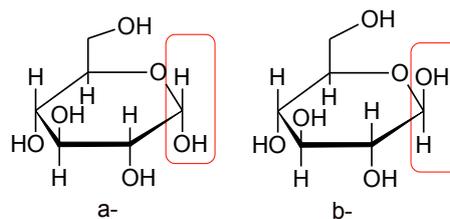


Fig. 9.a. D-glucopiranosas b. D-glucopiranosas

De estos ejemplos se traduce que, para explorar el desafiante mundo de las **biomoléculas**, es preciso reconocer que las biomoléculas son moléculas complejas, formadas por unidades más simples y que esas unidades más simples tienen su estructura molecular característica.

A lo largo del curso se verá que la particular estructura química (**constitución**) de las moléculas posibilita sus **arreglos espaciales** (**conformación** y **configuración**) y esta arquitectura espacial determina su función biológica. La **arquitectura tridimensional** molecular está sostenida por **interacciones inter- o intramoleculares no enlazantes**, que estabilizan determinadas **conformaciones**. La **estabilidad** producida se debe a que el sistema (macromolécula en este caso)

libera la energía de cada una de las interacciones no enlazantes que se producen, quedando con un nivel menor de **energía potencial**. Es un principio fundamental que las moléculas se estabilizan en la conformación de menor energía y este principio explica muchos comportamientos a nivel bioquímico.

A partir de los ejemplos, se puede generalizar una metodología de estudio de las moléculas de interés biológico en el ámbito de la química orgánica: se analizará la **constitución** de cada biomolécula bajo estudio y se detectarán los **grupos funcionales** presentes. Los **grupos funcionales** son arreglos particulares de átomos, con estructura química y geometría definida, que caracterizan a cada familia de compuestos orgánicos. Estos grupos funcionales confieren a la molécula que integran, **propiedades características**, tanto físicas como químicas. En cuanto al **comportamiento químico**, es posible racionalizar las propiedades químicas de las moléculas orgánicas con base en los grupos funcionales que las integran.

Asimismo, la **constitución** de las moléculas es la base de una determinada **geometría espacial**, que será la base de las **propiedades físicas**. Es importante resaltar que las propiedades físicas (por ejemplo: **punto de fusión**, **solubilidad**, **punto de ebullición**) son propiedades observables a nivel macroscópico, que se producen en una población de un número considerable de moléculas. Es preciso recordar que un mol de cualquier compuesto, esto es, su masa molar relativa expresada en gramos, contiene una cantidad de moléculas igual al número de Avogadro ($6,0 \times 10^{23}$ moléculas). Por ejemplo, un mol de la base **timina** presente en el ADN pesa 126,11 gramos, y contiene el número de Avogadro de moléculas.

Básicamente, todas las moléculas de interés biológico están formadas por **cadena hidrocarbonada** y uno o más **grupos funcionales** característicos, como se observó en el Ejemplo 3.

Las cadenas hidrocarbonadas están constituidas por átomos de **C** vinculados entre sí por **enlaces covalentes**. Cada átomo de C completa sus **cuatro valencias** mediante uniones covalentes simples con átomos de H.

Ejemplo 5

La Figura 10 representa una molécula del **ácido palmítico**, un importante constituyente de los **lípidos**. Este compuesto está constituido por dieciséis átomos de C, quince de los cuales integran una **cadena hidrocarbonada**, y el otro átomo de C forma, con O e H, el **grupo funcional carboxilo**.

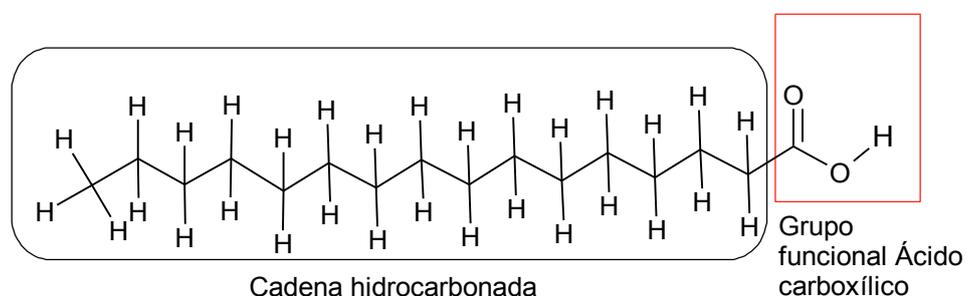


Fig. 10. Ácido palmítico. Cadena hidrocarbonada y grupo funcional ácido carboxílico

Para poder manejar con soltura todos los conceptos químico-biológicos involucrados en el estudio de las biomoléculas, es necesario utilizar un lenguaje específico de la química orgánica y de la química biológica, que está constituido por una serie de **sistemas de representación** y de **nomenclatura de compuestos orgánicos**.

Como se observa en la Figura 10, se ha empleado un **sistema de representación** para escribir la fórmula de la molécula de **ácido palmítico**. Esta no es la única forma de representar los átomos que la constituyen y las uniones químicas que vinculan esos átomos entre sí. Existen diversos sistemas de representación, cada uno de los cuales tiene una utilidad particular. Por ejemplo, la molécula de ácido palmítico está constituida por 16 átomos de C, 32 átomos de H y 2 de O, con lo que se la podría representar como $C_{16}H_{32}O_2$. Sin embargo, esa fórmula, llamada **fórmula condensada**, no describe exactamente la vinculación particular de los átomos en la molécula. Particularmente, no permite reconocer una importante característica de esta molécula, que es su **grupo funcional ácido carboxílico**, que le da propiedades químicas propias. Por otra parte, como se trata de una molécula muy larga, se utiliza una simplificación que no muestra los átomos de C, que están simbolizados por un cruce de líneas. En el Anexo I se analizan diversos **sistemas de representación de moléculas**.

Se mencionó más arriba que el funcionamiento celular no sólo involucra procesos químicos, sino que a éstos se le asocian requerimientos energéticos. Para que se produzca un **cambio químico**, es decir, para que unos compuestos se transformen en otros, como sucede continuamente en el metabolismo celular, algunos enlaces covalentes se rompen, y esta ruptura requiere un **aporte de energía** y se forman otros enlaces covalentes nuevos, lo que provoca una **liberación de energía**. Estos intercambios energéticos se estudiarán en el Capítulo 4. Cada átomo contribuye a la formación del **enlace covalente** poniendo en juego electrones de valencia en determinadas y únicas orientaciones en el espacio, que determinan la **geometría molecular** de cada compuesto formado. En consecuencia, la **estructura de un compuesto** determinará su **reactividad, es decir, su comportamiento químico**.

También la estructura química determina la posibilidad de la interacción de las moléculas con la **radiación electromagnética**. De interés biológico, son las interacciones de las radiaciones infrarroja, visible y ultravioleta con los sistemas químicos. La interacción de la radiación electromagnética con las moléculas orgánicas se estudiará en el Capítulo 8.

Sección 2. Cadenas hidrocarbonadas y grupos funcionales. Geometría molecular. Isomería estructural

Se mencionó anteriormente que la química orgánica, entendida como la química de los seres vivos, es la química de los compuestos de C, H, O, N, P y S. Particularmente importante es el análisis del átomo de **C**, que integra siempre el esqueleto fundamental de las biomoléculas. Se comenzará analizando la molécula orgánica más simple: la del **metano**.

Actividad 1

El **metano**, está compuesto por **C** e **H**.

a. Para determinar su fórmula mínima y molecular, se efectuó un **análisis elemental cuantitativo**, que arrojó los siguientes resultados: el 75% de la masa del metano es C y el 25% es H. Determine la **fórmula mínima**.

- b. Sabiendo que la densidad del gas metano es $0,717 \text{ g.L}^{-1}$ en CNPT, determine su masa molar relativa.
- c. Con ambos datos, determine la **fórmula molecular** del metano.
- d. Visualice, utilizando el programa Mercury o el visor Jmol, la molécula de metano.
- e. Mida los ángulos formados por H-C-H.
- f. ¿La molécula es plana?
- g. Considere la estructura electrónica del estado fundamental del átomo de C, elemento del **segundo período** y del **Grupo IV** (14 A) de la **Tabla Periódica**. ¿Cuántos electrones desapareados presenta el átomo de C en su estado fundamental?
- h. ¿Con cuántos átomos de H podría formar enlaces covalentes si el átomo de C tuviese la estructura electrónica del estado fundamental?

Dado que la estructura electrónica del estado fundamental del átomo de C no explica la estructura y geometría del metano (ni de ningún otro compuesto carbonado), se utiliza la teoría de **Combinación Lineal de Orbitales Atómicos**, para explicar estos hechos. De acuerdo a esta teoría, aplicada al átomo de C, se produce un reordenamiento de los orbitales atómicos del estado fundamental, recombinándose **un orbital atómico 2s** con **tres orbitales atómicos 2p**, para formar nuevos **cuatro nuevos orbitales atómicos**, todos de igual energía, que responden a la geometría real observada para la molécula, y se denominan **orbitales híbridos atómicos sp^3** (Figura 11).

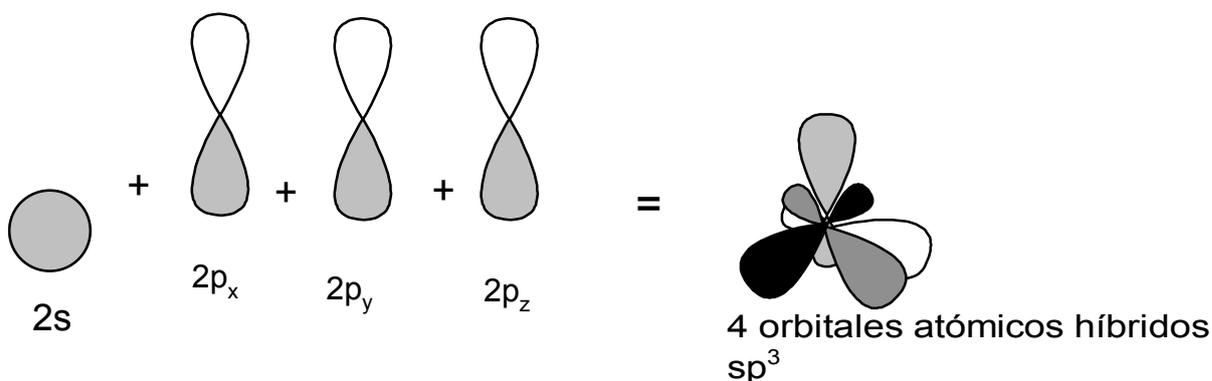


Fig. 11. Formación de orbitales atómicos híbridos sp^3

Cada uno de esos **orbitales híbridos** contiene **un electrón** de valencia. De este modo, el átomo de C pone en juego sus **cuatro electrones de valencia**. Cada uno de ellos puede integrar un **enlace covalente simple** al aparearse con un electrón de otro átomo (Figura 12),

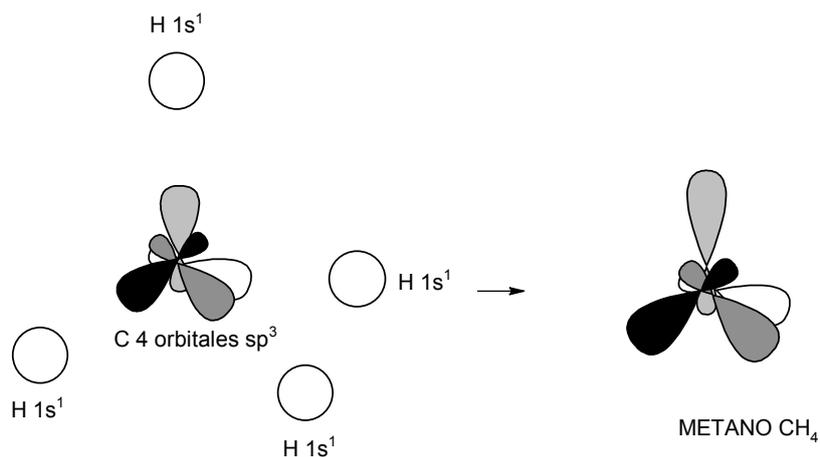


Fig. 12. Formación del metano a partir de los átomos de C e H

Cada enlace covalente constituye un **orbital molecular**. Estos orbitales moleculares se denominan **orbitales sigma** o **enlaces tipo sigma** y son los enlaces simples que vinculan los átomos entre sí. Desde el punto de vista biológico, la importancia de este tema radica en la geometría del átomo de C, producida por esta distribución electrónica, cuando éste está enlazado a otros cuatro átomos.

Ejemplo 6

En el Ejemplo 5 se observó la estructura de líneas del **ácido palmítico**. En la Figura 13 se observa la conformación espacial de la molécula, a través del programa Mercury. En este programa, los átomos de C se representan en gris, los de H, en blanco y los de O, en rojo. Obsérvese la cadena hidrocarbonada, formada por los C con hibridación sp^3 , que adopta una forma de zig-zag.

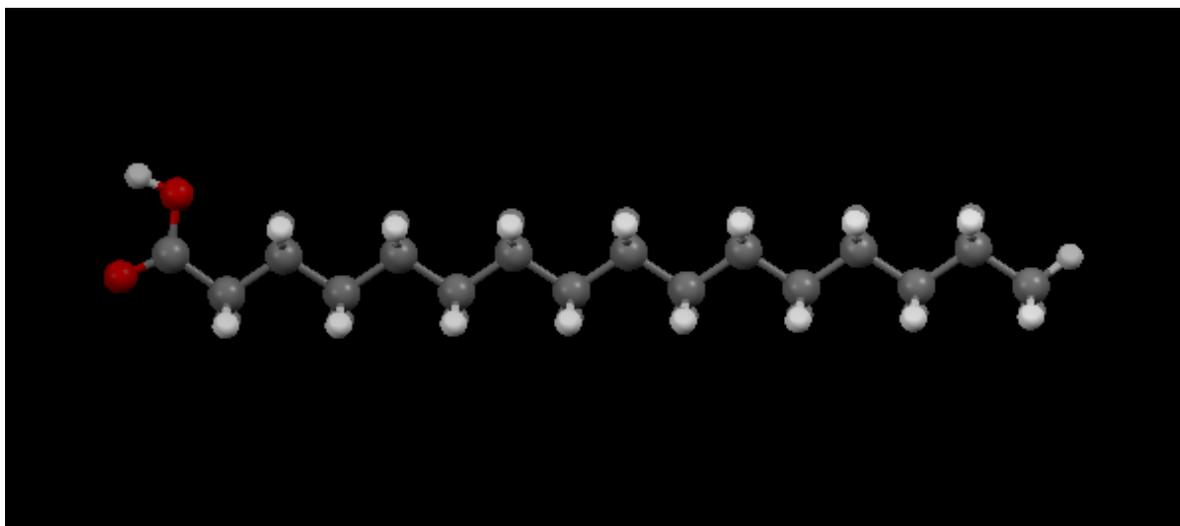


Fig. 13. Estructura tridimensional del ácido palmítico. (Mercury 3.3 Tomado de <https://www.ccdc.cam.ac.uk/.../FreeSoftware.aspx>)

Actividad 2

a. Observe, utilizando Mercury o Jmol, las geometrías en estilo *esferas y palillos* para compuestos con largas cadenas hidrocarbonadas:

b. Situándose en cualquiera de los átomos de C de alguno de estos compuestos, determine el valor de los ángulos que forman los enlaces covalentes, alrededor de cada átomo de C.

¿Por qué los ángulos alrededor de cualquier C que integra las cadenas hidrocarbonadas observadas antes, son siempre mayores que 90° ? ¿Por qué los átomos de C y sus cuatro átomos vecinos no se ubican en un plano?

Las respuestas a estas preguntas están dadas por la **Teoría de Repulsión de Pares Electrónicos de Valencia (TRePEV)**. Esta teoría explica la **geometría alrededor de un átomo central**, con base en las regiones con alta densidad electrónica que se encuentran presentes a su alrededor. Esas regiones de alta densidad electrónica se denominan **dominios**.

- Cada enlace covalente se considera un dominio.
- Los enlaces múltiples (dobles o triples) se consideran como un solo dominio.
- Cada par de electrones no enlazantes o libres, constituye un dominio.
- Los dominios deben repelerse, dado que son zonas de alta densidad electrónica, es decir, de carga del mismo signo (negativo).

Al repelerse los dominios, se da origen a particulares geometrías alrededor del átomo sobre el que se analizan los dominios, pudiendo darse una distribución de dominios en el plano o fuera de éste. **La repulsión minimiza la energía potencial del sistema**. Una medida de la repulsión se puede estimar mediante el registro del valor de los ángulos alrededor del átomo central. La **máxima repulsión**, que origina la **mínima energía potencial**, se da cuanto **mayor es el ángulo** formado por los dominios analizados, alrededor del átomo central que se considera.

En el Ejemplo 6 y en la Actividad 2 se observó que los átomos de C de las cadenas hidrocarbonadas están rodeados de cuatro dominios. Estos se repelen entre sí debido a la densidad de electrones de los dominios. Al maximizar la repulsión, los dominios se alejan entre sí, dando una **geometría tridimensional tetraédrica**. En esta geometría, los ángulos alrededor del átomo central son de $109,5^\circ$, mientras que si los cuatro dominios se distribuyesen sin salir del plano, los ángulos entre ellos serían de 90° .

2.a. Isomería de cadena

El hecho de que el átomo de C pueda vincularse con otros átomos formando largas cadenas, da una gran versatilidad a los compuestos que pueden derivarse de estas combinaciones. Justamente, esa versatilidad es la base química de la vida en la tierra, donde los organismos vivos están constituidos sobre la base de cadenas hidrocarbonadas. Ya se mencionó que, debido a esta capacidad del átomo de C para formar largas cadenas C-C, una **fórmula condensada** no siempre identifica exclusivamente a un compuesto, sino que es preciso mostrar exactamente cómo los átomos se conectan entre sí, e inclusive, algunas veces, qué distribución geométrica adoptan en el espacio tridimensional.

Actividad 3

- Se visualizó en los Ejemplos 5 y 6 la estructura tridimensional del **ácido palmítico**, que posee una cadena hidrocarbonada alargada o cadena lineal.
- Escriba la fórmula condensada del **ácido palmítico**.
- Conservando el mismo **grupo funcional ácido carboxílico**, escriba la estructura de líneas del **ácido 14-metilpentadecanoico**.
- Compare las **cadena hidrocarbonadas** de ambos compuestos.

Un ácido como el último, pertenece a la familia de los ácidos grasos ramificados, que son característicos de los lípidos de las bacterias y pueden utilizarse como biomarcadores para estudios de ecología trófica.

Actividad 4

- Utilizando la Tabla 11 del Apéndice, compare la estructura de los **aminoácidos leucina e isoleucina**.
- Escriba la fórmula condensada de cada uno y compárelas.

Como puede observarse, una **misma fórmula condensada** es compartida por varios compuestos.

Los compuestos que tienen **igual fórmula molecular** pero **distinta estructura** se denominan **isómeros**. Los compuestos que comparten la misma fórmula molecular tienen, obviamente, igual **composición química**, en cuanto al porcentaje de cada elemento que forma la molécula.

Los casos analizados en la Actividad 3 y en la Actividad 4 muestran pares de compuestos que se relacionan entre sí por tener **la misma fórmula molecular** y **distintas cadenas hidrocarbonadas**. Para obtener cadenas diferentes, fue necesario cambiar la **conectividad** entre los átomos que las constituyen. Así, dejando de lado el grupo funcional ácido carboxílico del **ácido palmítico**, se observa que éste posee quince átomos de C vinculados entre sí, en una **cadena lineal**. Por otra parte, en el **ácido 14-metilpentadecanoico**, la cadena hidrocarbonada lineal sólo tiene catorce átomos de C y un **grupo metilo** que se vincula al penúltimo C, dando así una **ramificación** en la cadena. Algo similar ocurre en la **leucina** y la **isoleucina**.

Estos isómeros, que difieren en la cadena hidrocarbonada, se denominan isómeros de cadena o isómeros de esqueleto.

Como se ha visto en el Ejemplo 3 y en el Ejemplo 6, muchas biomoléculas contienen largas **cadena hidrocarbonadas**. Esas cadenas hidrocarbonadas pueden ser abiertas, y se denominan **alifáticas** o pueden formar **ciclos** o **anillos**. En estos casos pueden denominarse **cadena alicíclicas** o, en ciertos casos particulares, **anillos aromáticos**.

Si un compuesto orgánico sólo contiene átomos de C y de H, se denomina **hidrocarburo**. Los hidrocarburos son los compuestos orgánicos más sencillos. Su fórmula general es C_xH_y .

Las cadenas hidrocarbonadas que presentan el **máximo número de átomos de H** al que puede unirse por enlace covalente cada átomo de C, se denominan **cadenas saturadas**. Para las cadenas saturadas, el número de átomos de C es C_nH_{2n+2} si se trata de un hidrocarburo. Si la cadena hidrocarbonada forma parte de otro compuesto, se resta un H, siendo la fórmula de la cadena saturada: C_nH_{2n+1}

Los hidrocarburos alifáticos saturados se denominan alcanos

Actividad 5

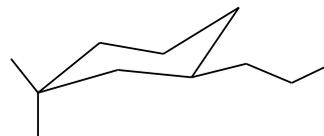
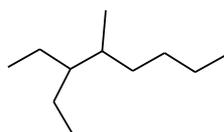
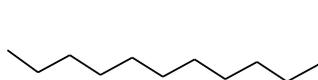
- Complete la siguiente Tabla construyendo las estructuras de los **alcanos** con la cantidad de átomos de C que indica la primera columna y considerando que cada átomo de C debe estar formando cuatro enlaces covalentes. Utilizando el Anexo II, dé el nombre IUPAC de cada compuesto.
- Indique cuál de las formas en que se escriben las estructuras se asemeja más a la estructura de Lewis del compuesto e indique si aparecen pares de electrones libres.
- Visualice sus estructuras de esferas utilizando el visor Jmol.
- En esas estructuras, observe un C terminal, indique a cuántos átomos de H y de C está unido y, utilizando el Anexo II, indique qué nombre se le da al grupo terminal.
- Considere lo solicitado en el ítem d, pero observando el caso de un C intermedio.

Número de átomos de C	Nomenclatura	Estructura semidesarrollada	Estructura de líneas
1C			
2C			
3C			
4C			
5C			
9C			
10C			

Si en una cadena hidrocarbonada se reemplaza un H por otra cadena hidrocarbonada más corta, ésta última se denomina **sustituyente**. Las cadenas que actúan como sustituyentes se denominan **grupos o radicales alquilo** y se denotan con **genéricamente con la letra R**. Para conocer más sobre la estructura y nomenclatura de radicales alquilo, consulte el Anexo II.

Actividad 6

a. Con ayuda del Anexo II, indique el nombre de los siguientes compuestos:



b. Indique cuáles son **alifáticos** y cuál **alíclico**. Señale el **alcano ramificado**.

c. Determine si son isómeros y fundamente.

Cada átomo de C de una cadena carbonada se puede clasificar según la cantidad de otros átomos de C a los que se enlaza, como

- Carbono Primario (C1°): C unido a un único C
- Carbono Secundario (C2°): C unido a dos átomos de C
- Carbono Terciario (C3°): C unido a 3 átomos de C
- Carbono Cuaternario (C4°): C unido a 4 átomos de C

Actividad 7

Clasifique cada uno de los átomos de carbonos de los compuestos de la Actividad 6, según sean C1°, C2°, C3° o C4°.

2.b Cadenas hidrocarbonadas insaturadas

Actividad 8

Como se vio en el Ejemplo 3, entre las moléculas de importancia biológica se encuentran los compuestos que conforman la estructura de la membrana celular de los eucariotas. Estos compuestos son los lípidos de membrana (**fosfolípidos**).

a. Observe la estructura de las cadenas hidrocarbonadas que constituyen el fosfolípido y registre a cuántos átomos de H está unido cada átomo de C.

b. Determine si ambas cadenas cumplen con la fórmula C_nH_{2n+1} .

El **déficit de átomos de H** causado por los enlaces múltiples se denomina **insaturación**.

Actividad 9

Se ha estudiado ya el caso del átomo de C que forma **cuatro enlaces covalentes simples** con otros cuatro átomos. Considere ahora la molécula de **eteno** o **etileno**, cuyas fórmulas condensada y semidesarrollada son:



Visualice este compuesto en Jmol y observe la geometría alrededor de cada átomo de C.

Cuente el número de dominios alrededor de cada átomo de C. Explique la geometría observada con base en la TRePEV.

Los compuestos más sencillos que presentan **cadenas hidrocarbonadas insaturadas** son los **hidrocarburos** llamados **alquenos**. Tienen como característica común el poseer **uno o más enlaces dobles C=C** dentro de su estructura molecular, por lo que tienen menos átomos de H que el alcano correspondiente. Cuando el compuesto tiene **un solo doble enlace**, su fórmula general es C_nH_{2n} . En este caso, y en todos los grupos funcionales donde el C presente un **enlace doble** con otro átomo (sea con otro átomo de C o de algún otro elemento), el C pone en juego **tres orbitales atómicos híbridos**, formados por la **combinación lineal** de un orbital **2s** con **dos orbitales 2p**. Cada orbital así formado se denomina **orbital sp^2** , y contiene **un electrón**. Esos orbitales se ponen en juego en la formación de cada uno de los enlaces simples entre el C y los átomos vecinos, formando **orbitales moleculares de tipo sigma**.

En la formación de los tres **orbitales híbridos sp^2** , queda sin hibridizar un orbital $2p_z$, conteniendo un electrón. Este orbital, con orientación perpendicular con respecto al plano formado por los orbitales híbridos sp^2 , se utiliza para formar un enlace con otro átomo que tenga un electrón disponible en la misma orientación espacial. De este modo, se conforma un enlace doble entre ambos átomos: un enlace simple, formado por la combinación de un orbital atómico híbrido sp^2 de cada átomo, dando como resultado un **orbital molecular sigma** de enlace, que posee toda la densidad electrónica en la zona entre ambos núcleos atómicos y el otro enlace, formado por la combinación de los orbitales atómicos $2p_z$ de cada átomo, resultando en la formación de un **orbital molecular** denominado π . Los electrones que se encuentran formando este enlace se denominan **electrones π** y **la máxima densidad electrónica se encuentra por encima y por debajo del plano que contiene el enlace sigma y ambos núcleos atómicos**, como se observa en la Figura 14.

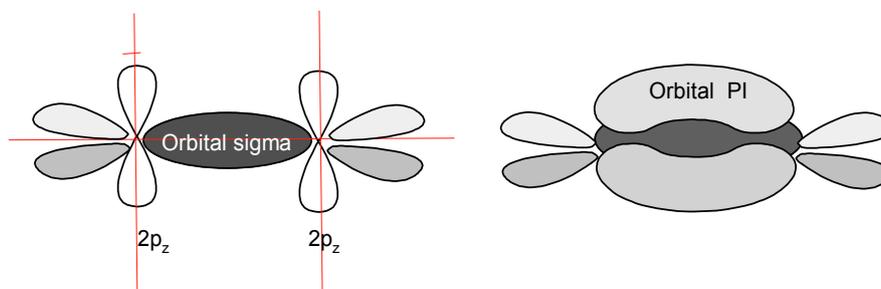


Fig. 14. Estructura de orbitales del C con hibridación sp^2

Los compuestos que presentan enlaces dobles en las cadenas hidrocarbonadas o grupos funcionales con dobles enlaces entre el C y otros átomos (generalmente O y N), tienen átomos de C con hibridación sp^2 .

Para analizar la geometría de estos grupos funcionales, considere el grupo funcional carbonilo.

Actividad 10

- Rote la molécula visualizada, y determine si hay alguna zona plana.
- Determine el número de dominios alrededor del C funcional.
- Aplicando la TRePEV, explique la geometría observada.

La geometría de los grupos que contienen enlaces dobles es **trigonal planar**.

Al formar un enlace doble con uno de los átomos vecinos, el átomo de C se ve rodeado de un **número menor** de átomos de H que en el caso de las cadenas constituidas únicamente por enlaces simples.

Actividad 11

Utilizando la Tabla 3 de prioridades de grupos funcionales del Anexo II, analice cada grupo funcional considerando si se trata de un grupo funcional saturado o insaturado.

Las insaturaciones pueden ser causadas por la presencia de **enlaces dobles** o **triples**, **ciclos** o **anillos aromáticos**. Existen fórmulas que permiten calcular el **grado de insaturación** de un compuesto, conociendo su fórmula condensada.

El grado de insaturación, **I** o **índice de deficiencia de H** se calcula de la siguiente manera:

a. Hidrocarburos:

$$I = (2 \times n^{\circ} C + 2 - n^{\circ} H) / 2$$

Ej: C_4H_8

$$I = (2 \times 4 + 2 - 8) / 2 = 1$$

b. Compuestos con O o con S:

$$I = (2 \times n^{\circ} C + 2 - n^{\circ} H) / 2$$

Ej.: C_2H^4O

$$I = (2 \times 2 + 2 - 4) / 2 = 1$$

c. Compuestos con Halógeno (X):

$$I = (2 \times n^{\circ} C + 2 - n^{\circ} H - n^{\circ} X) / 2$$

Ej.: C_3H_7Cl

$$I = (2 \times 3 + 2 - 7 - 1) / 2 = 0$$

d. Compuestos con N:

$$I = (2 \times n^{\circ} \text{C} + 2 - n^{\circ} \text{H} + n^{\circ} \text{N}) / 2$$

Ej.: C₂H₇N

$$I = (2 \times 2 + 2 - 7 + 1) / 2 = 0$$

Actividad 12

- Con los grupos funcionales analizados en la Actividad 11, escriba la fórmula desarrollada de un compuesto que contenga cada grupo funcional y calcule su índice de insaturación, utilizando las fórmulas precedentes.
- Recuerde que un ciclo implica una insaturación. Compruébelo con el cálculo del índice de insaturación para el ciclohexano y para el ciclohexeno.

2.c. Resonancia

Cuando se trata de grupos funcionales insaturados, es posible representarlos mediante distintas estructuras que corresponden al **mismo compuesto**. Estas estructuras **no** corresponden a isómeros de posición, puesto que **no presentan diferente conectividad entre los átomos**, sino que **se diferencian únicamente en la ubicación de los electrones π** . Como los electrones π están ubicados fuera del plano que vincula los núcleos atómicos, se pueden deslocalizar entre los átomos del enlace, hacia uno u otro átomo, y por ello se habla de **electrones deslocalizables**. Los dibujos que representan estas diversas posiciones de electrones en una estructura con electrones π se denominan **estructuras de resonancia**.

Si el enlace doble se da entre un átomo de C y otro con mayor electronegatividad (generalmente O), los electrones del doble enlace se desplazan preferentemente hacia el átomo más electronegativo.

Es importante señalar que ninguno de los dibujos representa exclusivamente a la molécula real, sino que ésta es un **híbrido de resonancia** de todas las representaciones posibles. Cuando se estudien los comportamientos químicos de los diversos grupos funcionales se utilizarán las estructuras resonantes, por ejemplo, para explicar el comportamiento ácido-base del grupo ácido carboxílico.

Es preciso señalar que la resonancia no es un mero caso de representación de un determinado grupo funcional, sino que implica determinadas características, observables a nivel experimental, como por ejemplo, la longitud de los enlaces, la energía de la molécula, etc. Estas propiedades se estudiarán en el Capítulo 4.

Actividad 13

Escriba las estructuras de resonancia de:

- grupo carbonilo
- grupo ácido carboxílico
- ion fosfato
- grupo carboxilato

2.d. Isomería de posición

Actividad 14

Dos ácidos grasos ampliamente distribuidos en los lípidos de organismos marinos y terrestres son el **ácido alfa-linolénico** (alpha-linolenic acid) y el **ácido gamma-linolénico** (gamma-linolenic acid).

- Busque en la base de datos LIPID MAPS (<http://www.lipidmaps.org/>) las estructuras de líneas de ambos ácidos y cópielas. Escriba la fórmula molecular condensada de los dos compuestos
- Numere los átomos de C desde el C del grupo carboxilo (C-1) hacia el final de la cadena.
- Determine la posición de cada una de las insaturaciones, indicando el número de C donde comienza cada enlace doble C=C.
- Escriba el nombre IUPAC de cada ácido.
- Establezca la diferencia en las estructuras químicas de ambos compuestos.

La isomería de posición depende de la **localización del grupo funcional** de un compuesto,

Estos compuestos son entre sí **isómeros de posición**: pertenecen a una misma familia y poseen la misma cadena carbonada pero difieren en la **posición de al menos un grupo funcional**. La **conectividad** de los átomos es **distinta**.

Actividad 15

En la Actividad 4 se trabajó con los aminoácidos **leucina** e **isoleucina**. Los **aminoácidos** son los constituyentes básicos de las **proteínas**. Las proteínas son macromoléculas formadas por la unión química (mediante el grupo funcional amida) entre aminoácidos. Los aminoácidos que forman parte de las proteínas se denominan **α -aminoácidos**, pues presentan un **grupo amino** en el carbono vecino al grupo ácido carboxílico, que es la posición **2** de la cadena carbonada. En cambio, otros aminoácidos presentan el grupo amino en otros lugares de la cadena hidrocarbonada. Por ejemplo, la **β -alanina**, que se utiliza como suplemento alimentario, presenta el grupo amino en **posición 3** de la cadena carbonada.

- Escriba la estructura de líneas y semidesarrollada de la **β -alanina** y dé su nombre IUPAC.
- Busque en la Tabla 10 del Apéndice, un aminoácido que sea isómero de posición con la **β -alanina**, Escriba su nombre IUPAC, su estructura semidesarrollada y de líneas.

Continuando con el análisis de las **cadena hidrocarbonadas** y de los **grupos funcionales** que pueden encontrarse en química orgánica, se observa que, además de presentarse enlaces dobles en algunas cadenas hidrocarbonadas y en algunos grupos funcionales, también es posible que dos átomos (usualmente dos átomos de C o uno de C y uno de N) se vinculen químicamente entre sí por medio de **enlaces triples**.

Actividad 16

- Abra con Jmol la estructura del acetileno (etino) y visualice su geometría.
- Escriba su estructura semidesarrollada y contabilice los dominios alrededor de cada átomo de C.
- Explique la geometría de cada átomo de C con base en la TRePEV.

Los hidrocarburos que poseen al menos un enlace triple entre dos átomos de C se denominan **alquinos**. Cuando el compuesto tiene un solo triple enlace, su fórmula general es C_nH_{2n-2} .

Para aprender cómo nombrar los **alquinos**, lea el Anexo II.

Los átomos de C que se vinculan con sólo **dos átomos vecinos** utilizan un **orbital 2s** y un **orbital 2p** para formar **dos orbitales híbridos atómicos** denominados **sp**, cada uno con un electrón. Estos orbitales se utilizan para la formación de **dos enlaces covalentes simples** con los átomos vecinos, constituyendo así **orbitales moleculares de tipo sigma**. De esta manera, quedan sin utilizar dos orbitales 2p del átomo de C, cada uno con un electrón, ubicados perpendicularmente al orbital molecular sigma y orientados según los ejes y y z. Estos orbitales del átomo de C se combinan con orbitales **p** de uno de los átomos vecinos para conformar **dos enlaces tipo pi**, constituyendo así el **enlace triple** (Figura 15). Son grupos funcionales con enlace triple el grupo **alquino (-C≡C-)** y el **grupo ciano o nitrilo (-C≡N-)**.

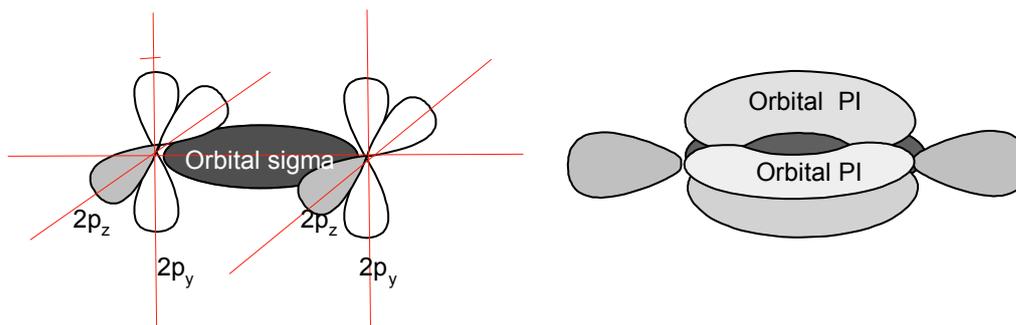


Fig. 15. Estructura de orbitales del C con hibridación sp

Actividad 17

- Visualice con Jmol o Mercury la molécula de **acetileno** o **etino**.
- Rote la molécula y observe la geometría.
- Contabilice los dominios alrededor de cada átomo de C (el grupo funcional **alquino** está constituido por dos átomos de C vinculados entre sí mediante un **triple enlace**).
- Registre el valor de los ángulos entre los dominios, tomando como átomo central a uno de los átomos de C.
- Explique la geometría observada utilizando la TRePEV.

La geometría lineal se da cuando hay dos dominios de electrones alrededor del átomo considerado.

2.e. Isomería de función

Actividad 18

El **isopreno** es un compuesto de elevada importancia biológica, ya que es la base biosintética de la familia de compuestos llamados **terpenos**. Estos son **lípidos no hidrolizables** presentes sobre todo como aceites esenciales (fragancias) y como pigmentos como el **caroteno**. La estructura de líneas del **isopreno** se ilustra en la Figura 16. A partir de ella:

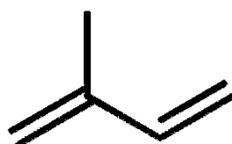


Fig. 16. Isopreno

- Escriba su nombre IUPAC, su estructura desarrollada y su fórmula condensada.
- Construya un compuesto con el mismo número de átomos de C y de H que el isopreno, pero con un único enlace triple entre dos átomos de C y escriba su nombre según la nomenclatura IUPAC (Anexo II).
- Señale los grupos funcionales en el isopreno y en el compuesto escrito en el ítem b.
- Calcule y compare el índice de insaturación para ambos compuestos.

El **isopreno** y el compuesto que escribió en el ejercicio anterior tienen **distinto grupo funcional**, es decir, pertenecen a familias diferentes y son entre sí **isómeros de función**.

Los isómeros de función son compuestos de **igual fórmula molecular y diferentes grupos funcionales**.

Ejemplo 7

- Utilizando las Tablas 8 y 9 del Apéndice, busque y transcriba las estructuras de Fischer de la **D-glucosa** y de la **D-fructosa**. Estos compuestos son **carbohidratos** de la clase de los **monosacáridos**.
- Señale en cada estructura, el grupo funcional prioritario y dé el nombre de cada grupo funcional.
- Calcule la fórmula molecular de los dos monosacáridos. ¿La D-glucosa y la D-fructosa son isómeros entre sí?

Actividad 19

Utilizando la Tabla 3 de prioridades de grupos funcionales del Anexo II, escoja tres pares de grupos funcionales que, si están vinculados a la misma cadena hidrocarbonada, sean isómeros de función entre los integrantes de cada par.

Las tres clases de isómeros vistas hasta ahora tienen una característica en común: son compuestos que difieren entre sí en la conectividad de sus átomos. Por ejemplo, en el caso de los **isómeros de cadena**, uno o más grupos alquilo están en diferentes lugares de una cadena hidrocarbonada. En el caso de los **isómeros de posición**, uno o más grupos funcionales están en distintos lugares de la cadena hidrocarbonada. En el caso de los **isómeros de función**, los compuestos presentan distintas asociaciones de los mismos átomos, constituyendo así distintos grupos funcionales. Las tres clases de isómeros que presentan diferencia en la conectividad de los átomos se denominan **isómeros estructurales, porque al variar la conectividad entre los átomos, cambia la estructura química del compuesto.**

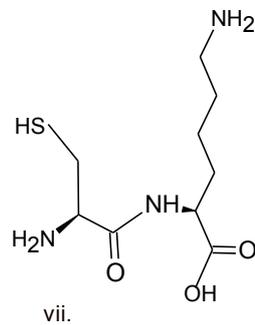
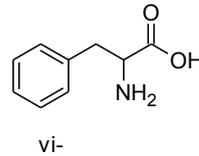
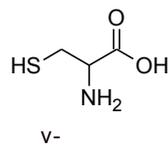
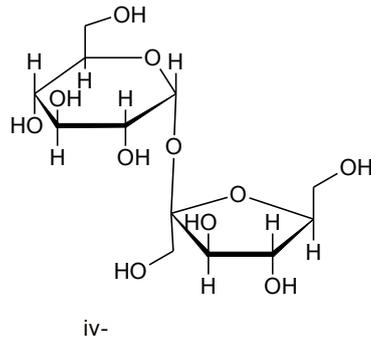
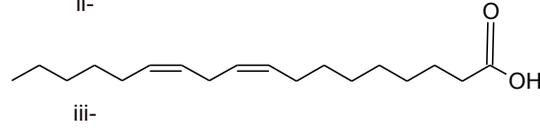
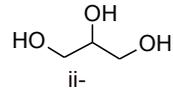
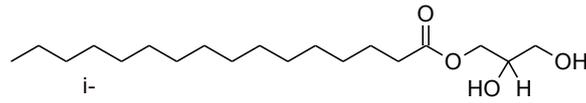
2.f. Ejercicios de aplicación

1. Utilizando la Tabla 3 de prioridades de grupos funcionales del Anexo II, para cada grupo funcional, escriba la estructura desarrollada y la estructura de líneas de un ejemplo que tenga 4 C, incluyendo al C funcional. Dé el nombre IUPAC de cada compuesto

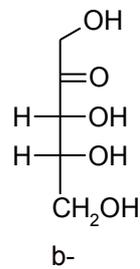
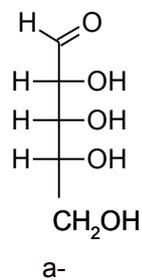
2. Escriba las estructuras de líneas y desarrolladas de tres ejemplos de compuestos que contengan más de un grupo funcional, y dé sus nombres IUPAC.

3. Las biomoléculas mencionadas al inicio del Capítulo están constituidas por estructuras simples vinculadas entre sí mediante reacciones químicas, que dan lugar a la formación de grupos funcionales característicos. Para aprender a detectar esos grupos funcionales en las moléculas complejas, resuelva el siguiente ejercicio:

Señale y nombre los grupos funcionales presentes y su geometría. Las estructuras I a III son lípidos o compuestos relacionados con ellos; IV es un carbohidrato (sacarosa); V y VI son aminoácidos y VII es un péptido (fragmento de proteína).



4. Las siguientes estructuras representan moléculas de dos monosacáridos (una clase de hidratos de carbono): a. D-ribosa (constituyente del ARN, Ácido Ribonucleico) y b. D-ribulosa. Explique qué relación de isomería se encuentra entre ambos:



5. Escriba la fórmula semidesarrollada y de líneas de los siguientes éteres: **metoxipropano** y **etoxibutano**. Para cada uno, escriba y nombre al menos tres isómeros, mencionando de qué tipo de isómeros se trata.

6. Considere los siguientes compuestos:

a. **1-cloroheptano**

b. **3-metil-3-hexanotiol**

c. **3,4-dimetil-2-pentanol**

d. **1-cloro-3-metilhexano**

e. **heptanol**

f. **3,4-dimetil-2-pentanona**

g. **butilisopropil éter**

h. **2-cloro-3,4-dimetilpentano**

i. **3,4-dimetilpentanal**

j. **3-metil-2-hexanotiol**

6.a Escriba sus estructuras semidesarrolladas y de líneas.

6.b Indique cuál es el grupo funcional de cada compuesto.

6.c Complete la siguiente tabla, indicando para cada par de compuestos, si son isómeros o no y de qué clase de isomería se trata.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
A	-									
B	-	-								
C	-	-	-							
D	-	-	-	-						
E	-	-	-		-					
F	-	-	-	-		-				
G	-	-	-	-	-	-	-			
H	-	-	-	-	-	-	-	-		
I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
J	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Sección 3. Estereoisomería

3.a Isomería conformacional

Los **isómeros conformacionales** o **confórmeros** son estereoisómeros que se caracterizan por poder interconvertirse, (es decir, modificar su orientación espacial, transformándose en otro isómero de la misma molécula) por **rotación en torno a enlaces simples**, adoptando **disposiciones espaciales diferentes**. Estas disposiciones espaciales tienen distintas denominaciones según se trate de compuestos lineales o cíclicos.

Isomería conformacional en compuestos de cadena lineal (alifáticos):

Actividad 20

- Arme con bolillas de plástico y palillos un hidrocarburo saturado de 4 C.
- Observe la forma en el espacio del compuesto armado y modifíquela por rotación de los distintos enlaces C-C, sin romper ningún enlace.

Las distintas disposiciones espaciales obtenidas en el ejercicio anterior se denominan **confórmeros**. Los **enlaces simples** tienen **libertad de giro** a lo largo de su eje, provocando diferentes conformaciones. Las formas más relevantes que adoptan son las denominadas *anti* o *alternada* (la de menor energía potencial, dado que los sustituyentes más voluminosos están alejados entre sí) y la forma *eclipsada* (la de mayor energía potencial porque los sustituyentes voluminosos se encuentran en la misma orientación) (Figura 17). Los confórmeros son compuestos que generalmente no pueden aislarse físicamente unos de otros, debido a su facilidad de interconversión. Como la interconversión de un confórmero a otro solo implica la rotación alrededor de un enlace simple, para pasar de un isómero a otro no es necesario romper enlaces y la rotación ocurre a temperatura ambiente.

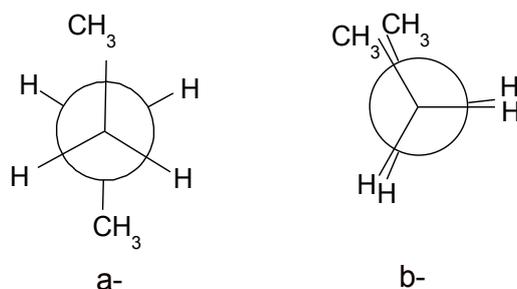


Fig. 17. Conformaciones del butano: a. alternada b. eclipsada

Isomería conformacional en compuestos cíclicos: conformación SILLA o BOTE

Actividad 21

- Visualice con Jmol la estructura de β -D-glucopiranososa. Arme un modelo de la estructura utilizando bolillas de plástico y palitos de madera.
- Determine cuál es la geometría e hibridación de cada átomo de C en el anillo de la glucopiranososa, y explique porqué éste no puede ser plano.
- Rote los enlaces simples y observe las conformaciones que surgen.

Estas conformaciones son importantes en cuanto a la estructura tridimensional de los **monosacáridos**. De todas las conformaciones que se obtienen por rotación de los enlaces simples, dos de ellas adquieren particular importancia: las conformaciones **bote** y **silla** (Figura 18). Esta última es la conformación que adoptan los monosacáridos en estado sólido y cuando constituyen moléculas complejas denominadas polisacáridos, un ejemplo de las cuales es el almidón.

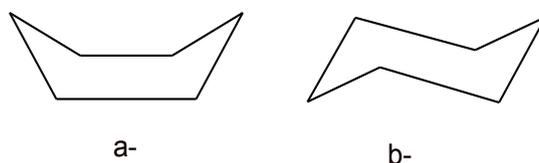


Fig. 18. Estructuras de líneas de ciclohexano: a. bote b. silla

3.b.I. Isomería configuracional

Actividad 22

Examine etiquetas de alimentos con cierto contenido graso, y observe si se indica algo relativo a la presencia de grasas *trans*.

La Figura 19 muestra una molécula de **ácido elaídico**, un componente de las grasas *trans*.

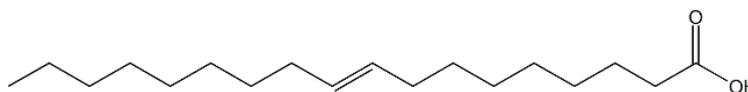


Fig. 19. Ácido elaídico

y la Figura 20, el **ácido oleico**, un componente fundamental del aceite de oliva:

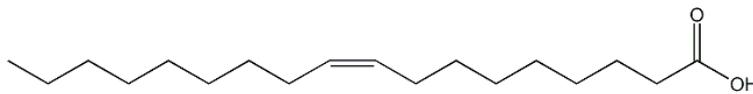


Fig. 20. Ácido oleico

Escriba la fórmula condensada de ambos ácidos y su nombre IUPAC ¿Presentan sus átomos distinta conectividad? ¿Son isómeros estructurales?

Actividad 23

- Busque en la Tabla 8 del Apéndice, la estructura de la **D-glucosa**. Este hidrato de carbono es el punto final de la fotosíntesis y el punto de partida de la biosíntesis de numerosos compuestos de interés biológico. Compare su estructura con la de la **D-galactosa** (un monosacárido constituyente de la lactosa, azúcar de la leche).
- Copie ambas estructuras y encuentre las diferencias entre ambas.
- Visualice la **D-glucosa** y la **D-galactosa** en Jmol. Observe la orientación espacial de cada uno de los grupos OH.

Estos compuestos no son isómeros de cadena, ni de posición ni de función. Sin embargo, son un par de isómeros. Surge así la necesidad de considerar, además de la **conectividad** entre los átomos (**isomería estructural**), la **ubicación espacial de los átomos en la molécula**. Si esta ubicación no es interconvertible, aparecen compuestos diferentes, con sus propiedades características, y son isómeros entre sí. Como esta isomería se relaciona con la **arquitectura espacial de las moléculas**, se denomina **estereoisomería** (del griego *stereos*: espacio).

Los **estereoisómeros** son compuestos de **igual fórmula molecular** e igual conectividad de sus átomos, pero con diferente orientación de esos átomos o grupos de átomos en el espacio.

La estereoisomería se presenta cuando los compuestos difieren en la **disposición espacial** de sus átomos, pero **no** pueden interconvertirse mutuamente por rotación en torno a enlaces simples. Estos compuestos son estereoisómeros, dado que difieren en su configuración espacial, manteniendo igual conectividad entre todos sus átomos. Se estudiarán dos casos **de isomería configuracional**: la **isomería geométrica** y la **isomería óptica** (en centros quirales).

3.b.I Isomería geométrica

Actividad 24

- Dibuje de todos los modos posibles la estructura de líneas del **2-buteno**.
- Construya un modelo de bolas y palillos usando bolillas plásticas y palillos de madera, para representar cada dibujo escrito.
- Compare entre sí los modelos y trate de modificar, sin romper ningún enlace, uno de los modelos para hacerlo coincidir con el otro.
- ¿Cree Ud. que hay libre rotación del doble enlace C=C?
- Los compuestos de este ejercicio son un par de isómeros, no son el mismo compuesto. Sin embargo, la conectividad entre sus átomos constituyentes es la misma. ¿En qué se diferencian?
- Construya el modelo del **1-buteno** y repita la consigna c. Observe si se obtienen configuraciones espaciales diferentes

La isomería geométrica se origina por la **restricción de rotación de los enlaces C-C** en cadenas con enlace doble o en los compuestos cíclicos. La imposibilidad de rotación alrededor del enlace C=C o dentro de un ciclo provoca que existan dos compuestos con **diferente disposición espacial**. Estos son **estereoisómeros**, llamados **isómeros geométricos**.

Actividad 25

- Arme con modelos de plástico y palillos, la molécula de **1,2-dimetilciclohexano**.
- Escriba su estructura de líneas.
- Modifique el modelo y el dibujo convenientemente, para obtener otro compuesto, que será isómero geométrico del primero.

Los isómeros geométricos tienen **diferentes propiedades físicas** (distintos puntos de ebullición y de fusión, índices de refracción, solubilidades, densidades, etc.). Ya se ha mencionado que las propiedades físicas son propiedades emergentes de una población de moléculas y que se deben a las **interacciones intermoleculares no enlazantes** que se dan entre las moléculas que integran la población. Esas interacciones, como se verá más adelante, dependen de la geometría de las moléculas, es decir, de su **arquitectura espacial**. Por eso, los **estereoisómeros**, que presentan justamente diferencias en cuanto a la orientación en el espacio, tienen diferentes propiedades físicas.

Dado que **tienen los mismos grupos funcionales**, ¿qué ocurre con las propiedades químicas?

Para diferenciar adecuadamente la configuración de los isómeros geométricos existen dos sistemas de nomenclatura: el sistema *cis/trans* y el sistema *E/Z*. (Anexo II).

3.b.II. Isomería en centros quirales (isomería óptica)

Las siguientes estructuras representan **monosacáridos**. Estos dibujos corresponden a **representaciones de Fischer**.

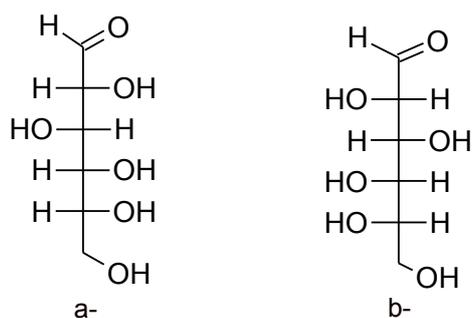


Fig. 21. a. D-glucosa b. L-glucosa

La **D-glucosa** es un **nodo metabólico**, es el punto final del proceso de fotosíntesis y es el punto de partida de numerosos procesos metabólicos de biosíntesis de lípidos y aminoácidos. La **L-glucosa**, en cambio, no es un producto del metabolismo primario.

Actividad 26

- Analice la geometría de cada átomo de C en las estructuras de la Figura 21 contabilizando el número de dominios alrededor de cada uno, y explique con base en la TRePEV.
- Compare las figuras y detecte las diferencias entre ambas. ¿Existe diferencia de conectividad entre los átomos?
- Escriba el nombre IUPAC para cada uno. ¿Son isómeros de posición?

Cuando se presentan casos como el precedente, es necesario analizar otra clase de **isomería**, que se da sólo a **nivel espacial**, es decir, atendiendo a la **forma tridimensional** de la molécula.

Para ello, es necesario considerar algunos conceptos:

Actividad 27

- Busque en la Tabla 11 del Apéndice el aminoácido **glicina**.
- Analice la hibridación del C-2.
- Arme un par de modelos de la molécula de modo que un modelo sea la **imagen especular** del otro. (Como ejemplo, una mano es la imagen especular de la otra). Para ello, imagine un espejo entre ambos modelos, y observe que cada uno de los átomos se refleje en su correspondiente imagen.
- Trate de superponer ambos modelos. Observe y describa lo observado.
- Repita todo el procedimiento con el aminoácido **alanina**.

Cuando una molécula **no** puede superponerse con su imagen especular, se dice que es una **molécula quiral**.

Una **molécula** puede ser **quiral** si presenta al menos un **centro quiral**. Se dice que un átomo de C es un **centro quiral** si cumple los siguientes requisitos:

- Tiene geometría **tetraédrica** (hibridación sp^3)
- Está unido a **cuatro sustituyentes diferentes**.

Actividad 28

Vuelva a las estructuras de la Figura 21 y analice qué átomos de C cumplen con los requisitos para ser C quirales. Señálelos en las estructuras con un asterisco.

Enantiómeros

Una **molécula quiral** tiene una imagen especular que **no** se superpone con ella perfectamente por lo que son **imágenes especulares no superponibles**. Un par de isómeros así relacionados recibe el nombre de par de **enantiómeros**.

Estas **moléculas contienen al menos un carbono sp^3 (tetraédrico) unido a cuatro sustituyentes distintos**.

Numerosas moléculas biológicas, como el ADN, aminoácidos e hidratos de carbono, son **moléculas quirales** y esto es de fundamental importancia debido a que en numerosas ocasiones, uno solo de los **enantiómeros** puede cumplir con determinada función biológica, generalmente, porque sólo una de las formas se adapta a la forma tridimensional de la enzima correspondiente, en forma similar a como no es cómodo colocarse el guante izquierdo en la mano derecha.

Un aspecto importante de la estereoquímica es la **representación planar de moléculas tridimensionales**. Utilizando el Anexo I se pueden analizar las diferentes formas para representar la arquitectura molecular.

Estereoisómeros con más de un centro quiral. Diastereoisómeros.

Actividad 29

a. Escriba las proyecciones de Fischer y las estructuras de líneas y cuñas para:

Ácido (2R, 3S)-2,3- dihidroxibutanoico y Ácido (2S, 3R)-2,3- dihidroxibutanoico.

b. Determine si son o no enantiómeros.

c. Invierta la configuración del C-2, cambiando entre sí la ubicación de los dos sustituyentes del C-2 en el primer compuesto.

d. Asigne la configuración al C-2 en el compuesto escrito en c.

e. Analice si el compuesto escrito en c. es **enantiómero** de alguno de los mencionados en el ítem a.

Si una molécula tiene un **único carbono quiral**, sólo puede existir un **par de enantiómeros**. Si hay **más de un centro quiral, surgen otras posibilidades**. Los otros estereoisómeros que se presentan se denominan entre sí **diastereómeros o diastereoisómeros**.

Es posible calcular el número máximo de estereoisómeros que existen en las moléculas **con más de un centro quiral**:

Cantidad máxima de Estereoisómeros: 2^n donde n es la cantidad de C quirales

El número de estereoisómeros de un compuesto depende del número de centros quirales que posee.

Actividad 30

- Busque en la Tabla 7 del Apéndice, un par de **diastereoisómeros**, copie sus estructuras de Fischer
- Señale los C quirales y asigne configuración R/S a cada uno.
- Chequee si en la tabla dada figura el enantiómero del compuesto que tomó en primer lugar, y escriba su estructura de Fischer. Asigne la configuración de todos sus C quirales con el sistema R/S.

Cuando dos **estereoisómeros** con varios **estereocentros** difieren entre sí en la configuración de **sólo un C quiral**, se dice que son **epímeros** en ese C.

Actividad 31

Utilizando la Tabla 7 del Apéndice, determine cuáles monosacáridos de seis C son **epímeros** entre sí, indicando en qué C.

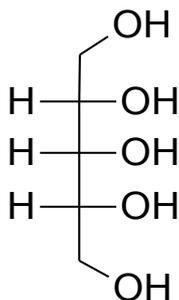
Actividad 32

Para el **2-metil-3-hidroxipentanal**

- Escriba su estructura semidesarrollada. Determine cuáles son los C quirales y señálelos con un asterisco.
- Calcule el número de estereoisómeros posibles.
- Con líneas y cuñas, dibuje la fórmula de todos los estereoisómeros posibles. Marque en ellos los carbonos quirales y asigne su configuración R/S. Justifique.
- Agrupe los estereoisómeros por pares e indique qué relación de estereoisomería existe entre ellos.
- ¿Qué relación guardan entre sí los C* (C quirales) de un par de enantiómeros?
- ¿Qué relación guardan entre sí los C* de un cierto compuesto con su diastereómero?

Actividad 33

El **ribitol**, cuya estructura de Fischer se representa a continuación, se obtiene a partir del monosacárido **D-ribosa** por reducción del **grupo aldehído** de la D-ribosa, a **grupo alcohol primario**. Es un constituyente de algunos nucleótidos que intervienen en procesos de oxidorreducción, como el FADH₂ y el FMH₂. Estos compuestos y su actividad se estudiarán en los Capítulos 6 y 13.



- Analice los carbonos C-2, C-3 y C-4 y determine si son centros quirales. Explique.
- Asigne configuración *R* o *S* a cada C quiral.
- Escriba las estructuras de Fischer de todos los isómeros posibles.
- Compare todos los isómeros y observe si son todos realmente diferentes entre sí.

Forma *meso*

Una molécula que es una **forma meso**, es un único compuesto con plano de simetría interno. Son compuestos superponibles a su imagen especular, a pesar de poseer centros quirales. Las dos estructuras meso representadas son una sola y única estructura.

3.c. Importancia biológica de la estereoquímica

La estereoquímica es una de las áreas más importantes de la química orgánica y su aplicación al campo biológico permite comprender muchos procesos vitales.

Una de las teorías para explicar el origen de la quiralidad en la materia viva es la **teoría biótica** que asume que al evolucionar la materia viva fue **estereoselectiva**, por ejemplo, tuvo predilección en utilizar **L-aminoácidos para construir proteínas, y D-azúcares en el ADN y ARN**; entonces se puede decir que la Naturaleza utiliza componentes homoquirales puros.

Ejemplos de enantioselectividad (selección de uno de los enantiómeros):

Existen **enzimas** que se activan con la entrada de alguna molécula a su centro activo y sólo lo hará si la molécula es el enantiómero correcto. Este fenómeno se denomina **modelo de llave-cerradura**.

El cuerpo humano puede llegar a asimilar solamente uno de los estereoisómeros de un compuesto dado y es por eso que hay que prestarle especial atención a la **estereoespecificidad**. Por ejemplo, el **ibuprofeno** es una mezcla racémica de dos enantiómeros y se utiliza como antiinflamatorio muy conocido de venta libre. No obstante la parte efectiva del ibuprofeno es su enantiómero (*S*)-

Ibuprofeno (dexibuprofeno), por lo que en realidad sólo el 50 % de la droga es la que surte efecto en nuestro cuerpo. De esta manera si se ingieren 400 mg de ibuprofeno, equivale a consumir 200 mg de dexibuprofeno.

Otro caso conocido es de los efectos teratogénicos de la **talidomida**, una droga usada para calmar mareos durante el embarazo. Uno de los isómeros es el responsable de la toxicidad que produce malformaciones en los fetos sometidos a una pequeña dosis.

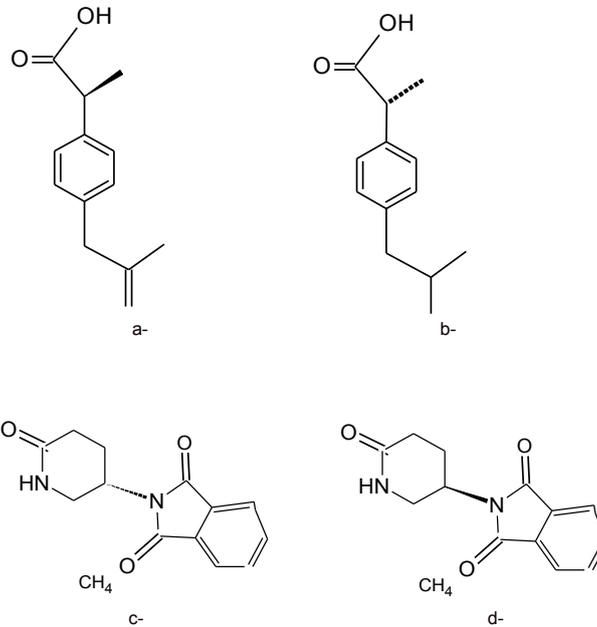


Fig. 22. Ejemplos de enantiómeros con actividad biológica: a. *R*-ibuprofeno b. *S*-ibuprofeno c. *S*-talidomida d. *R*-talidomida

Bibliografía

Ege, S. (1998). Química Orgánica. Estructura y reactividad. Tomos 1 y 2. 3° edición. Editorial Reverté, S.A.

Fessenden, R. y Fessenden, J. (1983). Química Orgánica. 2° edición. Grupo Editorial Iberoamérica.

Fox, M. A. y Whitesell, J. K. (2000). Química Orgánica. 2° edición. Editorial Pearson Education.

Hart, H., Craine, L. y Hart, D.J. (1999). Química Orgánica. 9° edición. Editorial Mc. Graw-Hill.

Mc.Murry, J. Química Orgánica. 6° edición. Editorial Thomson international.

Morrison, R. y Boyd, R. (1990). Química Orgánica. 5° edición. Editorial Addison. Wesley Iberoamericana.

Solomons, T. W. G. (1999). Química Orgánica. 1° edición. Editorial Limusa Wiley.

Stryer, L., Berg, J. M. y Tymoczko, J. L. (2013). Bioquímica. 7° edición. Editorial Reverté, S. A.

Wade, L.G. (2004). Química. Orgánica. 5° edición. Editorial Pearson Alhambra.

http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis

http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Chirality/Fundamentals_of_Chirality

CAPÍTULO 2

Estructura y propiedades físicas. Interacciones no enlazantes

Polaridad de enlace y polaridad molecular: momento dipolar. Introducción a las interacciones no enlazantes entre moléculas: fuerzas de van der Waals: dipolo-dipolo; ion-dipolo; dipolo-dipolo inducido, areno-areno; fuerzas de London; puente de hidrógeno. Relación entre las propiedades físicas y la estructura molecular.

Sección 1. Introducción

Algunos procesos biológicos de fundamental importancia en el mantenimiento de la vida, como la replicación del ADN, el plegamiento de proteínas en arquitecturas tridimensionales complejas, el reconocimiento específico entre sustrato y enzima y la detección de señales moleculares, dependen de **interacciones no covalentes** o **no enlazantes**, cuya característica es que son rápidamente reversibles. Todas las estructuras y procesos dependen del juego de interacciones no covalentes, así como de las covalentes (enlaces químicos) (Stryer et al., 2013).

Se ha mencionado en el Capítulo 1 (Ejemplo 3, Figura 7) que la **fosfatidilcolina** (un lípido complejo) integra la bicapa lipídica que constituye la membrana de las células eucariotas. ¿Qué fenómeno es el que determina la ubicación de estas moléculas en la bicapa lipídica? ¿Por qué las moléculas de fosfatidilcolina se disponen espacialmente de una determinada manera?

La particular disposición de las moléculas de fosfatidilcolina, que permite la formación de la bicapa lipídica, está determinada por las **interacciones no enlazantes** que pueden darse por una parte, entre las cadenas hidrocarbonadas de cada molécula y por otra parte, entre los grupos con carga eléctrica, que constituyen la llamada **cabeza polar** del lípido y el agua intra y extracelular (Figura 1).

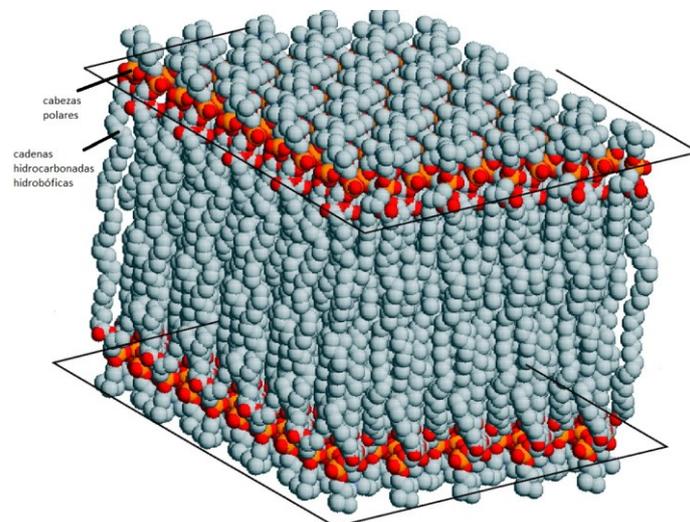


Fig. 1. Bicapa lipídica de la membrana celular (Modificado a partir de Hurwitz *et al.*, 2006)

El **colágeno** es una proteína estructural (Capítulo 1, Ejemplo 2, Figura 6.b.). Si se observa su estructura tridimensional, se verá que se trata de una molécula con un desarrollo longitudinal, formada por tres hebras que se entrelazan entre sí. En cambio, la **ovoalbúmina** (Capítulo 1, Ejemplo 2, Figura 6.a.) tiene una forma tridimensional bastante esférica, con las cadenas proteicas plegadas sobre sí mismas. La **ovoalbúmina** puede suspenderse en el agua y se dice que es una **proteína soluble**, mientras que el **colágeno** no lo es ¿Qué vínculos pueden establecer ambas estructuras entre sus propias partes constituyentes y la fase acuosa donde están inmersas, para determinar la

solubilidad o **insolubilidad** de cada una? Cuando se explora la estructura de ambas proteínas, por ejemplo utilizando Jmol, se puede observar en qué lugares de la estructura hay presencia de grupos polares o aun iónicos, que causan la interacción con el agua. En la Figura 2.a. se muestran en color violeta las zonas más polares de la molécula de ferritina (una proteína transportadora de Fe^{2+}) y en la Figura 2.b. se pueden observar las moléculas de agua que la rodean (puntos rojos). Destáquese la coincidencia de las zonas polares con las regiones más hidratadas.

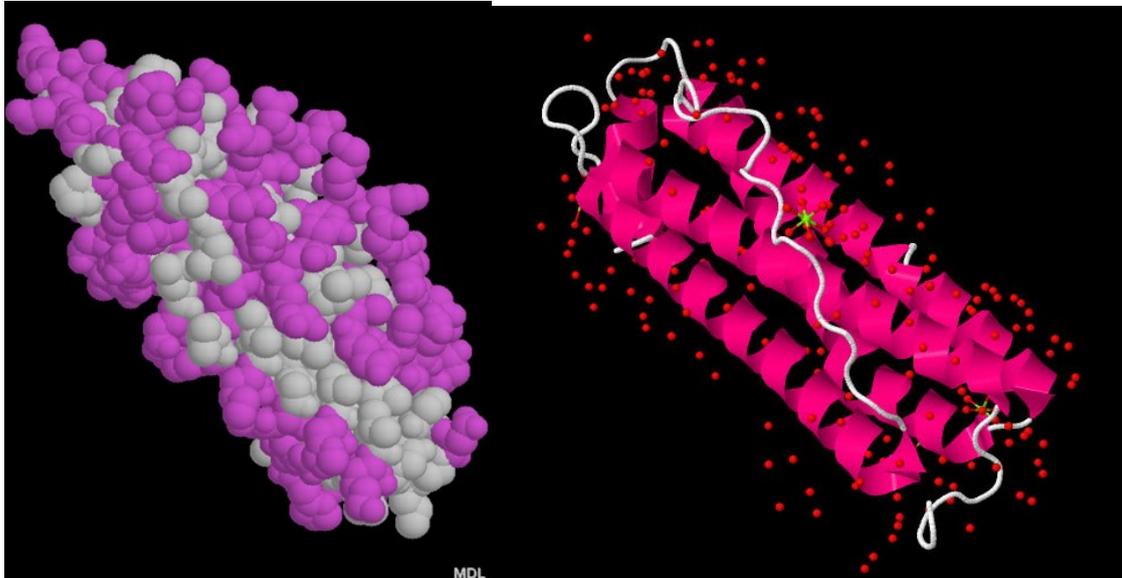


Fig. 2. a. Representación de las zonas polares (violeta) y apolares (gris) de la proteína Ferritina. b. Representación de la estructura de la Ferritina y las moléculas de agua que la rodean. (Código Protein Data Bank 1R03. <http://www.rcsb.org/pdb>)

En el laboratorio frecuentemente surge la necesidad de aislar para su estudio, un grupo de compuestos a partir de tejidos biológicos, mediante técnicas de extracción. Así, por ejemplo, se pueden extraer lípidos de gónadas de un organismo marino, para determinar la inversión energética durante el ciclo reproductivo (Parra *et al.*, 2015; Rubilar *et al.*, 2008). Para poder realizar eficazmente este proceso es necesario utilizar solventes que disuelvan preferentemente los compuestos a extraer y dejen en la fase acuosa remanente, al resto ¿Cómo es que los solventes actúan selectivamente disolviendo algunos compuestos y no otros? En función de la estructura química de los compuestos a extraer y del solvente a utilizar, se producen interacciones no enlazantes entre ambos, que permiten la solubilización diferencial de unos compuestos y no de otros.

Estos pocos ejemplos pretenden ilustrar acerca de la importancia del rol que juegan las interacciones no enlazantes en el medio celular, en la fisiología celular y en el estudio de sustratos de origen biológico.

Este Capítulo está dedicado al estudio de las principales clases de interacciones no enlazantes.

Sección 2. Polaridad de enlace y polaridad molecular

2.a. Enlace covalente polar

Actividad 1

Algunos compuestos orgánicos clorados son utilizados en el laboratorio y en la industria como solventes para extraer materia grasa. Son en general líquidos a temperatura ambiente, tienen relativamente bajo punto de ebullición (comparado con el del agua) son inmiscibles con ésta y no son inflamables. Sin embargo, presentan alta toxicidad y son considerados nocivos para la salud. Algunos de estos solventes son el diclorometano, el cloroformo y el tetracloruro de carbono (tetraclorometano).

- En las Hojas de Seguridad de cada uno de ellos, busque información acerca de la toxicidad de estos compuestos y el manejo seguro en laboratorio.
- Escriba la estructura de Lewis de cada uno y no olvide considerar todos los pares de electrones libres alrededor de cada átomo.
- Considere los dominios de electrones alrededor del átomo de carbono central y explique la geometría de ese carbono y su hibridación.
- Aplique la Teoría de Repulsión de Pares Electrónicos de Valencia (TRePEV) y dibuje la forma tridimensional de estos compuestos, usando estructuras de líneas y cuñas.

Actividad 2

Considere ahora sólo las estructuras tridimensionales del **diclorometano** y del **tetracloruro de carbono**.

- Busque en tablas los datos de electronegatividad de los átomos que las constituyen.
- Explique si los enlaces covalentes, dentro de la molécula, presentan polaridad. Si así fuera, indique con los símbolos δ^+ y δ^- , la ubicación de las cargas parciales originadas por la diferencia de electronegatividad en cada enlace.

Cuando los átomos vinculados mediante electrones compartidos (enlace covalente) tienen diferente atracción por los electrones del enlace (diferente electronegatividad), surge un **dipolo**. Si la diferencia de electronegatividad entre los átomos unidos por enlace covalente está entre 0,4 y 1,7 (Escala de Pauling), el enlace se considera covalente polar. La intensidad del dipolo se mide mediante la propiedad llamada **momento dipolar de enlace** (μ) y es el producto de la fracción de carga presente sobre cada átomo (δ_q : expresada en unidades electrostáticas) por la distancia que las separa (d: expresada en Ångström): $\mu = \delta_q \times d$.

La unidad de momento dipolar es el debye (D). $1 \text{ D} = 3,34 \times 10^{-30} \text{ culombio} \times \text{m}$.

¿De qué depende la polaridad de un enlace?

Si se consideran dos átomos A y B, vinculados entre sí mediante enlace covalente, la polaridad del enlace depende de la ubicación de A y B en la Tabla Periódica, es decir:

- Si A y B pertenecen al mismo Período
- Si A y B pertenecen al mismo Grupo

Actividad 3

Complete la siguiente tabla y explique los valores de momento dipolar de enlace C-X:

Átomo "X"	μ (D)	Δ electronegatividad (Pauling)	Radio Atómico de "X" (Ångström)
N	0,22		
O	0,86		
S	Cercano a cero		
F	1,51		
Cl	1,56		
Br	1,48		
I	1,29		

La presencia de pares de electrones libres (no enlazantes) sobre alguno de los átomos influye en el momento dipolar. Así, los enlaces **C-N** y **C-Cl** tienen igual diferencia de electronegatividad, pero diferente μ debido a los pares de electrones no enlazantes del Cl.

Actividad 4

Para las siguientes series:

I. **(CH₃)₂NH; (CH₃)₂C=NH; CH₃CH₂CN**

II. **H₂O; CH₃COCH₃; CH₃CH₂OH; CH₃OCH₃**

a. Usando la estructura de líneas, escriba la estructura de cada compuesto, mostrando la geometría e incluyendo todos los pares de electrones no enlazantes.

b. Analice cómo contribuyen los momentos dipolares de enlace y los pares de electrones no compartidos, al momento dipolar molecular. Indique si algún caso presenta momento dipolar molecular nulo y justifique.

2.b Polaridad molecular

Existen moléculas con una **distribución simétrica** de sus enlaces de modo tal que los momentos dipolares se anulan entre sí. Por ejemplo, en el CO_2 , los enlaces polares C-O se disponen a 180° y en los tetrahalocarbonos, como el tetraclorometano los enlaces polares C-X se hallan en disposición tetraédrica. Estas moléculas, si bien tienen enlaces polares, poseen **momento dipolar molecular nulo**.

Una molécula con **momento dipolar no nulo**, puede interactuar con un **ion** o bien **con otra molécula polar**.

La **polaridad** de cada molécula como un todo, medida por su **momento dipolar molecular**, determinará sus posibilidades de **interacción con las moléculas vecinas**: sean éstas del mismo compuesto (si se trata de una muestra de un compuesto puro) o de compuestos diferentes (entre un dado compuesto y otro que actúa como solvente, en el caso de una solución). Así, la **forma de cada molécula** va a determinar, mediante la presencia o ausencia de dipolos, la vinculación entre todas las moléculas de una muestra macroscópica. Esta **vinculación intermolecular** provocará diferencias en las **propiedades observables** del compuesto, como el **punto de ebullición, de fusión** y la **solubilidad**, entre las más importantes. Como se ha mencionado más arriba, estas interacciones son las responsables de la disposición espacial de las biomoléculas a nivel celular.

Sección 3. Interacciones no enlazantes

El hecho que la mayoría de las especies químicas no se comporten siguiendo el modelo del gas ideal, implica la existencia de fuerzas entre las partículas que los constituyen, de modo que cada una, en realidad, **no** puede considerarse libre de interacciones, como postula el modelo.

Por otra parte, existe un límite a la compresibilidad de las sustancias, es decir, éstas tienen un mínimo radio alrededor del cual no pueden interpenetrarse. Esto implica la existencia de **fuerzas repulsivas** que evitan que la materia colapse.

Dado que estas interacciones se dan **entre moléculas o iones** que constituyen las diversas especies químicas, se denominan genéricamente **interacciones intermoleculares no enlazantes**. Sin embargo, a veces se presentan entre grupos **dentro de una misma molécula** o **entre grupos dentro de una macromolécula**. Para considerar esta clase de interacciones, se debe tener en cuenta que se dan entre átomos **no contiguos**, ya sea dentro de una misma molécula o entre moléculas vecinas. Como un ejemplo de **interacción no enlazante** dentro de una misma molécula, se puede observar la Figura 3, donde se visualiza la **interacción de puente de hidrógeno** entre un **grupo nitro** y un **grupo oxhidrilo** en la molécula de **o-nitrofenol**.

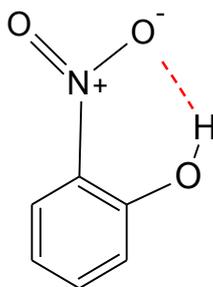


Fig. 3. o-nitrofenol. Puente de hidrógeno intramolecular

Idealmente, estas interacciones no constituyen una interacción de tipo **químico**, es decir, cuando estas interacciones se dan, **no hay cambio en la identidad de las sustancias**. Sin embargo, existen **zonas grises**, como la formación de enlaces covalentes coordinados, que pueden considerarse tanto interacciones atractivas **ion-dipolo**, como una real unión química covalente coordinada. El ion calcio hidratado (Figura 4) es un importante mensajero celular, que puede unirse a ciertas proteínas y activar la actividad de algunas enzimas.

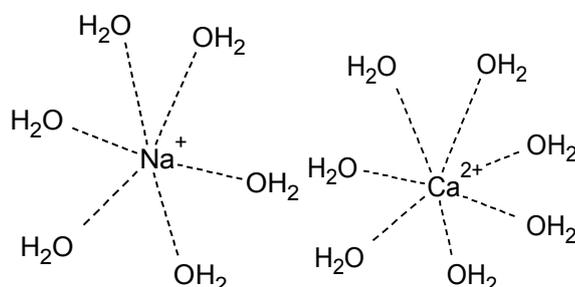


Fig. 4. Cationes sodio y calcio hidratados

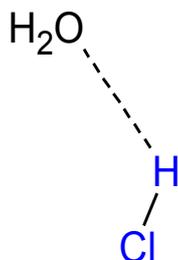


Fig. 5. Puente de H entre H₂O y HCl

La interacción de puente de hidrógeno entre HCl y H₂O (Figura 5), también puede ser considerada una reacción ácido-base de Brønsted-Lowry, es decir, una transferencia de ion H⁺ entre el ácido H-Cl y la base H₂O, para dar sus respectivos conjugados, como se observa en siguiente ecuación química:



¿En qué se diferencian estas interacciones de un enlace químico permanente?

Actividad 5

- Busque en la Tabla 3 del Apéndice, el valor de la energía del enlace simple C-H, expresada en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Se sabe que la energía de agitación térmica para un mol de partículas es $E = N_A \cdot K_b \cdot T$ donde N_A es el número de Avogadro, T es la temperatura absoluta y K_b es la constante de Boltzmann, cuyo valor es $1,381 \times 10^{-23} \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$. Calcule el valor de la energía de agitación térmica a una temperatura ambiente de 25°C.
- Compare ambos valores y explique si el enlace C-H se romperá simplemente por choques entre moléculas a esa temperatura.

Las **interacciones enlazantes (uniones químicas)** se dan **entre átomos vecinos** dentro de la molécula. Un típico orden de magnitud para la **energía de un enlace covalente** es de 150-600 kJ.mol⁻¹. El **enlace covalente** es de **corto alcance** (0.1 - 0.2 nm = 1 – 2 Å) y **altamente direccional**, ya que depende de los orbitales que cada átomo enlazado ponga en juego para la formación del enlace. En el Capítulo 4, se analizarán los cambios de energía asociados a las transformaciones químicas, que implican ruptura y formación de enlaces covalentes.

Según la IUPAC, las **interacciones no enlazantes** son las **atracciones** o las **repulsiones** entre átomos que **no están directamente vinculados entre sí**, afectando la estabilidad termodinámica de las especies químicas involucradas. Las interacciones no enlazantes pueden ser **atractivas** y **repulsivas**.

Las fuerzas repulsivas son las responsables de que la materia no colapse, ya que al acercarse entre sí las partículas, toman relevancia estas interacciones.

En este Capítulo se estudiarán las **fuerzas no enlazantes atractivas**, que son las responsables de que no toda la materia se presente bajo el comportamiento de un gas ideal. En el caso de sustancias puras, estas fuerzas atractivas son las que permiten la formación de los llamados **estados condensados**: líquido y sólido. En el caso de las soluciones, son las responsables de la solubilidad de los solutos en un solvente determinado.

3.a Interacciones electrostáticas

3.a.I Interacciones ion-ion

Actividad 6

- Considere el compuesto NaCl(s) y represente un cristal de ese compuesto. Explique la clase de interacciones que se dan entre las partículas que constituyen el cristal y diga qué clase de sólido es.
- Averigüe el punto de fusión del NaCl y explique porqué es necesaria una temperatura tan alta para lograr el cambio de estado involucrado en la fusión, considerando los modelos de los estados de agregación.

Este ejemplo constituye una interacción, más conocida como **unión iónica**, que se da en las redes cristalinas (sólidas) de los **compuestos iónicos**. El valor de energía típico para la interacción entre iones en una red cristalina es de 100-350 kJ.mol⁻¹. Un ejemplo claro sería el del NaCl y análogos.

Por otra parte, desde el punto de vista de las **interacciones no enlazantes**, la fuerza atractiva o repulsiva **entre grupos funcionales con carga neta** son las de mayor interés biológico. Estas interacciones se dan en las biomoléculas que poseen grupos funcionales que presentan carga positiva o negativa neta en solución acuosa, a pH fisiológico, es decir, en el medio celular. Estas interacciones pueden ser tanto de **atracción**, si los iones tienen **cargas opuestas** como de **repulsión**, si presentan cargas del mismo signo.

Un ejemplo de fundamental importancia biológica lo constituyen las interacciones entre grupos funcionales con carga neta (ionizados) a pH fisiológico, que contribuyen al plegamiento de las cadenas de proteínas, es decir, a la construcción de su arquitectura tridimensional. Las interacciones se producen porque algunos aminoácidos que constituyen las proteínas presentan **grupos**

carboxilato ($-\text{COO}^-$) o **grupos alquilamonio** (R-NH_3^+) en sus cadenas laterales. Los grupos cargados intervienen en interacciones tipo **ion-ion**, también denominadas **punto salino**, como se observa en la Figura 6.

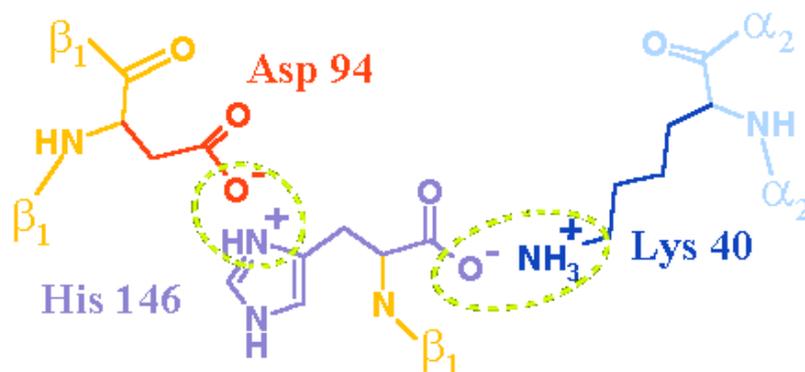


Fig. 6. Interacciones ion-ion entre grupos con carga neta en un fragmento de proteína. Tomado de <http://biomodel.uah.es/>

La energía de la interacción ion-ion varía con la distancia (r) de separación entre los iones y depende del factor r^{-1} . En general, se puede admitir que estas energías presentan un valor de 10 a 70 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para grupos funcionales iónicos en solución acuosa, teniendo este último valor en condiciones excepcionales.

La presencia de un solvente, en función de su **permitividad relativa** (antes, llamada **constante dieléctrica**), ejerce un efecto separador entre las cargas de signo opuesto. La **permitividad relativa** (ϵ_r) es la responsable de la disolución de las sustancias iónicas en un solvente polar: los dipolos del solvente polar separan los iones de signo opuesto, correspondientes a la sustancia iónica disuelta en ese solvente. El valor de la permitividad relativa depende del **medio** (solvente) en el cual se encuentren las cargas. La del agua, por su alto momento dipolar, tiene un valor de 78,5 (es un número adimensional, puesto que es el cociente entre la permitividad del medio considerado y la del vacío). Por consiguiente las interacciones electrostáticas son mucho **menos intensas** en medio acuoso que en un medio apolar. De hecho, se puede asumir que, en sistemas biológicos acuosos, las interacciones iónicas dejan de tener importancia a distancias superiores a 1 nm (10^{-9} m; 10 Å) entre los iones interactuantes.

En cambio, en **medios hidrofóbicos**, como el **interior hidrofóbico de las membranas plasmáticas** o el **interior de las proteínas**, al no existir el efecto separador de cargas del agua, las fuerzas atractivas entre grupos funcionales, con cargas eléctricas opuestas, pueden hacerse sentir entre cargas situadas a mayor distancia entre sí. En consecuencia, surgen interacciones electrostáticas significativas, entre cargas alejadas a distancias del orden de varios nanómetros. Estas interacciones son fundamentales para la unión de iones inorgánicos a las biomoléculas.

A pesar que la presencia de agua y otros iones apantalla las interacciones iónicas, éstas son las únicas que se transmiten a cierta distancia, aunque sea corta. Los restantes tipos de interacciones no-covalentes requieren prácticamente el contacto directo entre los grupos que interactúan. Además, la distribución de cargas en la superficie de las macromoléculas puede crear campos eléctricos de importancia para la orientación y acercamiento de otras moléculas sobre su superficie.

Son características importantes de las **interacciones iónicas**, además de su dependencia de la permitividad relativa del medio:

- **No direccionalidad:** Los grupos cargados van a interactuar con la misma fuerza, independientemente de su orientación relativa.
- **Dependencia con la distancia entre los iones:** La energía de la interacción disminuye en función inversa a la distancia que separa las cargas, haya o no apantallamiento. El apantallamiento hace que la energía de la interacción disminuya más rápidamente con la distancia.
- **Dependencia con el pH** (para grupos funcionales ácidos o bases de Brønsted-Lowry, que pueden aceptar o donar iones H^+ al agua) (Figura 7). Los grupos iónicos de las biomoléculas son generalmente **ácidos o bases débiles**, cuyo grado de ionización depende del pH. En el Capítulo 3 se revisará la teoría Ácido-Base de Brønsted-Lowry (ya estudiada en el primer curso de Química), con aplicación a los grupos funcionales orgánicos.

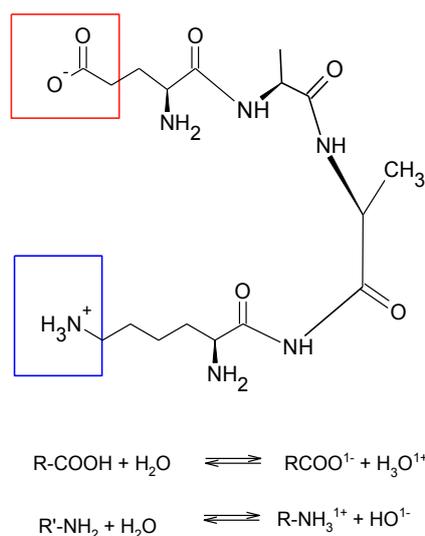


Fig. 7. Formación de grupos iónicos por protonación/desprotonación

3.a.II Interacciones ion-dipolo

Actividad 7

- Si se registra experimentalmente la conductividad de una muestra de agua destilada, una de agua potable y una de agua de mar filtrada, se observan diferencias en el valor de conductividad registrado. ¿A qué se deben estas diferencias?
- Averigüe la composición salina promedio del agua de mar, y diga cuáles son las sales más abundantes.
- Dibuje la estructura de Lewis del agua. Determine sus dipolos de enlace y molecular y señale las cargas parciales.
- Observe en la Figura 4, las interacciones entre el catión sodio y el agua. Dibuje las interacciones entre el ion cloruro y el agua.

Las sales disueltas en el agua de mar están presentes como iones disueltos en el agua. El agua es un compuesto de alta **permitividad relativa porque separa las cargas de signo opuesto, disminuyendo su mutua atracción**. ¿Cómo ejerce el agua esta separación de cargas de los iones

de las sales? Si se considera como ejemplo el ion cloruro (Cl^-), su carga neta negativa atrae las moléculas polares de agua por la zona de las cargas parciales positivas de ésta y se vinculan así mediante interacciones electrostáticas denominadas **ion-dipolo**.

Como se mencionó anteriormente, muchas moléculas de importancia biológica presentan cargas eléctricas netas a pH fisiológico, como por ejemplo el ADN (carga negativa por los iones fosfato), algunos fosfolípidos y las proteínas. Estos **grupos funcionales con carga eléctrica neta** establecen **interacciones ion-dipolo** con las moléculas de agua que las rodean y esa interacción contribuye a estabilizarlas. Un ejemplo lo constituyen las interacciones entre los grupos fosfato ($-\text{O}-\text{PO}_3^-$) y **alquil amonio** (R_4N^+) de los **fosfolípidos** que constituyen la membrana celular (Figura 8). Estas interacciones explican la vinculación de las bicapas lipídicas con la fase acuosa dentro y fuera de la célula.

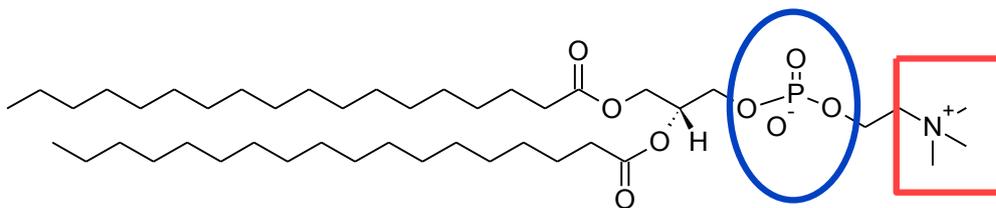


Fig. 8. Fosfatidilcolina. Un fosfolípido de membrana celular. Grupos con carga neta. Tomado de <http://www.lipidmaps.org/>

Actividad 8

Considerando las Figuras 7 y 8, dibuje alrededor de cada grupo iónico algunas moléculas de agua, mostrando las interacciones ion-dipolo entre estos grupos iónicos y el agua.

Estas interacciones tienen un valor de energía de $50\text{-}200 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, es decir, se **libera** esa cantidad de energía cada vez que se establecen las interacciones **ion-dipolo** en una población que contiene un mol de iones.

La energía de la interacción **ion-dipolo** varía respecto a la distancia (r) entre el ion y el dipolo en función de r^{-2} .

La capa de agua de hidratación que se forma en torno a ciertas proteínas, que constituye la **atmósfera de solvatación** y que resulta tan importante para las funciones de estas últimas, también se forma gracias a estas interacciones. Como ejemplo, véase la Figura 9, donde se observa una representación de una molécula de oxihemoglobina humana. En ella las moléculas de agua se visualizan como esferas rojas y las zonas polares o con carga eléctrica neta de la proteína, se visualizan en color violeta.

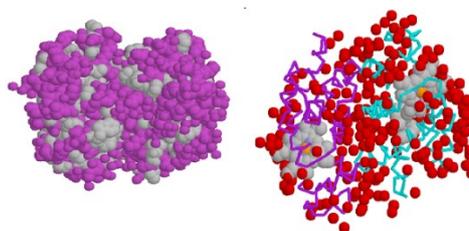


Fig. 9. Oxihemoglobina humana: superficie de la molécula y capa de hidratación Código Protein Data Bank 2DN1 (<http://www.rcsb.org/pdb>)

3.a.III Interacciones ion-dipolo inducido

Actividad 9

- Considere la molécula de O_2 , escriba su estructura de Lewis y explique si presenta momento dipolar permanente.
- El $O_2(g)$ debe, sin embargo, asociarse al ion Fe^{2+} en la molécula de la hemoglobina, para convertirla en oxihemoglobina y permitir el transporte de oxígeno. Éste se produce mediante una vinculación reversible del O_2 a la hemoglobina ¿Cómo pueden vincularse el ion Fe^{2+} y la molécula de O_2 ?

Estas interacciones tienen lugar entre un **ion** y una **molécula apolar**. La proximidad del ion provoca una **distorsión** en la nube electrónica de la molécula apolar que se convierte, bajo la influencia del ion y de **modo transitorio**, en una **molécula polarizada**, y entonces ambos, se atraen. Es decir, el ion **induce** la formación de un **dipolo** en una **molécula inicialmente apolar**.

3.b Interacciones de van der Waals

En las moléculas que no poseen grupos ionizables, se producen **interacciones atractivas** si las moléculas presentan **momento dipolar permanente o transitorio**. En estos casos, se trata de interacciones de van der Waals.

Según la IUPAC (1997) se denominan fuerzas de van der Waals a las fuerzas atractivas o repulsivas entre entidades moleculares o entre grupos dentro de una entidad molecular, que no se deban a la formación de un enlace, ni a la interacción electrostática entre iones, o entre grupos iónicos entre sí, o con moléculas neutras. El término incluye a las **fuerzas dipolo-dipolo; dipolo-dipolo inducido** y las fuerzas de **London (dipolos inducidos instantáneos-dipolos inducidos instantáneos)**.

3.b.I Interacciones dipolo-dipolo

Actividad 10

- Escriba la estructura de líneas del éter etílico y de la **acetona (2-propanona)** y señale los momentos dipolares de enlace en cada una.
- Busque en la Tabla 2 del Apéndice, el valor del momento dipolar de cada compuesto y explique el mismo, en función de su geometría molecular.
- Busque los puntos de ebullición de ambos compuestos y explique la relación entre esos valores en función de sus momentos dipolares, considerando los modelos de los estados de agregación involucrados.

Según IUPAC, las **interacciones dipolo-dipolo** son aquellas **interacciones intermoleculares o intramoleculares** entre moléculas o grupos que presentan un **momento dipolar eléctrico permanente**. La intensidad de la interacción depende de la distancia y de la relativa orientación de los dipolos. Los dipolos de moléculas adyacentes pueden ubicarse alineados o de manera antiparalela, y la energía de la interacción depende de la orientación de los dipolos (Figura 10).

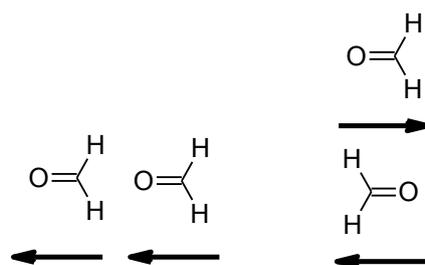


Fig.10. Alineación de dipolos

Actividad 11

- Utilizando la Tabla 3 del Anexo II, escriba la estructura semidesarrollada y de líneas de un ejemplo de una amida, un éster, un aldehído y una cetona con tres átomos de C en la molécula.
- Dé sus nombres IUPAC.
- Analice los grupos funcionales de cada molécula, detectando enlaces polares.
- De acuerdo al análisis del ítem c, determine si cada uno de esos grupos funcionales posee momento dipolar resultante.
- Busque en tablas el valor del momento dipolar de cada una de esas clases de compuestos.

Las interacciones **dipolo-dipolo** son medianamente fuertes, su energía es de $5-50 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. En el caso que la orientación de los dipolos esté fija (por ejemplo, si forman parte de la estructura de una macromolécula), la energía de la interacción es función de r^{-3} . Si las moléculas se encuentran en solución o en estado líquido o gaseoso (en todos estos casos las moléculas están en movimiento), la dependencia de la energía con la distancia es función de r^{-6} . Es decir, estas interacciones son importantes sólo cuando los dipolos están prácticamente en contacto. En general, este tipo de interacciones son significativas sólo a muy cortas distancias o en medios apolares.

3.b.II Fuerzas de London

Actividad 12

- Escriba la estructura de líneas del **pentano**, cuyo punto de ebullición es 36°C . Este valor es similar al punto de ebullición del **éter etílico**, que tiene momento dipolar permanente, mientras que el **pentano** es una molécula apolar.
- ¿Qué interacciones pueden ocurrir entre las moléculas del **pentano**, que permitan explicar el valor de su punto de ebullición?

Las fuerzas de London, también llamadas **fuerzas de dispersión**, son interacciones atractivas debidas a la **polarizabilidad** entre moléculas. La IUPAC define como **polarizabilidad** (α) a la **facilidad de distorsión** de la nube de electrones de una entidad molecular, causada por la presencia de un campo eléctrico (tal como el que se produce por la proximidad de un reactivo cargado).

Recordando conceptos de química general, un catión es **polarizante** si tiene poco volumen (radio iónico pequeño) y alta carga eléctrica, por ejemplo, catión Al^{3+} . Por otra parte, una especie es

polarizable si presenta electrones alejados del núcleo, es decir, en niveles altos, y si los átomos tienen un volumen grande, es decir, radio atómico grande. Así, por ejemplo, es más polarizable un grupo tiol (**-SH**) que un grupo alcohol (**-OH**), pues el S tiene mayor radio que el O y sus orbitales de valencia son más fácilmente deformables por la atracción de un catión polarizante, pues están más alejados del núcleo del átomo.

Si se considera que un orbital es un volumen alrededor del átomo que encierra una determinada probabilidad de encontrar a los electrones, en promedio, la distribución de carga electrónica coincide con el orbital de que se trate. Sin embargo, en un momento determinado, los electrones se pueden encontrar en cualquier lugar del espacio definido por el orbital, así a tiempos suficientemente cortos, se puede considerar que la **nube electrónica fluctúa alrededor de una posición promedio**.

Si dos partículas (átomos o moléculas) están suficientemente cercanas, las **fluctuaciones de las nubes electrónicas** se pueden **influir mutuamente**, oscilando en sincronía y creándose una atracción entre las partículas. Este tipo de interacción siempre está presente en todas las especies químicas, debido a la presencia de electrones y es siempre una fuerza atractiva.

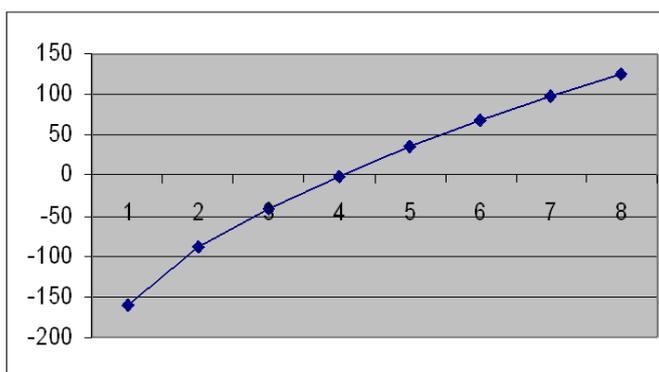
De hecho, es la fuerza responsable de que se pueda obtener por ejemplo, helio, hidrógeno o nitrógeno líquidos o, en su caso, sólidos. Las moléculas diatómicas de estos gases (en el caso de los gases nobles, las moléculas son monoatómicas), **sin momento dipolar neto**, se asocian entre sí a temperaturas suficientemente bajas debido a la aparición de estas fuerzas de dispersión. Sin embargo, no es necesario ir a temperaturas criogénicas: los hidrocarburos alifáticos de más de cuatro carbonos son líquidos o sólidos (parafinas) a temperatura ambiente debido a que sus moléculas se asocian por esta clase de interacciones.

Actividad 13

La siguiente figura representa el punto de ebullición de los primeros alcanos de estructura lineal.

- Escriba sus estructuras desarrolladas y dé sus nombres IUPAC.
- Explique la figura con base en las interacciones no enlazantes presentes.

Nº C	PTO. EB. (°C)
1	-161.5
2	-88.6
3	-42.1
4	-0.5
5	36.1
6	68.7
7	98.4
8	125.7



Importancia cuantitativa de las fuerzas de dispersión

La energía de estas interacciones es muy débil, del orden $1,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y, aproximadamente el 0,5% de la energía media de un enlace covalente. De hecho, es inferior a la energía térmica media de las moléculas a temperatura ambiente, que es del orden de $2,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Son fuerzas de **corto alcance**: la dependencia de la energía con la distancia (r) entre las moléculas es función de r^{-6} .

Sin embargo, si el número de estas interacciones atractivas que se establecen entre dos moléculas es suficientemente elevado, pueden llegar a tener una importancia significativa como ocurre en el caso de los **hidrocarburos saturados**. La única fuerza intermolecular que pueden experimentar son estas fuerzas de dispersión, pero, a partir de un número pequeño de átomos de carbono, son suficientemente intensas como para que estos compuestos sean líquidos a temperatura ambiente (lo que, entre otras cosas, favorece su empleo como combustibles y como solventes).

La energía total de la atracción intermolecular de tipo fuerzas de London depende del **número total de enlaces covalentes** presentes en la molécula. Cada uno de los enlaces covalentes presenta dipolos transitorios, que inducen dipolos transitorios en los demás enlaces, y así la interacción total está dada por el número de enlaces que contribuyen.

Estas **fuerzas de dispersión** pueden ser muy importantes donde se encuentren átomos estrechamente empaquetados, como es el interior de las bicapas lipídicas o el interior de las proteínas.

Actividad 14

Considere las siguientes datos:

COMPUESTO	PUNTO DE EBULLICIÓN (°C)
n-hexano	68,0
2,2-dimetilbutano	49,7

- Escriba las estructuras de líneas de cada compuesto.
- Arme modelos con bolas y palillos y trate de superponer o acercar las moléculas de hexano entre sí, y las de 2,2-dimetilbutano entre sí. Determine en cuál de los dos casos es más fácil la aproximación entre las moléculas vecinas.
- Explique cómo influye lo determinado en el punto b- sobre la intensidad de las fuerzas de London que se dan en cada caso.
- Relacione el punto de ebullición de cada compuesto con lo razonado en los ítems anteriores.

Actividad 15

Las fuerzas de London son importantes sólo a distancias muy cortas y su energía (E) disminuye rápidamente al aumentar la distancia (r) entre las moléculas que interactúan ($E=f(1/r^6)$).

La presencia de enlaces dobles de configuración *cis* en las cadenas hidrocarbonadas produce mayor fluidez en los lípidos que las contienen. Considerando las fuerzas de London como única interacción actuante, dibuje y construya modelos moleculares con ese tipo de configuración y explique porqué las insaturaciones causan disminución en el punto de fusión.

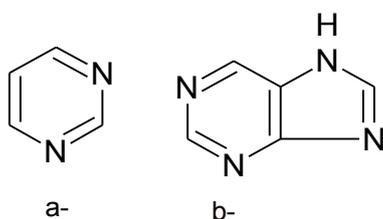
3.b.III Interacciones dipolo-dipolo inducido

Estas interacciones explican la solubilidad de **compuestos apolares**, como los hidrocarburos, en solventes de **alto momento dipolar**, como la acetona. Tienen similar energía y dependencia con la distancia que las fuerzas de London.

3.c Interacciones areno-areno

Actividad 16

a. Dentro de la estructura de los ácidos nucleicos existen compuestos denominados **bases heterocíclicas aromáticas**, como las bases pirimídicas y las purínicas, cuya estructura fundamental es la siguiente:



a. Pirimidina b. Purina

b. Considere los dominios alrededor de cada átomo de C y de N en la **pirimidina**, y deduzca la geometría alrededor de cada átomo.

c. Arme modelos moleculares con bolillas y palillos para el benceno y la **pirimidina**, respetando lo deducido en el ítem anterior.

d. Visualice estas bases en Jmol y compare su geometría con la de sus modelos armados.

Estos compuestos, genéricamente denominados **arenos** (se estudiarán en el Capítulo 4) al tener un elevado número de enlaces dobles (orbitales π), tienen la posibilidad de dar **intensos dipolos transitorios**, por la **deslocalización de los electrones π** . Así, surgen interacciones de naturaleza similar a las de London, pero de mayor intensidad, que sólo son características de los sistemas aromáticos, y se denominan **interacciones areno-areno**. Los valores típicos de energía son bajos,

del orden de 4-10 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Se pueden denominar también **interacciones de apilamiento** (*stacking interactions*).

La influencia de estas interacciones hace que los hidrocarburos aromáticos tengan una temperatura de ebullición superior a la de los hidrocarburos alifáticos de igual número de átomos de carbono, a pesar que su masa molar relativa es inferior. Por ejemplo, el punto de ebullición del benceno (C_6H_6) es $80,1^\circ\text{C}$ mientras que el correspondiente al n-hexano (C_6H_{14}) es 68°C .

Un ejemplo notable de la importancia de este enlace es el estrecho empaquetamiento de las bases en la **hélice de los ácidos nucleicos**, como se observa en la Figura 11.

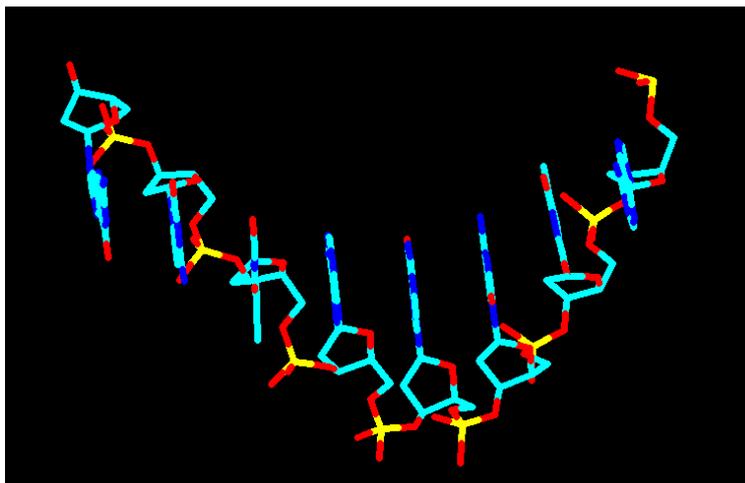


Fig. 11. Apilamiento de las bases nitrogenadas en una hebra de ácido nucleico por interacciones areno-areno

3.d Puente de hidrógeno

Actividad 17

- Escriba la estructura desarrollada y de líneas de **butanol** y de **éter etílico**, ambos, de fórmula condensada $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$.
- Indique qué clase de isómeros son.
- Determine si se trata de compuestos con dipolo molecular permanente.
- Busque los puntos de ebullición y compárelos. ¿Es suficiente la presencia de dipolos para explicar esos valores?

Según IUPAC, el **puente de hidrógeno** es una forma de asociación entre **un átomo electronegativo** y un átomo de **H asociado a otro átomo relativamente electronegativo**. Ambos átomos electronegativos son usualmente (aunque no necesariamente) del Período 2 de la Tabla Periódica (O, N, F). Los puentes de hidrógeno pueden ser **inter** o **intramoleculares**. Con pocas excepciones, que involucran al F, las energías asociadas son menores a $20\text{-}25 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Esta interacción fue definida por primera vez por Linus Pauling en 1939. Se representa como **D-H...A** donde **D**: **dador** de puente de hidrógeno y **A**: **aceptor** de puente de hidrógeno.

En el caso de los puentes de hidrógeno más fuertes, se trata de una interacción **fuertemente direccional**, es decir, se distingue de otras interacciones por su **geometría definida**.

Actualmente se consideran también como puentes de hidrógeno a algunas débiles interacciones mediadas por H. En ese sentido, las más débiles interacciones de esta clase serían indistinguibles de las interacciones de van der Waals. Según Steiner (2002) no es necesario que D y A sean átomos de fuerte electronegatividad, tal como se postulaba en la visión clásica del puente de H. Sólo se requiere que el enlace **D-H** sea al menos, ligeramente polar y que **A** sea un grupo con una carga parcial negativa estéricamente accesible. Esto incluye entonces no sólo a los clásicos F, O, N como dadores, sino a **P y C (P-H; C-H)**, aunque en el último caso, debe encontrarse como grupo aceptor un átomo fuertemente electronegativo o bien a un grupo con alta densidad de carga negativa, como un areno.

El **puente de hidrógeno** se puede clasificar como **fuerte, moderado y débil** (Tabla 1), según la energía de la interacción, pero también es importante considerar su geometría.

TIPO DE INTERACCION: Puente de hidrógeno	ENERGÍA (kJ.mol ⁻¹)	Distancia (r) H...A (Å)	Distancia (r) D...A (Å)	ÁNGULO (V) D-H...A (°)
Fuerte	60-120	1,2-1,5	2,2-2,5	175-180
Moderado	16-60	1,5-2,2	2,5-3,2	140-178
Débil	<12	2,2-3,2	3,2-4,0	90-150

Tabla 1. Clasificación de puente de hidrógeno

3.d.I Puente de hidrógeno fuerte

Se presenta cuando el H se sitúa casi en el punto medio entre D y A. Es **fuertemente lineal**, y se suele dar entre un **ácido fuerte** que actúa como **D-H**, y un fuerte aceptor **A**, es decir, un **átomo fuertemente electronegativo**. Ej: entre el ion hidróxido y el agua, o entre el ion hidronio y el agua (Figura 12).



Fig.12. Ejemplos de puentes de hidrógeno fuertes (Steiner, 2002)

3.d.II Puente de hidrógeno moderado

Se da entre grupos **D y A neutros**, a través de **pares de electrones no enlazantes de A**. No tiene geometría estrictamente lineal, sino más bien, **ligeramente angular**. Estos son los puentes de hidrógeno que se dan en las macromoléculas biológicas, siendo particularmente importante el puente de hidrógeno que se establece entre un grupo carbonilo (**R₂C=O**) y un grupo **H-N-R₂**, en las proteínas. En ese caso es el causante de los dos plegamientos principales que determinan las estructuras secundarias de las proteínas: la **hélice alfa** y la **hoja plegada beta** (Figuras 13 y 14).

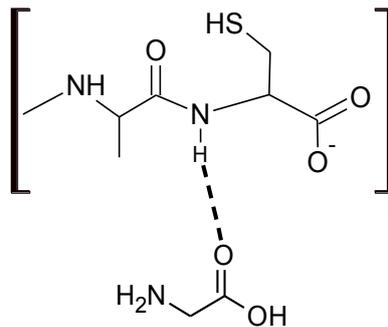


Fig. 13. Puente de hidrógeno en las proteínas

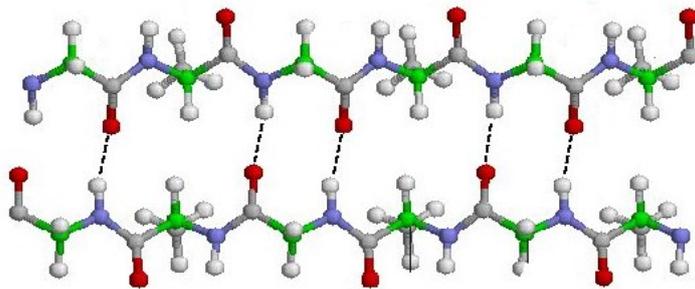


Fig. 14. Hoja plegada. Puente de hidrógeno entre grupos carbonilo y amino. Modificado a partir de <http://www.biorom.uma.es/>

3.d.III Puente de hidrógeno débil

El **puente de hidrógeno débil** estabiliza estructuras, si se da una **concertación de numerosos puentes** de este tipo.

Tiene carácter electrostático y **no es direccional**. Los grupos que actúan como **D-H** en estos casos, son grupos **C-H** donde el C tiene hibridación **sp** o **sp²** y los grupos que actúan como **A** son sistemas aromáticos (con electrones π deslocalizados) o átomos grandes, fuertemente polarizables, como Br, Se, S.

Dado que la dependencia de la energía con la distancia es función de r^{-1} , y por lo tanto, **no** decae tan fuertemente con la separación de D y A, es frecuente extender el rango de r entre D y A hasta los 4Å. Además, los ángulos son muy variables.

Las interacciones tipo **C-H...A** aportan gran parte de la entalpía de estabilización de las estructuras macromoleculares.

3.d.IV Geometría del puente de hidrógeno

No siempre se da la interacción representada por **D-H...A**, sino que frecuentemente intervienen varios centros atómicos, como se observa en la Figura 15:

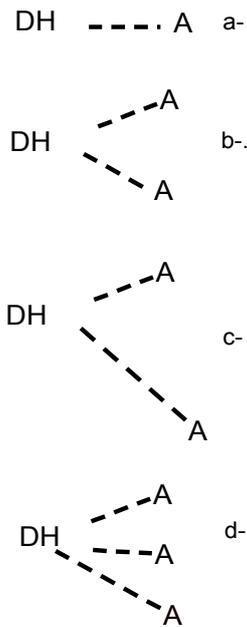


Fig. 15. Geometría del puente de hidrógeno: a- Simple; b- y c- : Bifurcados; d- Trifurcado

Existe una clasificación propuesta por Gilli y Gilli (2000) y Gilli y Gilli (2010) que permite clasificar los puentes de hidrógeno como:

- **Puentes de hidrógeno no asistidos:** son puentes de hidrógeno simples y débiles que se dan entre grupos D-H y A sin carga neta en ninguno de ellos. Por ejemplo, los puentes de hidrógeno que se dan en las proteínas (Figuras 13 y 14).
- **Puentes de hidrógeno asistidos por carga:** ocurren, ya sea porque **D** está **cargado positivamente** o **A**, **cargado negativamente**, lo que hace que el puente sea más intenso. Sería equivalente a una interacción **ion-dipolo**. Estas interacciones se encuentran entre las cadenas laterales de aminoácidos en una cadena de proteína. Se observa un ejemplo en la Figura 16, el puente de hidrógeno entre el grupo **tiol** de un residuo del aminoácido **cisteína**, y el grupo **carboxilato** de un residuo de **aspartato**.

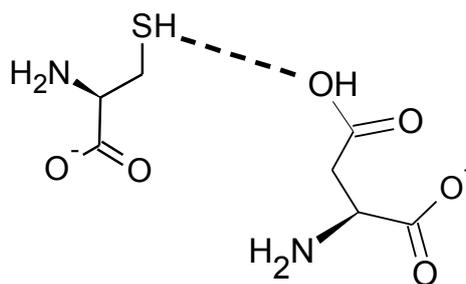


Fig. 16. Puente de hidrógeno asistido por carga

3.d.V Importancia del puente de hidrógeno

Según Steiner (2002), el puente de hidrógeno es la interacción direccional más importante. Determina conformaciones, agregación molecular e importantes funciones, tanto en estructuras inorgánicas como biológicas. La estructura secundaria de las proteínas (**hélice alfa** y **hoja plegada**

beta) y la **doble hélice del ADN** y su replicación, dependen de la formación de puentes de hidrógeno.

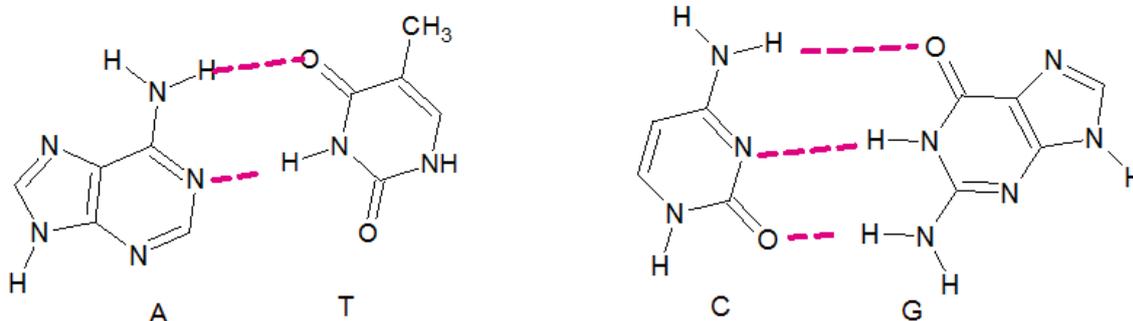


Fig. 17. Apareamiento de las bases en el ADN por puente de hidrógeno. A: adenina, T: timina, C: citosina, G: guanina.

Actividad 18

- Utilizando la Tabla 3 del Anexo II, escriba la estructura semidesarrollada y el nombre IUPAC de un ejemplo de compuesto, para cada grupo funcional, que pueda dar interacciones de puente de hidrógeno entre moléculas del mismo compuesto. Dibuje las interacciones.
- Elija tres de esos compuestos que puedan dar interacciones de puente de hidrógeno actuando como **D-H** frente a la molécula de agua como aceptora (**A**).
- Elija tres compuestos, de todos los que figuran en la Tabla 3 del Anexo II, que puedan actuar como aceptores (**A**) pero no como dadores de H, en una interacción de puente de hidrógeno con el agua como dador (**D-H**).

Sección 4. Interacciones no enlazantes y estabilización de la arquitectura molecular

La **energía** correspondiente a una interacción atractiva como las estudiadas, se **libera** cuando la interacción se produce. Así, es posible comprender por qué se puede decir que **cuando se dan estas interacciones atractivas** dentro de una población de moléculas o iones, **se estabiliza** el sistema: la energía correspondiente a las interacciones que ocurren, **sale del sistema** y éste queda con **menor nivel energético**, más estabilizado. Por ejemplo, la interacción entre las cargas negativa y positiva que poseen ciertos aminoácidos que integran las proteínas, permite estabilizar ciertos dobleces y pliegues en las largas cadenas de las proteínas, contribuyendo energéticamente a su arquitectura tridimensional.

En ocasiones, el valor de **energía liberada** por **cada** interacción no es sensiblemente alto, pero se da en un número tan elevado dentro de una población de moléculas (recuérdese que en un mol de partículas existe el número de Avogadro de las mismas: $6,02 \times 10^{23}$ partículas), que la energía total liberada por las interacciones en la población, es suficiente para hacer una contribución decisiva a su estabilización.

Sección 5. Propiedades físicas y estructura molecular. Influencia de la geometría molecular sobre las propiedades de las sustancias

Como se mencionó en el Capítulo anterior, existen propiedades observables, macroscópicas, como el **punto de ebullición**, el **punto de fusión** y la **solubilidad**, entre otras, que dependen de las interacciones no enlazantes que puedan producirse entre las partículas (moléculas o iones) que constituyen una **población**.

En este punto, es fundamental tener claro el **modelo molecular de cada estado de agregación**.

El **modelo del estado gaseoso** más simple, que es el **modelo de gas ideal**, considera nulas las interacciones intermoleculares, las partículas se mueven en línea recta al azar, los choques entre las moléculas y contra las paredes del recipiente son elásticos (sin pérdida de energía). Propiedades observables, como la presión y la temperatura surgen del movimiento molecular así modelado. La temperatura es una expresión de la energía cinética media de las moléculas de la población. La presión es la expresión macroscópica de los choques de las moléculas del gas sobre las paredes del recipiente que lo contiene.

El **modelo del estado líquido**, en cambio, considera la existencia de interacciones no enlazantes. Las moléculas así vinculadas tienen traslación más restringida. Uno de los modelos más aceptados indica que en el estado líquido, las moléculas se mueven en grupos (*clusters*), asociados por las interacciones no enlazantes que puedan establecerse entre las moléculas. Al moverse estos grupos de moléculas, van dejando **huecos** en el seno del líquido, que permiten la traslación y dan cuenta de la fluidez de los líquidos.

El **modelo del estado sólido** es el que considera las interacciones no enlazantes (o entre partículas, a menudo, iones) más intensas. Las partículas no se trasladan, sino que sólo vibran alrededor de sus posiciones de equilibrio.

Así, si se visualiza cada estado desde el punto de vista de las interacciones no enlazantes, es posible dar cuenta de las necesidades energéticas implicadas en cada cambio de estado. Si se pasa del estado gaseoso a cualquiera de las fases condensadas, las partículas son forzadas a acercarse, y al disminuir la distancia r que las separa, las interacciones se dan con **mayor energía**, siendo esta **liberada desde el sistema**, produciendo su **estabilización**. Por ello, para pasar a **fases condensadas**, se requiere **quitar energía del sistema**, lo que generalmente se realiza provocando un **descenso de la temperatura del sistema**. Es importante notar que **durante el cambio de estado**, si bien se continúa enfriando el sistema desde el exterior, **la temperatura permanece constante**, mientras haya coexistencia entre las dos fases que implican el cambio de estado (por ejemplo, mientras coexistan gas y líquido durante la condensación). La **energía liberada** por las interacciones intermoleculares, que se hacen más y más intensas al acercarse las partículas, compensa la pérdida de calor por el enfriamiento producido desde el exterior del sistema, y la temperatura no varía durante el cambio de estado de agregación.

Considerando entonces que la presencia de interacciones no enlazantes permite la transición entre los diversos estados de agregación, **todo factor que incremente la intensidad de estas interacciones favorecerá la aparición de las fases condensadas (líquido y sólido)**, mientras que, si en una población de moléculas predominan interacciones muy débiles o muy escasas, esa sustancia tenderá a presentarse en fase gas o vapor, o líquida fácilmente vaporizable.

En química orgánica es de interés predecir estos comportamientos. Desde el punto de vista estructural, que es el utilizado en este curso, la posibilidad de aparición de interacciones intermoleculares en una población de partículas se debe a la estructura química y espacial de las moléculas individuales, como se ha visto anteriormente. La presencia de cargas totales o parciales en una molécula depende en primer lugar, de su composición química y en segundo lugar, de su forma espacial. Si ambas permiten la aparición de cargas netas (iones) o parciales (dipolos), éstas se traducen en interacciones no enlazantes de diversas clases, como las estudiadas en este Capítulo.

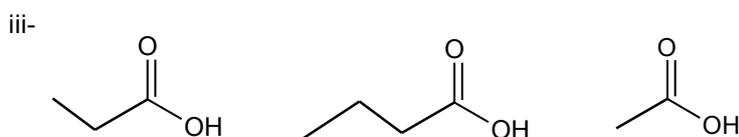
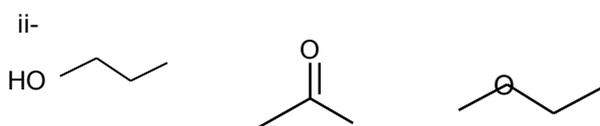
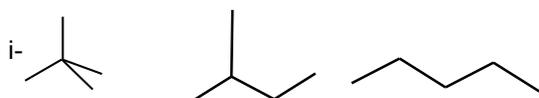
Del mismo modo se puede analizar la posibilidad que una sustancia pura pueda disolverse adecuadamente en un solvente dado. Todo factor que permita establecer **interacciones no enlazantes favorables entre el soluto y el solvente**, favorecerá la **solubilización**, y dará un alto valor de solubilidad para ese soluto, en ese determinado solvente.

Es importante recalcar que todos estos comportamientos no solo interesan en relación a los compuestos discretos, como son las distintas familias de compuestos orgánicos que se estudiarán a lo largo de este curso, sino también (lo que es mucho más importante desde el punto de vista biológico) interesan para explicar los **comportamientos funcionales de las biomoléculas**. Estos comportamientos dependen fuertemente de sus arquitecturas tridimensionales y de su estabilización en el seno del medio acuoso, que es el medio celular. Como se ha visto hasta ahora, la **arquitectura tridimensional de las macromoléculas** y su vinculación favorable o desfavorable con el medio acuoso dependen de las interacciones no enlazantes que puedan establecerse entre grupos funcionales dentro de cada macromolécula, y entre ésta y la fase acuosa circundante.

Para adquirir destreza en relacionar las propiedades físicas observables, macroscópicas y medibles experimentalmente, como el punto de fusión, el punto de ebullición y la solubilidad, con la estructura molecular, se proponen las siguientes actividades:

Actividad 19

- Nombre según IUPAC todos los compuestos de cada serie.
- Para cada grupo funcional, analice la polaridad de cada enlace alrededor del C funcional
- Con base en lo realizado en el ítem anterior, analice la polaridad resultante para cada molécula.
- En cada serie, determine todas las clases de fuerzas intermoleculares que pueden intervenir en cada compuesto.
- Dentro de cada serie, ordene los compuestos por punto de ebullición creciente. Justifique.



5.a Punto de ebullición

Es la temperatura a la cual se produce el cambio de estado **líquido-vapor** y, por supuesto, es la misma para la transición inversa vapor-líquido (condensación).

Factores que influyen

Naturaleza de las interacciones no enlazantes en el seno de la población de moléculas del líquido: cuanto más intensas sean, mayor será la asociación entre las moléculas. Así, se requerirá más energía para el proceso de separación de las moléculas, para llegar al estado gaseoso, donde se encuentran totalmente separadas. Esa mayor energía requerida se traduce en una mayor temperatura de ebullición.

Presión externa aplicada: El punto de ebullición es la temperatura a la cual la presión de vapor del líquido iguala a la presión exterior, por lo tanto, está fuertemente influenciado por la presión. El **punto de ebullición normal** es el punto de ebullición cuando el cambio de estado se produce a la **presión de una atmósfera**.

Actividad 20

Como ejemplo de aplicación práctica, considere el problema de eliminar el solvente de una muestra en solución, que está constituida por sustancias sensibles al calentamiento. Para trabajar a temperaturas moderadas, se utiliza la destilación a presión reducida. Si se disminuye la presión sobre la solución mediante un sistema de vacío, el vapor debe alcanzar una presión menor para que el líquido entre en ebullición, y esto se logra a menor temperatura que a presión normal.

Así, el punto de ebullición de la solución disminuye de acuerdo a la curva Presión de vapor-Temperatura del solvente, y éste destila (se convierte en vapor) a temperatura más baja que su punto de ebullición normal.

En el Laboratorio de Química de Organismos Marinos (LABQUIOM) de la Facultad de Ciencias Naturales, Sede Puerto Madryn de la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, se trabaja con extractos lipídicos de organismos marinos, para su identificación química en el marco de proyectos de índole ecológico-biológica. Esos lípidos son fácilmente oxidables a alta temperatura, por lo que, para su preservación, deben ser trabajados en ausencia de aire y a no más de 40°C.

Para eliminar solventes de extracción como ciclohexano, acetona, diclorometano, es necesario utilizar la destilación a presión reducida.

a. Dados los siguientes datos de presión de vapor – temperatura para la acetona, determine a qué presión se trabajará si la temperatura del sistema no puede superar los 40°C:

TEMPERTURA (°C)	PRESIÓN DE VAPOR (torr)
-2	60

7,7	100
39,5	400
56,5	760

b. Confeccione una curva de Presión de Vapor-Temperatura para el ciclohexano. Utilizando la gráfica, responda: si dispone de una bomba de vacío que permite trabajar a 50 torr de presión, ¿cuál será la temperatura a la cual se evaporará del sistema el ciclohexano?

TEMPERATURA (°C)	PRESIÓN DE VAPOR (torr)
6,60	40
20,10	200
29,15	300
41,35	500
46,00	600
50,00	700
53,56	800

c. Consulte las hojas de seguridad de esos solventes para su manejo seguro en el laboratorio.

Para una serie homóloga (una serie con número creciente de carbonos, en una familia de compuestos orgánicos con idéntico grupo funcional, por ejemplo, alcoholes de 1 a 10 C) el punto de ebullición aumenta con el número de carbonos.

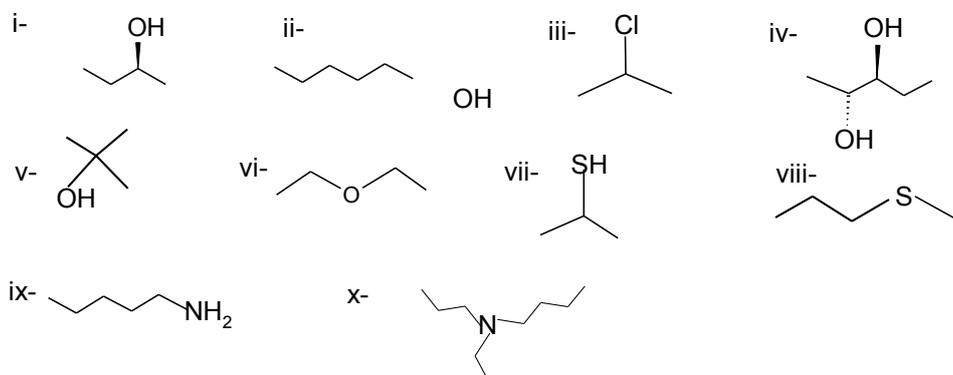
Para **igual cadena hidrocarbonada en una misma familia de compuestos**, el punto de ebullición disminuye con la ramificación de la cadena (por ejemplo: **2,2-dimetil-2-butanol** y **1-hexanol**).

Actividad 21

Considerando que estos últimos factores se relacionan con las cadenas hidrocarbonadas de los compuestos, ¿qué tipo de interacción será la que determina la diferencia de puntos de ebullición en esos casos? Explique.

Actividad 22

a. Dé los nombres IUPAC, incluyendo estereoquímica, para los compuestos I a VIII.



b. Complete en la siguiente tabla, para cada uno de los compuestos dados, todas las interacciones no enlazantes que puedan observarse dentro de una población de moléculas de cada compuesto. Justifique y dibuje las interacciones sobre las estructuras de los compuestos.

COMPUESTO	PUENTE de H	DIPOLO-DIPOLO	LONDON
I			
II			
III			
IV			
V			
VI			
VII			
VIII			
IX			
X			

c. Con los compuestos I a VIII, prepare tres series:

Serie A= compuestos I, II y III,

Serie B= compuestos IV, V y VI y

Serie C= compuestos VII y VIII.

Sin usar tablas de propiedades físicas, ordene los compuestos de cada serie según puntos de ebullición creciente. Justifique.

Actividad 23

- Escriba la estructura semidesarrollada y de líneas de los siguientes compuestos: **hexanamida**; **ácido hexanoico**; **2-metil-butanoato de metilo**; **N,N-dimetilbutanamida**.
- Identifique en cada caso los grupos funcionales presentes.
- Analice si los compuestos presentan dipolo permanente.
- Analice cuáles de esos compuestos pueden dar puentes de hidrógeno entre moléculas del mismo compuesto.
- A temperatura ambiente, la **hexanamida** es un sólido, el **ácido hexanoico** es un aceite viscoso y el 2-metilbutanoato de metilo es un líquido volátil. Explique estos hechos con base en lo analizado en los ítems anteriores.

5.b Solubilidad

Es frecuente, en el trabajo de laboratorio químico-biológico, encontrarse con muestras ambientales tales como agua de mar, agua dulce, sedimentos o tejidos de organismos marinos, de las cuales deben aislarse compuestos de interés, ya sea porque son contaminantes y es necesaria su identificación y cuantificación, o porque son nutrientes específicos y es necesaria su evaluación periódica (Rubilar *et al.*, 2008; Pastor de Ward *et al.*, 2006; Villares *et al.*, 2011; Parra *et al.* 2015).

Para poder aislar los grupos de compuestos de interés a partir de esos sustratos complejos, se realizan procedimientos de **extracción con solventes**. Este procedimiento consiste en el tratamiento del sustrato con un solvente adecuado para la solubilización preferencial de los compuestos que se busca aislar. Posteriormente se efectúa la eliminación del solvente, para obtener el extracto y proceder a la identificación y/o cuantificación de los compuestos, con otros procedimientos de laboratorio adecuados.

Para la **extracción**, los solventes deben cumplir los siguientes requisitos:

- solubilizar preferencialmente los compuestos que se desean aislar a partir del sustrato
- no solubilizar otros componentes del sustrato o hacerlo mínimamente,
- no solubilizarse en el sustrato en sí.
- ser fácilmente eliminables por destilación, principalmente para que al evaporar el solvente de extracción, la temperatura no deteriore los compuestos extraídos

Para lograr una **adecuada solubilización** de los compuestos que se desean aislar en el solvente elegido, se necesita analizar la **estructura química** de los compuestos a extraer y del solvente a

utilizar, para evaluar su **mutua solubilidad**. Para ello, se debe tener en claro el **modelo molecular del proceso de solubilización**. Si se considera por una parte, una población de moléculas de solvente y por otra, la población de moléculas de compuestos a extraer, para que ocurra una efectiva solubilización de esos compuestos en el solvente propuesto, se deben producir suficientes interacciones no enlazantes entre las moléculas de los compuestos a extraer y las del solvente, para que la energía liberada al producirse esas interacciones estabilice el sistema. Es una antigua frase de la historia de la química “*lo semejante disuelve a lo semejante*”, que podría traducirse, con una visión estructural molecular, en que **compuestos de estructura similar se disuelven mutuamente**. Para aplicar estos conceptos a un ejemplo práctico, se propone la siguiente Actividad:

Actividad 24

Si considera como ejemplo un sustrato consistente en una muestra de agua de mar en la que están emulsionados/suspendidos hidrocarburos alcanos de cadena hidrocarbonada larga (de trece a veintiun átomos de C) (Gil et al,1996; Ahumada et al, 2008) de origen natural y antropogénico:

Evalúe los siguientes compuestos para analizar la posibilidad de utilizarlos como solventes de extracción.

Etanol, diclorometano, cloruro de metilo, dimetiléter, hexano, dietiléter, ciclohexano, cloroformo, benceno y acetato de etilo.

- Escriba sus estructuras de líneas.
- Utilizando la Tabla 7 del Apéndice, busque las propiedades físicas de solventes orgánicos y determine cuáles no serían apropiados como solventes de extracción.
- Con los solventes apropiados, confeccione un listado de mayor a menor preferencia de utilización. Justifique.
- Además de las propiedades físicas ¿Qué otros factores debería tener en cuenta para la selección?

5.c Punto de fusión

Es la temperatura a la cual se produce la transición sólido-líquido (o la inversa).

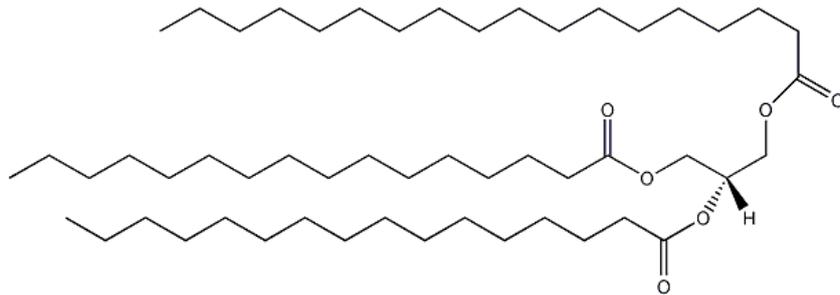
Actividad 25

- Considere el modelo molecular del estado sólido y del estado líquido, y explique porqué para lograr la fusión es necesario entregar energía al sistema.
- Explique porqué la transición se produce a temperatura constante (para una sustancia pura) o aproximadamente constante (para soluciones), a pesar que continuamente se entrega calor al sistema durante la fusión.

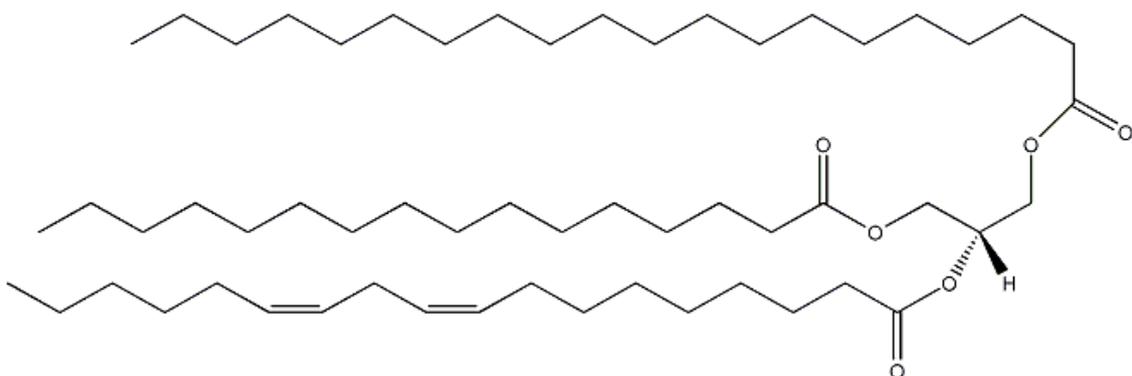
Todo factor que contribuya a mejorar el **empaquetamiento** de las partículas en una red cristalina sólida, incrementa la intensidad de las interacciones intermoleculares no enlazantes en la población de moléculas y estabiliza la fase sólida. En cambio, un sistema en el cual las interacciones se vean debilitadas, tenderá a pasar a la fase líquida a menor temperatura.

Actividad 26

El **triacilglicerol saturado** es un integrante típico de una grasa, mientras que el **triacilglicerol insaturado** es un integrante típico de un aceite. Tanto grasas como aceites son mezclas de lípidos no polares llamados **triacilgliceroles** y se diferencian porque las grasas se presentan como sólidos a temperatura ambiente, mientras que los aceites se presentan como líquidos.



Triacilglicerol saturado. Tomado de <http://www.lipidmaps.org/>



Triacilglicerol insaturado. <http://www.lipidmaps.org>

- Analizando sus estructuras químicas, explique cuáles son las interacciones intermoleculares no enlazantes presentes en una población de moléculas de cada compuesto.
- Analice en cuál de ellos, la geometría molecular dificulta el empaquetamiento eficaz de las cadenas hidrocarbonadas
- Explique, con base en lo analizado en los ítems anteriores, porqué las grasas son sólidas a temperatura ambiente, mientras que los aceites son líquidos.

Bibliografía

- Ahumada, R.; Jago, M; Rudolph, A; Loyola, R. (2008). Hidrocarburos lineales como marcadores en el sedimento de procesos naturales y contaminación. *Ciencia y tecnología del mar*, vol. 31, núm. 1, pp. 53-65. Comité oceanográfico nacional. Chile.
- Corsi, B., Santambrogio, P., Arosio, P., Levi, S., Langlois d'Estaintot, B., Granier, T., Gallois, B., Chevallier, J.M., Precigoux, G. (2010). Mutant ferritin L-chains that cause neurodegeneration act in a dominant-negative manner to reduce ferritin iron incorporation. *J..Biol.Chem.* 285: 11948-11957.
- Fahy, E., Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K ; Merrill, A. H. Jr., Murphy, R. C.; Raetz, C.; Russell, D. W. ; Seyama, Y. and Shaw,W. (2005). A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* 46: 839–862.
- Fahy, E., Subramaniam, S; Murphy, R. C.; Nishijima, M.; Raetz, C.; Shimizu, T.; Spener, F.; van Meer, G.; Wakelam, M. and Dennis, E. A. (2009). Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* April Supplement, S9-S14.
- Gil, M; Harvey, M.; Commendatore, M; Colombo, J.; Esteves. J. L. (1996). Evaluación de la contaminación por hidrocarburos y metales en la zona costera patagónica. Informes Técnicos del Plan de Manejo Integrado de la Zona Costera Patagónica (Puerto Madryn, Argentina) N° 21.
- Gilli, P. and Gilli G. (2010). Hydrogen bond models and theories: The dual hydrogen bond model and its consequences. *Journal of Molecular Structure* 972, 2–10.
- Gilli, P. and Gilli, G. (2000). Towards an united hydrogen-bond theory *Journal of Molecular Structure* 552,1-15.
- Hurwitz, N., Pellegrini-Calace, M. and T Jones, D. J. Towards genome-scale structure prediction for transmembrane proteins (2006).DOI: 10.1098/rstb.2005.1804.
- IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the Gold Book). (1997). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford. XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook. Last update: 2014-02-24; version: 2.3.3. DOI of this term: doi:10.1351/goldbook.N04183.
- Legon, A.C. and Millen, D.J. (1987). Directional Character, Strength, and Nature of the Hydrogen Bond in Gas-Phase Dimers. *Acc. Chem. Res.* 20, 39-46 39.
- Park, S.-Y., Yokoyama, T., Shibayama, N., Shiro, Y., Tame, J.R. (2006). 1.25 Å resolution crystal structures of human haemoglobin in the oxy, deoxy and carbonmonoxy forms. *J.Mol.Biol.* 360: 690-701.
- Parra, M., Rubilar, T.; Latorre, M.; Epherra, L.; Gil, D. G.; Díaz de Vivar, M. E. (2015) Nutrient allocation in the gonads of the sea urchin *Arbacia dufresnii* in different stages of gonadal development. *Invertebrate Reproduction and Development* 59:26-36.
- Pastor de Ward, C. T.; Rubilar, T; Díaz de Vivar, M. E.; Gonzalez-Pisani, X.; Zárate,E; Kroeck, M. and Morsan, E. (2006). Reproductive biology of *Cosmasterias lurida* (Echinodermata:Asteroidea) an anthropogenically influenced substratum from Golfo Nuevo, Northern Patagonia (Argentina). *Marine Biology*, DOI 10.1007/s00227-006-0479-x

Rubilar, T.; Díaz de Vivar, M.E. and Pastor de Ward, C. T. (2008). Biochemical composition of body compartments during the reproductive cycle of the starfish *Allostichaster capensis* in Patagonia, Argentina. Rev. Biol. Trop. (Int. J. Trop. Biol. ISSN-0034-7744) Vol. 56 (Suppl. 3): 351-360.

Steed, J. W. and Atwood, J. L., Supramolecular Chemistry (2009). Second Edition, John Wiley & Sons Ltd., U.K.

Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State (2002) Angew. Chem. Int. Ed., 41, 48 –76.

Stryer, L., Berg, J. M. y Tymoczko, J. L. (2013). Bioquímica. 7º edición. Editorial Reverté, S. A.

Villares, G., Rubilar, T., Epherra, L; Díaz de Vivar, M.E., Pastor de Ward, C.T. (2011). Fission, regeneration, gonad production and lipids storage in the pyloric caeca of the sea star *Allostichaster capensis*. Journal of Experimental Marine Biology and Ecology 409, 247-252. DOI information: 10.1016/j.jembe.2011.09.004.

CAPÍTULO 3

ÁCIDOS Y BASES

Teoría de Bronsted-Lowry Pares conjugados. Equilibrios de disociación. Uso de tablas de pKa. Factores que influyen en la acidez y en la basicidad. Relaciones termodinámicas basadas en el pKa. Teoría de Lewis: definición de ácidos y bases de Lewis.

Sección 1. Introducción

El metabolismo celular es un complejo sistema de reacciones químicas acopladas, que funcionan en condiciones ajustadas de temperatura, concentración y de acidez del medio celular. Como ejemplos de la influencia de la acidez del medio, se puede mencionar que la acidez del medio celular condiciona la arquitectura tridimensional de las proteínas, que, a su vez, determina su adecuado funcionamiento. Asimismo, la acidez del agua o del suelo determina qué organismos pueden adaptarse a esas condiciones de hábitat y un cambio de la acidez, afecta la diversidad de organismos vivientes en un ecosistema dado.

Recordando lo estudiado en el primer curso de Química, es posible relacionar la acidez de un medio determinado con su concentración de **ion hidrógeno** (H^+), llamado simplemente, **protón**, por ser una partícula solo constituida por un protón, obtenida del átomo de H mediante la pérdida de un electrón. En realidad, en solución acuosa, que es el medio natural para la Biología, el ion hidrógeno no tiene existencia real, sino que se presenta fuertemente hidratado. Sin embargo, se opta por su representación sencilla como H^+ .

Una medida de la acidez del medio es la función denominada **pH**, que se define así:

$$pH = -\log[H^+]$$

donde la expresión $[H^+]$ significa concentración molar de iones H^+ .

Se mencionó más arriba que la acidez del medio celular condiciona la arquitectura molecular de las proteínas y, como se ha mencionado varias veces en los Capítulos anteriores, la función que éstas cumplen está directamente relacionada con su arquitectura molecular. Pero, ¿cómo es que el valor de acidez (pH) puede determinar la arquitectura molecular de las proteínas?

Éstas están constituidas por la asociación química de numerosas unidades de moléculas de aminoácidos, que poseen grupos funcionales capaces de **intercambiar iones H^+ con el agua**, y resultar así **protonados**, adquiriendo una carga positiva o **desprotonados**, adquiriendo una carga negativa a pH fisiológico (aproximadamente $pH=7$), como se observa en la Figura 1.

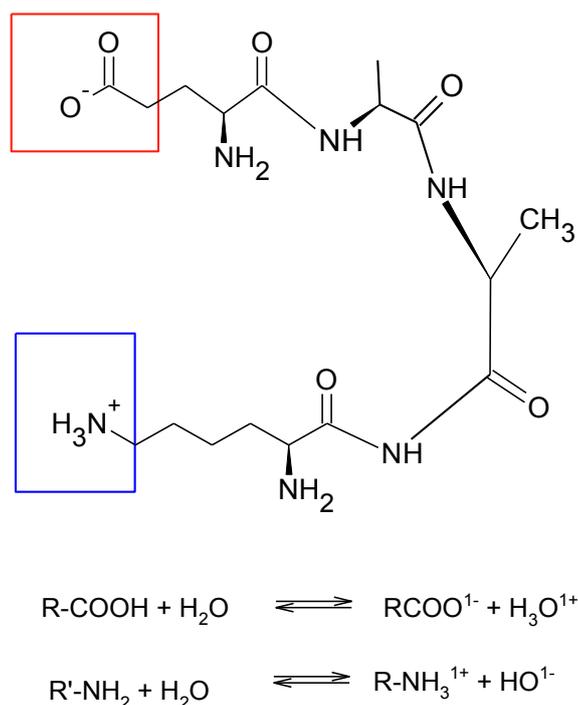


Fig. 1. Formación de grupos con carga eléctrica por protonación o desprotonación de residuos de aminoácidos en el agua

Como se vio en el Capítulo 2, se producen interacciones no enlazantes, de tipo **ion-ion** o **ion-dipolo** entre esos grupos funcionales cargados o entre ellos y grupos funcionales polares (R-OH, R-SH, entre otros) que permiten plegamientos en las cadenas que forman las proteínas. Estas interacciones se verían afectadas si se cambiara el valor del pH.

Como se observa, es determinante la capacidad de **intercambio de iones H⁺** que se pueda dar entre los compuestos de importancia biológica y el agua del medio celular. La teoría que explica los intercambios de iones H⁺ entre grupos funcionales es la **Teoría de Ácidos y Bases de Brönsted y Lowry**.

Por otra parte, todas las reacciones de síntesis de biomoléculas ocurren mediante una pequeña variedad de mecanismos de reacción, cuyo primer paso generalmente involucra un **sustrato** (compuesto que pone en juego el átomo de **C funcional**) deficiente en electrones y un **reactivo atacante**, que incluye un átomo de un elemento con un **par de electrones no enlazantes o libres**, que es atraído por la deficiencia de carga electrónica del C. Esta interacción entre un **C deficiente de electrones** y un **reactivo rico en ellos**, permite formar un nuevo grupo funcional, mediante la formación de un nuevo enlace entre el **C del sustrato** y el **átomo atacante**, como se observa en la Figura 2. En esta figura se puede observar la formación de un lípido simple (una cera), por reacción entre un ácido carboxílico de cadena hidrocarbonada larga (ácido graso) y un alcohol, también de cadena larga.

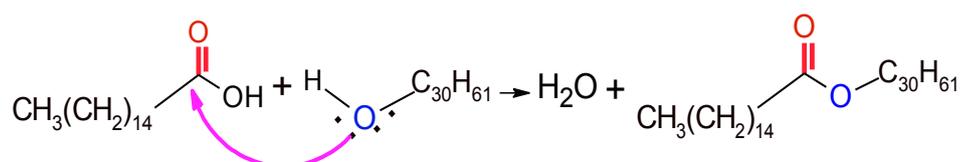


Fig. 2. Formación de una cera a partir de triacontanol y ácido palmítico (hexadecanoico)

Estas reacciones se interpretan correctamente mediante el estudio de la **Teoría de Ácidos y Bases de Lewis**.

Ambas teorías serán el objeto de estudio de este Capítulo.

Sección 2. Ácidos y bases de Brønsted-Lowry

2.a. Definiciones

Desde el punto de vista de **Brønsted-Lowry** (en adelante: BL) se define como **ácido** a toda **especie capaz de donar un protón o ion hidrógeno (H^+)** y como **base** a toda **especie capaz de aceptar un protón**.

Actividad 1

a. Para cada uno de los siguientes compuestos, escriba las estructuras de Lewis (incluyendo los pares de electrones no enlazantes) e identifique en la estructura los sitios que les pueden permitir comportarse como ácidos de BL.

b. Repita el análisis identificando los sitios que les permitan actuar como bases de BL.

b.1. **2-metil-2-propanol**

b.2. **Acido 2- hidroxibutanoico**

b.3. **Metilamina**

b.4. **Propanamida**

Una **reacción ácido-base de BL** tiene lugar cuando **ocurre la transferencia de un protón** desde la especie que tiene la capacidad de cederlo hacia otra que tiene la capacidad de aceptarlo. La especie que se **desprotona**, se convierte en **base conjugada** y la especie que lo acepta, se transforma en el **ácido conjugado** (Figura 3)

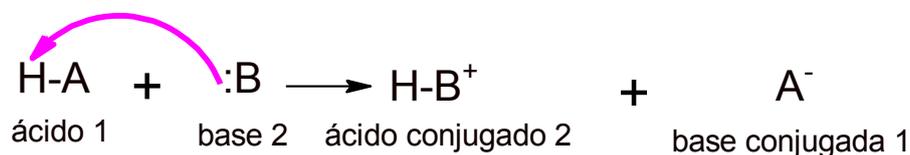
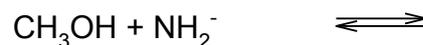
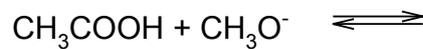


Fig. 3. Ejemplo de reacción ácido-base de BL

En esta reacción se identifican los **pares ácido-base conjugados** y con flechas curvas se señala el flujo de electrones. Por convención, estas flechas se dibujan desde los electrones hacia el átomo que los recibe.

Actividad 2

Complete las siguientes ecuaciones e identifique los pares ácido-base.

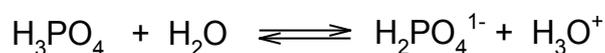


Observe las ecuaciones anteriores y reconozca que:

- Los ácidos o bases pueden ser especies neutras o cargadas.
- En la disociación de una especie **en agua**, el H^+ no existe como tal sino que se encuentra formando el ion H_3O^+ (ion hidronio), que se forma por intercambio de H^+ entre el ácido que lo cede y el agua que, actuando como base, lo recibe. Sólo se forma ion hidronio si el ácido cede su H^+ a una molécula de agua. Este es sólo un caso especial, siempre un **ácido de BL** se comporta como tal, **cediendo un H^+** a otra especie que lo **acepta (base)**, sea ésta agua u otro compuesto que se comporte como base frente al ácido.
- Algunos ácidos pueden entregar más de un H^+ y se denominan **ácidos polipróticos**.
- Algunas especies pueden actuar tanto como ácidos o como bases.

Ácidos polipróticos: estos ácidos tienen más de un grupo que puede actuar cediendo un H^+ a una base. Es de destacar que estos ácidos no ceden todos los iones H^+ simultáneamente, sino que se plantean equilibrios ácido-base de BL sucesivos, como se observa en el siguiente ejemplo, para la disociación del ácido fosfórico en solución acuosa.

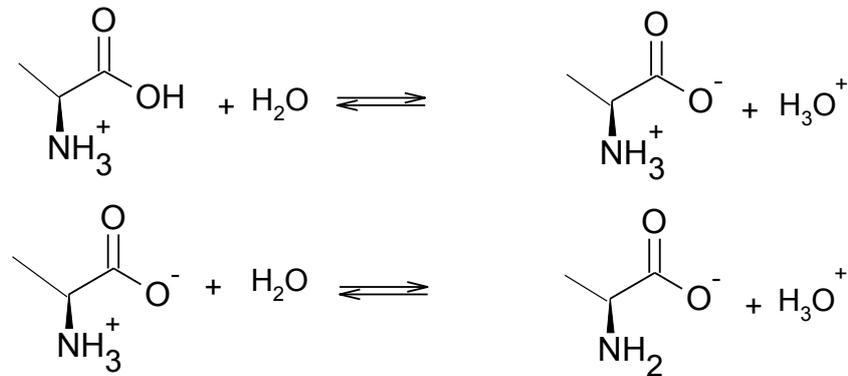
Ejemplo 1



Los **alfa-aminoácidos** son las unidades estructurales que forman las cadenas proteicas. Poseen ese nombre pues en la misma molécula se encuentra un grupo ácido (**$-\text{CO}_2\text{H}$**) y un grupo amino (**$-\text{NH}_2$**), este último ubicado en el carbono “ α ” que es el adyacente al grupo ácido. El grupo **$-\text{NH}_2$** , en realidad, en el medio celular se encuentra protonado como grupo **$-\text{NH}_3^+$** (alquilamonio). Debido a esta

protonación, los aminoácidos son **ácidos polipróticos**, que pueden desprotonarse en el agua dando equilibrios de BL por **pérdida sucesiva de un ion H⁺** del grupo carboxilo; de uno del grupo alquilamonio (como se observa en el siguiente ejemplo, para el aminoácido **alanina**) o incluso, pueden tener otros grupos como sustituyentes en la cadena hidrocarbonada, que tengan comportamiento ácido y se desprotonen en solución acuosa.

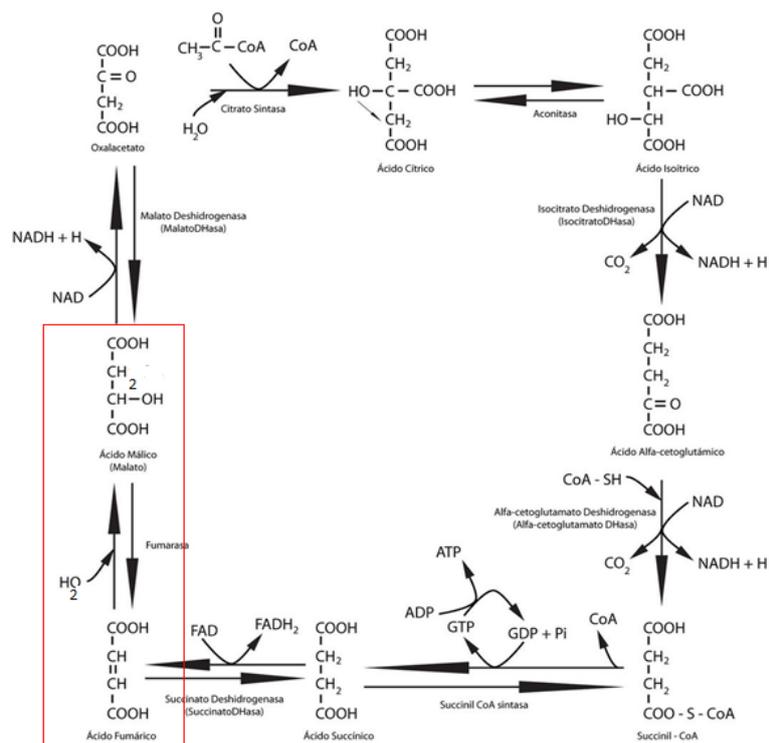
Ejemplo 2



En el Ciclo de Krebs o Ciclo de los ácidos carboxílicos -una importante vía metabólica- intervienen varios ácidos orgánicos polipróticos (son ácidos di- o tri-carboxílicos).

Actividad 3

a. En la siguiente imagen del Ciclo de Krebs se visualizan los principales ácidos que integran el Ciclo:



Ciclo de Krebs. Tomado de Creative Commons. <http://www.fotosimágenes.org/ciclo-dekrebs>

b. Identifique los grupos carboxilo o carboxilato en cada uno, e indique si se trata de ácidos mono, di o tricarbónicos.

c. Tome uno de ellos como ejemplo, y escriba los equilibrios sucesivos de BL en solución acuosa.

Especies anfóteras

Actividad 4

Complete el siguiente cuadro con el **par conjugado** de cada compuesto. En todas las fórmulas indique los pares de electrones no enlazantes.

Ácido o ácido conjugado	Base o Base conjugada
	Ion metanotiolato
Ácido dodecanoico	
	Ácido dodecanoico
Propanol	
Metilamina	
	Metilamina
	Etanamida

Actividad 5

En el cuadro anterior, observe si hay especies que pueden comportarse tanto ácidos o como bases. A las especies que presentan esa característica se las denomina **anfóteras**.

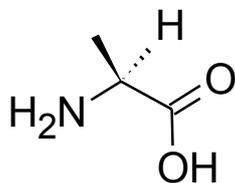
Actividad 6

Los aminoácidos, al poseer sitios ácidos y básicos dentro de la misma molécula, en solución acuosa, pueden experimentar una **reacción ácido-base interna**.

a. Para la estructura del aminoácido **alanina**, que se presenta a continuación, escriba su

nombre IUPAC y dibuje todos los pares de electrones no enlazantes.

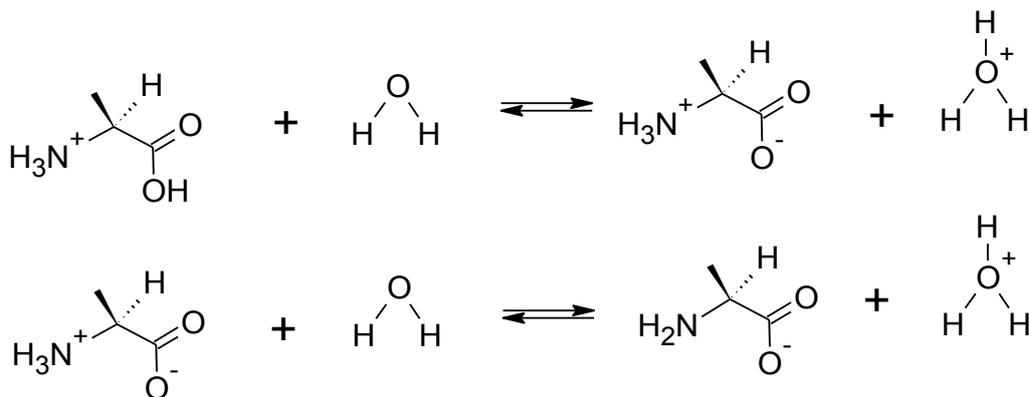
- Observe entre qué grupos funcionales de la molécula se puede dar una reacción ácido-base interna.
- Dibuje la flecha que represente el flujo de electrones y la estructura resultante.



Actividad 7

Las siguientes reacciones, que se plantean tomando como ejemplo nuevamente a la **alanina**, serán muy importantes en el Capítulo referido al estudio de los **alfa-aminoácidos** que constituyen las proteínas. A pH inferior a 2, la **alanina** se encontrará mayoritariamente en su forma **protonada** y a pH superior a 10, predominará la forma **desprotonada**.

Analice según BL, ambas reacciones, observe si existen estructuras anfóteras y cómo son esas especies desde el punto de vista de su carga.



2.b. Fuerza de ácidos y bases

Los **ácidos** poseen diferente capacidad para donar el H^+ y en base a ello, se los reconoce como **ácidos fuertes o débiles**. Los **ácidos fuertes** son aquellos capaces de **ionizarse totalmente** en soluciones acuosas diluidas (ej: HCl , H_2SO_4), en cambio, los **ácidos débiles**, **no** se ionizan completamente cuando se disuelven en agua.

Actividad 8

Plantee la expresión de la constante de equilibrio (K_{eq}) para la reacción dada en la Figura 3. ¿Hacia dónde se desplazará la ecuación en el equilibrio, si es un ácido fuerte?

¿Qué sucederá si HA es débil?

La constante de acidez se determina generalmente en soluciones acuosas diluidas y a una temperatura de 25°C. En esas condiciones, la concentración molar del agua es constante y aproximadamente igual a 55,6 M, por lo que se puede redefinir la constante K_{eq} , como

K_a : constante de acidez:

$$K_a = K_{eq} * [H_2O] = \frac{[A^-] \cdot [H_3O^+]}{[HA]}$$

Los valores que puede tomar **K_a** varían en un intervalo muy amplio. Los **ácidos muy fuertes** se disocian totalmente en agua y las respectivas K_a alcanzan valores muy altos ($\sim 1 \times 10^{15}$) mientras que los valores de **K_a** para los **ácidos muy débiles** pueden llegar a ser muy bajos ($\sim 1 \times 10^{-60}$).

Con el valor de **K_a** se define un término de magnitudes más sencillas, el **pKa**:

$$pKa = -\log [K_a]$$

La capacidad o fuerza de un ácido para donar su protón en solución acuosa se expresa por el valor de pKa.

Actividad 9

Teniendo en cuenta la definición del pKa, ¿cómo se espera que sean las magnitudes de pKa de un ácido débil?



Fig. 4. Rango de valores de pKa para ácidos fuertes, moderados y débiles

En los sistemas biológicos, los ácidos y bases de mayor interés en los procesos metabólicos y su regulación, son ácidos moderados o débiles (ejs: **ácido pirúvico**, **ácido láctico**, **ácido acético**, **ácido cítrico**).

Actividad 10

- Escriba las estructuras de Lewis de **ácido acético**, **etilamina** y **etanol** (incluyendo los pares de electrones no enlazantes) e identifique en cada molécula todos los sitios que podrían actuar como ácidos de BL.
- Repita el análisis anterior pero ahora identificando los sitios que podrían actuar como bases de BL.
- Escriba la ecuación de equilibrio que corresponde a la disociación acuosa de cada uno de los compuestos y busque el valor de pKa.
- Utilizando los valores de pKa (Tablas 5 y 6) ordene esos compuestos en orden de acidez creciente e identifique si se trata de ácidos fuertes, moderados o débiles.

Así como se observó que los ácidos poseen diferente habilidad para ceder un protón, las bases también poseen diferente habilidad para captarlo y en función de esa capacidad, las **bases** pueden ser **fuertes o débiles**.

En una reacción ácido-base de Brønsted-Lowry, cuanto **más fuerte** sea el **ácido**, más **débil** es la **base conjugada** en la que se transforma cuando cede su H^{1+} . Así, un **ácido fuerte** da lugar a una **base conjugada débil** y un **ácido débil**, da lugar a una **base conjugada fuerte**. Esto se deduce teniendo en cuenta que se trata de equilibrios químicos. Un ácido relativamente fuerte, forma parte de un equilibrio desplazado hacia los productos (su base conjugada). Es decir, ésta predominará en el equilibrio, y no tendrá igual tendencia a recapturar el H^+ , para volver a dar el ácido sin disociar.

Actividad 11

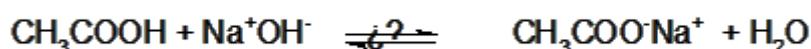
Ordene, según basicidad decreciente, las **bases** obtenidas en las ecuaciones planteadas en la Actividad 10 para la disociación en agua de **ácido acético**, **etilamina** y **etanol**, actuando cada uno de ellos como **ácidos**.

2.c. Predicción del sentido de las reacciones ácido-base

Actividad 12

Como ya se mencionó, en las reacciones ácido-base el protón siempre va a ser transferido **desde el ácido más fuerte hacia la base más fuerte**. De acuerdo a la siguiente ecuación, analice si se podrá obtener **acetato de sodio** haciendo reaccionar ácido acético con hidróxido de sodio.

Para ello identifique los ácidos intervinientes, busque el valor de pKa de cada uno de ellos (Tablas 5 y 6 del Apéndice) y determine cuál será el ácido más fuerte ¿Hacia dónde estará desplazada la reacción en el equilibrio?



La conclusión obtenida en el ejercicio anterior puede ser corroborada mediante el cálculo del valor de la variación de energía libre estándar (ΔG°) mediante la ecuación:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq} = -2,303 RT \log K_{eq} = 2,303 RT \text{ pK}_{eq}$$

Donde:

R= Constante universal de los gases = 8,314 Joule. $K^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$

T = Temperatura estándar = 25 °C = 298 K

K_{eq} = Constante de equilibrio de la reacción

$$\Delta G^\circ = 5,7 \text{ pK}_{eq} \text{ (kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\text{)}$$

El pK_{eq} de la reacción se puede obtener a partir de los **valores de pKa** de **cada uno de los ácidos** intervinientes en la reacción. Si se identifica como **Ácido 1** al ácido ubicado en el lado izquierdo de la ecuación química (lado de los **reactivos**, en este caso: CH_3COOH) y como **Ácido 2** al ácido ubicado en el lado derecho de la ecuación (lado de los **productos**, en este caso: H_2O):

$$\text{pK}_{eq} = \text{pK}_a \text{ Ácido 1} - \text{pK}_a \text{ Ácido 2}$$

Como aplicación, puede realizar la siguiente Actividad:

Actividad 13

- Determine si las siguientes reacciones ocurrirán tal como están escritas o en sentido contrario.
- Expresa las posiciones de equilibrio por medio de las longitudes de las flechas y utilizando los valores de pK_a .
- Confirme el sentido de la reacción, calculando el valor de ΔG° .



2.d. Relación entre pK_a y pH – Ecuación de Henderson-Hasselbalch

En los procesos biológicos, los ácidos y bases que intervienen son fundamentalmente débiles y el pH juega un rol importante. En solución acuosa, el pH dependerá de la concentración del ácido. Aunque se trata de conceptos diferentes, los términos pK_a y pH están relacionados y esto queda expresado por la ecuación de Henderson-Hasselbalch (H&H). Para la reacción de la Figura 3, la expresión de K_a , es:

$$K_a = \frac{[\text{A}^-] \cdot [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{HA}]}$$

Aplicando logaritmo a la ecuación y multiplicando ambos términos por (-1):

$$-\log K_a = -\log \frac{[A^-]}{[HA]} + (-\log [H_3O^+])$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Esta ecuación permite observar, que, cuando un ácido en solución acuosa está desprotonado en un 50 % (es decir que la concentración de la especie A^- es igual a la de la especie HA, $[A^-] = [HA]$) el valor de pH es igual al del pKa. Para este porcentaje de desprotonación, si el ácido HA es **débil**, se está en presencia de un **buffer o solución amortiguadora**. Esa solución tenderá a **resistir los cambios de pH ante el agregado de H^+ u OH^-** . En la química biológica, las reacciones ocurren en solución acuosa y a un pH óptimo cercano a 7. Este valor de pH se mantiene estabilizado, por la presencia de soluciones amortiguadoras formadas por los pares conjugados CO_3^{2-}/HCO_3^- ; $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ entre otros.

Actividad 14

Aplique la ecuación de Henderson-Hasselbalch y analice porqué el par $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ puede ser un buffer biológico a pH 7.

Actividad 15

El ácido láctico (**ácido (2S)-2-hidroxiopropanoico**) es el ácido que se acumula en los tejidos durante la actividad física, si la provisión de oxígeno es insuficiente. Frecuentemente se lo designa, al igual que a otros ácidos de importancia biológica, por el nombre de su base conjugada.

- Escriba la fórmula semidesarrollada del **ácido láctico** y su estructura de líneas, teniendo en cuenta la estereoquímica.
- Escriba el equilibrio de BL del ácido láctico en solución acuosa. Indique los pares conjugados. Nombre la base conjugada del ácido láctico.
- El pKa del **ácido láctico** es 3,5. Calcule la relación de concentraciones entre el **ácido láctico** y su base conjugada a pH = 7,4. Justifique porqué, en el contexto fisiológico, se suele designar al ácido por el nombre de su base conjugada.

Sección 3. Factores que afectan la acidez

3.a. Efecto de la electronegatividad del átomo unido al H ácido

Actividad 16

- Escriba la estructura de Lewis (incluyendo los electrones no enlazantes) de **etanol**, **etano** y **etilamina** y de sus **bases conjugadas** si estos compuestos actúan como ácidos de BL.
- Busque el valor de pKa para cada compuesto (Tablas 5 y 6 del Apéndice) y ordénelos en función de acidez creciente. Observe en cada caso, cuál es el átomo al que se encuentra unido el H, que se transforma en el protón que transfiere el ácido. ¿Cuál es la electronegatividad del átomo unido al H, en cada caso analizado?
- ¿Hacia dónde se incrementa la acidez dentro de un mismo Período de la Tabla Periódica?

La electronegatividad del elemento al cual está unido el H⁺ que se intercambia influye porque un elemento más electronegativo atrae más el par de electrones del enlace que lo vincula al H, y por lo tanto, el H⁺ tiende a salir con mayor facilidad.

3.b. Efecto del radio atómico del átomo unido al H ácido

Actividad 17

- Busque en la tabla de pKa (Tablas 5 y 6 del Apéndice) los valores de pKa para la disociación acuosa de los grupos funcionales **alcohol** (considere un alcohol primario) y **tiol**.
- Ordénelos por orden de acidez creciente.
- ¿Hacia dónde se incrementa la acidez dentro de un mismo Grupo de la Tabla Periódica? (Puede corroborarlo comparando la acidez de los ácidos binarios de los halógenos: HX).
- Busque en la Tabla 11 del Apéndice, un **aminoácido** con cadena lateral **tiol** y uno con cadena lateral análoga pero con grupo funcional **alcohol**. Observe los valores de pKa para cada aminoácido (Tabla 10 del Apéndice).

Los aniones que se forman al ceder un protón, serán más estables cuanto menos concentrada (o más dispersa) esté la carga negativa sobre el átomo y esto ocurre a medida que los átomos tienen mayor volumen. Es por esto que en un mismo Grupo de la Tabla Periódica, la acidez de los compuestos crece hacia abajo. Esto tiene una gran importancia en lo que respecta al comportamiento fisicoquímico de las proteínas en solución acuosa: aquellas que presentan grupos ácidos en la cadena lateral de sus aminoácidos tendrán capacidad de desprotonarse a pH fisiológico, mientras que las que poseen grupos neutros, no se ionizarán. Cada comportamiento trae aparejada distinta interacción con el agua y con los demás aminoácidos, como se verá con mayor detalle en los Capítulos 11 y 12.

3.c. Efecto inductivo

Este efecto sobre la acidez, suele involucrar la combinación de un efecto inductivo propiamente dicho (transmitido a través de los enlaces σ) y un efecto debido al momento dipolar de la molécula (que se transmite a través del ambiente circundante a la molécula).

Actividad 18

Compare la acidez de los siguientes compuestos:

- **Ácido propanoico** $pK_a = 4,87$
- **α -Alanina** o **ácido 2-aminopropanoico** pK_a del $-\text{COOH} = 2,3$ y
- **β -Alanina** o **ácido 3-aminopropanoico** pK_a del $-\text{COOH} = 3,63$

y analice el efecto de la presencia del grupo $-\text{NH}_2$ en el valor de pK_a y el efecto de la distancia entre el grupo $-\text{NH}_2$ y el $-\text{COOH}$.

La presencia de grupos funcionales polares, induce un desplazamiento de la densidad electrónica y esa influencia es más intensa, cuanto más próximos se encuentren esos grupos al grupo funcional ácido carboxílico. Si el grupo funcional polar posee un átomo electronegativo, éste ejercerá un efecto de atracción sobre la densidad electrónica y el anión formado por desprotonación, será más estable.

3.d. Efecto de la estabilización por resonancia

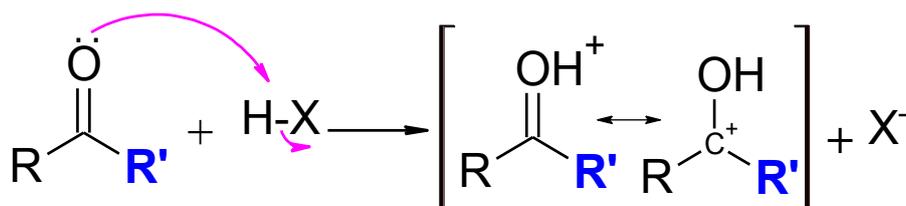
Actividad 19

- Escriba la estructura de Lewis (mostrando la geometría en el grupo funcional) para: **ácido acético** y **etanol** y la de las **bases conjugadas** que se obtienen cuando esos compuestos se disocian en agua (incluyendo los electrones no enlazantes).
- Si se pueden obtener estructuras resonantes, dibújelas.
- Analice en todas las bases conjugadas, cómo se distribuyen las cargas negativas y sobre qué átomos.

Ya se observó que si una base presenta una carga negativa sobre un átomo electronegativo, la base estará estabilizada, tenderá a ser débil y el ácido conjugado fuerte. Pero si además la carga negativa puede estar deslocalizada sobre más de un átomo, habrá también estabilización por resonancia.

Los grupos funcionales que aceptan un H^+ , dando cationes, son ácidos de BL muy fuertes y sólo en medio muy ácido (por ejemplo, por adición de $\text{HCl}(\text{aq})$), se pueden mantener protonados. Tienen importancia como especies transitorias en el inicio de alguna reacción que requiere catálisis ácida, como se observa en el Ejemplo 3:

Ejemplo 3



El grupo carbonilo de una cetona (o de un aldehído) actúa como base de BL, captando el ion H^+ de

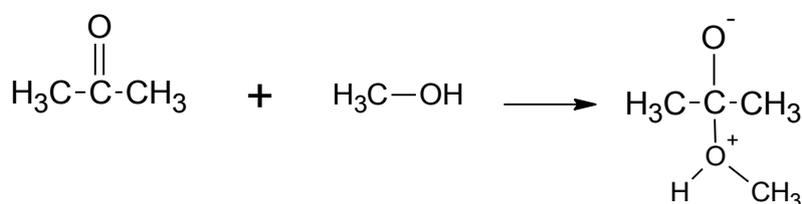
un ácido fuerte (HX). Esto produce un catión, cuya carga positiva oscila entre el O y el C. De este modo, el C funcional queda más electrofílico que en el compuesto original, y es, por ende, más susceptible de poder ser atacado, posteriormente, por un reactivo nucleofílico. Esta clase de reacciones ocurre durante la formación del anillo de los carbohidratos (monosacáridos), que se estudiará en el Capítulo 10.

Sección 4. Ácidos y bases de Lewis

4.a. Definiciones

Actividad 20

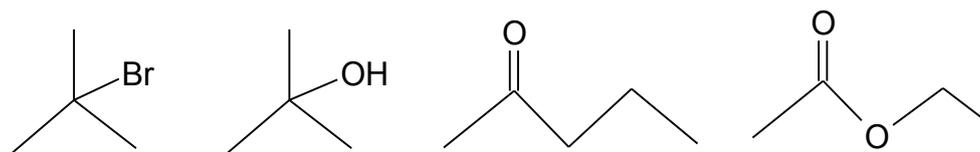
La siguiente es una reacción **ácido-base**. Observe si es posible analizarla bajo la óptica de BL. Explique la carga negativa y positiva que se observan en el producto de la reacción.



Cuando las reacciones ácido-base se efectúan **sin intercambio de protones**, el análisis se efectúa según la definición de ácidos y bases dada por Lewis. Los **ácidos de Lewis** son especies que **pueden aceptar electrones** y las **bases de Lewis**, son especies que **poseen electrones no enlazantes que pueden ser cedidos**.

Actividad 21

En cada una de las siguientes estructuras, representativas de **halogenuros de alquilo, alcoholes, cetonas y ésteres**, analice la electronegatividad de los átomos enlazados al carbono funcional e identifique las zonas de densidad electrónica positiva (δ^+) y negativa (δ^-).



De acuerdo a la definición de Lewis, la presencia de sitios con δ^+ otorgará al compuesto la posibilidad de actuar como **ácido de Lewis** y los sitios con δ^- , como **base de Lewis**.

Actividad 22

Analice nuevamente los compuestos de la Actividad 1, identificando ahora las zonas de la estructura molecular que puedan actuar como ácidos o bases de Lewis.

Observe:

- La estructura de un mismo compuesto puede ser analizada tanto desde la óptica de BL, como de Lewis.
- Según el átomo que se considere, un compuesto determinado se puede comportar como ácido o base de BL o como ácido o base de Lewis.

Una **reacción ácido-base de Lewis** ocurre con transferencia de **electrones** desde una base y en presencia de un ácido que los recibe, con la formación de un único producto, denominado **aducto**, porque se forma por adición de la base al ácido.

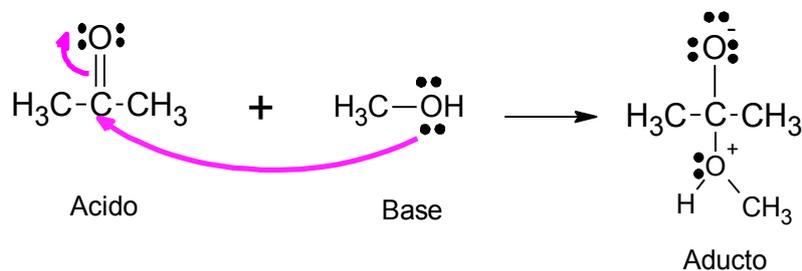


Fig. 5. Ejemplo de reacción ácido-base de Lewis

4.b. Electrófilos y nucleófilos

Se define como **electrófilo** (término que se podría traducir como **amante de los electrones**) a un sitio dentro de una molécula, donde un átomo presenta déficit de electrones, es decir, un grupo que presenta un átomo cargado positivamente o bien con diferencial de carga positiva (δ^+).

Se define como **nucleófilo** (**amante de los núcleos**) a un sitio dentro de una molécula o bien a un ion, que presenta uno o más pares de electrones no enlazantes, y puede ser un anión o un sitio con un diferencial de carga negativa (δ^-).

Si bien ambos términos se aplican a la cinética química, en el estudio de mecanismos de reacción (que es un aspecto de la cinética química), pueden considerarse de alguna manera, sinónimos de los términos **ácido de Lewis** y **base de Lewis**, respectivamente.

Actividad 23

a. Reescriba las siguientes ecuaciones, reemplazando los nombres por las correspondientes fórmulas, y complételas con la estructura del aducto formado en cada caso. En todas las estructuras dibujadas, incluya los pares de electrones no enlazantes:

a.1. Carbocatión terbutilo + anión cloruro \rightarrow

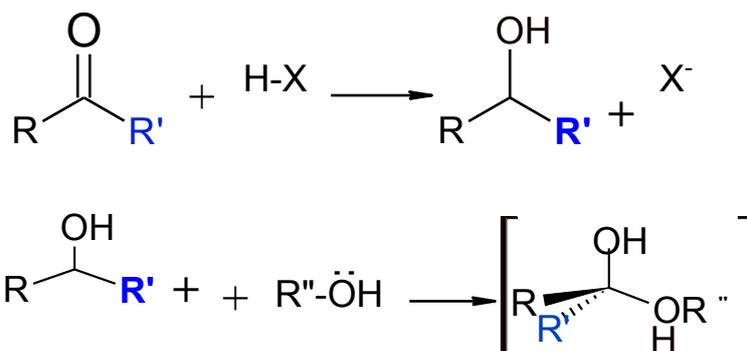
a.2. Etanal + metanol \rightarrow

b. Señale en cada ecuación el **ácido** y la **base de Lewis**, mostrando con flechas curvas los desplazamientos de electrones.

Como aplicación, realice la Actividad 24:

Actividad 24

El estudio de las reacciones ácido-base tanto desde la óptica de BL como de Lewis se podrá aplicar a reacciones de la química orgánica en general y a aquellas de formación de estructuras de interés biológico, en particular. Las siguientes ecuaciones son parte del mecanismo para la obtención de **hemiacetales**, que serán de gran importancia en el tema Carbohidratos:



- Analice las ecuaciones de acuerdo a la teoría ácido-base que sea más conveniente.
- Realice el análisis de manera completa: para el análisis según **BL**, identifique pares ácido/base conjugada y base/ácido conjugado.
- Para el análisis según **Lewis**, identifique **ácido**, **base**, **aducto**, **nucléfilo** y **electrófilo**. En ambos casos, marque con flechas el flujo de electrones y coloque las cargas netas en los átomos en los que aparezcan debido a cada reacción.

Bibliografía

- Ege, S. (1998). Química Orgánica. Estructura y reactividad. Tomos 1 y 2. 3° edición. Editorial Reverté, S.A.
- Fox, M. A. y Whitesell, J. K. (2000). Química Orgánica. 2° edición. Editorial Pearson Education.
- Hart, H., Craine, L. y Hart, D.J. (1999). Química Orgánica. 9° edición. Editorial Mc. Graw-Hill.
- Mc.Murry, J. Química Orgánica. 6° edición. Editorial Thomson International.
- Morrison, R. y Boyd, R. (1990). Química Orgánica. 5° edición. Editorial Addison. Wesley Iberoamericana.
- Stryer, L., Berg, J. M. y Tymoczko, J. L. (2013). Bioquímica. 7° edición. Editorial Reverté, S. A.
- Wade, L.G. (2004). Química. Orgánica. 5° edición. Editorial Pearson Alhambra.
- http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis

CAPÍTULO 4

Hidrocarburos. Compuestos aromáticos

Conceptos básicos de cinética química y termodinámica aplicados a Química Orgánica. Hidrocarburos. Reacciones químicas de interés biológico. Hidrocarburos alifáticos saturados e insaturados. Compuestos aromáticos. Energía de enlace. Ruptura y formación de enlace covalente. Propiedades químicas. Rupturas homolíticas y heterolíticas de enlace. Reacciones por mecanismo de radicales libres de importancia biológica. Mecanismos heterolíticos: adición electrofílica de agua a alquenos y alquinos. Hidrocarburos insaturados: alquenos y alquinos. Hidrocarburos aromáticos. Concepto de aromaticidad.

Sección 1. Introducción. Intercambio de energía en reacciones orgánicas

En el Capítulo 2 se analizaron propiedades de los compuestos relacionadas con las **interacciones no enlazantes** que se producen entre moléculas o entre grupos dentro de las macromoléculas. Estas interacciones, en su mayoría, no implican cambios en la identidad de los compuestos. Sin embargo, a nivel celular, ocurren todo el tiempo un número considerable de **reacciones químicas** que involucran importantes intercambios de energía. Estas reacciones permiten la construcción de las biomoléculas a partir de precursores más sencillos y a la vez, la deconstrucción y utilización de las biomoléculas para producir energía y compuestos simples que luego son utilizados como precursores. Esta compleja red de **reacciones químicas** se denomina **metabolismo**.

Todo cambio químico implica un **cambio en la identidad de los compuestos**, es decir, se forman productos nuevos a partir de los reactivos. Para que esto suceda, es preciso que ocurran **rupturas** en los **enlaces covalentes de los reactivos** y **formación de nuevos enlaces** para dar los **productos**. En esos procesos químicos se produce la **conversión de unos grupos funcionales en otros**. Si bien el metabolismo es una serie compleja de reacciones químicas, existe un patrón sencillo de clases de reacciones que se reiteran y constituyen una prueba más de la Teoría de la Evolución, pues están presentes en todos los organismos vivos. En la Tabla 1 se observan algunas clases de reacciones que se producen reiteradamente a nivel metabólico.

TIPO DE REACCIÓN	DESCRIPCIÓN	CAPÍTULO/EJEMPLO
Óxido-reducción	Transferencia de electrones	C6 Reducción de grupo carbonilo por adición de hidruro
Isomerización	Rearreglo de átomos para formar isómeros	
Transferencia de grupos	Transferencia de un grupo funcional de una molécula a otra	C7 Transferencia de grupo acilo. Sustitución nucleofílica en el acilo
Hidrólisis	Ruptura de grupos	C7 Hidrólisis de ésteres y amidas

	funcionales por acción del agua	C10 Hidrólisis de unión glicosídica C9 Hidrólisis de lípidos C12 Hidrólisis de proteínas
Adición/ Eliminación de grupos funcionales	Adición de grupos funcionales al doble enlace o remoción de grupos funcionales para formar dobles enlaces	C4. Adición de agua a C=C C6. Adición nucleofílica al Carbonilo. Formación de hemiacetales C10. Hemiacetales de carbohidratos

Tabla 1. Patrones de reacción. Adaptado de Stryer (2000)

En el Capítulo 1 se analizó la formación de enlaces covalentes entre el átomo de C y otros átomos y se estudiaron las diferentes **geometrías (hibridaciones)** que adopta el C según la cantidad de enlaces simples y múltiples que puede formar. También se ha señalado que todo proceso que **favorezca** las interacciones es un **proceso exotérmico**, es decir, **libera** la energía de la respectiva interacción y el sistema **se estabiliza**. La **formación** de uno o más **enlaces covalentes** es una **interacción de enlace** de alta energía (la energía promedio es de unos 400 kJ mol^{-1} a 500 kJ mol^{-1}). La **formación** de enlaces implica entonces la **liberación** de la correspondiente **energía de enlace**. Por el contrario, la **ruptura de enlaces covalentes** implica la **entrada** de energía desde el entorno hacia el sistema, y el proceso es **endotérmico**. Las entalpías de disociación de enlace (Tablas 3 y 4 del Apéndice) son los valores de la energía que es necesario aplicar a un mol de cada enlace considerado, para producir la ruptura de esos enlaces, en determinadas condiciones.

Un ejemplo de secuencia de reacciones químicas que ocurren a nivel celular es el **Ciclo de Krebs** o **Ciclo de los ácidos tricarboxílicos**. En los organismos aerobios este ciclo, que se produce en todas las células que utilizan O_2 para la respiración celular, comunica varias rutas metabólicas entre sí, como la degradación de carbohidratos, lípidos y proteínas para producir energía, además de CO_2 y H_2O . Un esquema de esta secuencia de reacciones se observa en la Figura 1. Puede visualizar una animación de la secuencia de reacciones del Ciclo de Krebs en:

<http://biomodel.uah.es/metab/Krebs/reacciones.htm>.

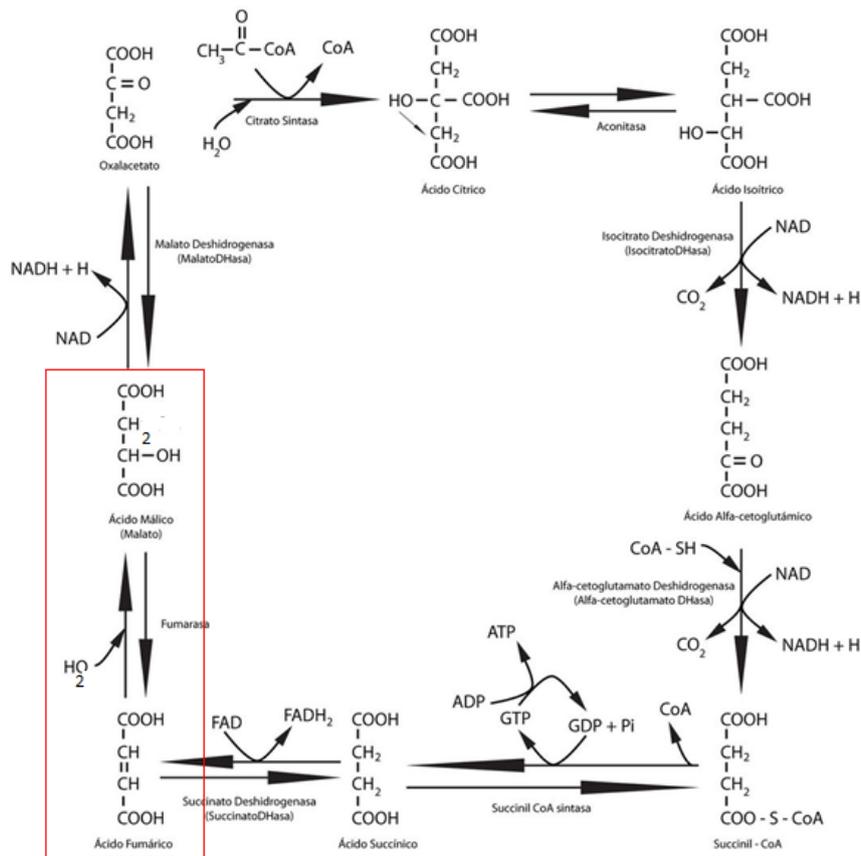
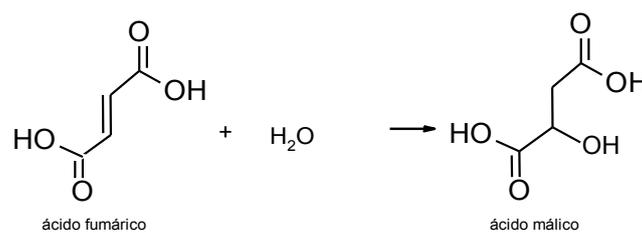


Fig. 1. Ciclo de Krebs. Tomado de Creative Commons. <http://www.fotosimágenes.org/ciclo-de-krebs>

Actividad 1

Considere la siguiente reacción química que se produce en el Ciclo de Krebs:



- Analice los grupos funcionales presentes en el **ácido fumárico** y en el **ácido málico** y decida qué grupo funcional cambió debido a la reacción.
- Analice qué enlaces de los reactivos (**ácido Fumárico** y agua) se deben romper para conducir a la formación de productos.
- Analice qué nuevos enlaces se forman, comparando las estructuras de los reactivos y productos.

En los procesos químicos, se denomina **sustrato** al compuesto que **proporciona el C funcional** para el cambio químico. Se denomina **reactivo** al compuesto que **ataca al C funcional del sustrato**. En el ejemplo anterior, el sustrato es el **ácido fumárico**, específicamente, el doble enlace **C=C**, y el **reactivo**, el agua.

Una manera de estimar el cambio de energía neto de la reacción, que se expresa como ΔH de la reacción (**cambio de entalpía**, si la reacción ocurre a presión constante), es considerar los valores de **energía de enlace** de las uniones covalentes involucradas. Como cada **ruptura de enlace** implica **absorción de energía por parte del sistema reaccionante**, se consideran los valores con **signo positivo (proceso endotérmico)**. Para la **formación de enlaces**, por el contrario, se considera el valor de la energía de cada enlace formado con **signo negativo (proceso exotérmico)**. El ΔH de la reacción se estima así como un **balance** entre ambos procesos, como se observa en la Ecuación (1). El signo negativo surge del signo de la energía de los enlaces formados, como se acaba de explicar. Si los datos se encuentran tabulados a 298K, se habla de ΔH° . En los datos biológicos, la T estándar es 37°C, y las variables en ese estado se denotan ΔH° . Este procedimiento es válido siempre que entre los enlaces rotos o formados no existan enlaces que forman parte de estructuras de resonancia. Se trata de una aproximación, válida para efectuar comparaciones entre posibles vías de reacción, dentro de familias de compuestos similares.

$$\Delta H^\circ = (\sum n \text{ Enlaces rotos}) - (\sum n \text{ Enlaces formados}) \text{ Ecuación (1)}$$

Para aplicar estos conceptos, utilizando las Tablas 3 y 4 del Apéndice, resuelva la siguiente Actividad:

Actividad 2

Calcule el ΔH° de la reacción de la Actividad 1 expresando el resultado en kJ mol^{-1} .

Sección 2. Rupturas homolíticas y heterolíticas de enlace

2.a. Rupturas heterolíticas en base a la polaridad de enlace

Si se adjudica el cambio de energía ocurrido durante la reacción al proceso de ruptura y formación de enlaces covalentes, entonces es necesario considerar cómo ocurre el proceso de ruptura de enlaces.

Actividad 3

a. Escriba la estructura desarrollada de los siguientes compuestos:

I. **n-pentano**, II. **2,2-dimetilbutano**, III. **1-pentanol**, IV. **2-pentanol** y V. **2-metil-2-butanol**

b. Determine la presencia de enlaces polares y marque sobre las estructuras, los **momentos dipolares de enlace** encontrados.

Cuando existen **momentos dipolares de enlace** en una molécula, es probable que la molécula reaccione químicamente por ruptura de esos enlaces.

Actividad 4

Utilizando los compuestos de la Actividad 3, dibuje, cuando sea posible, las rupturas de enlaces polares, escribiendo las estructuras de los productos formados por esas rupturas, incluyendo los pares de electrones. ¿Aparecen cargas eléctricas netas?

Estas rupturas de enlace se denominan **rupturas heterolíticas**, porque producen como resultado **dos partículas** con **cargas distintas**. Son características de los **grupos funcionales** que contienen **heteroátomos** unidos al átomo de C. Por ejemplo, reaccionan por **rupturas heterolíticas** los **halogenuros de alquilo**, los **alcoholes** y los **tioles**.

Actividad 5

- Con la Tabla 3 de prioridades de grupos funcionales del Anexo II, escriba la estructura de líneas y el nombre de un ejemplo de cada uno de los grupos funcionales mencionados en el párrafo anterior.
- Señale los enlaces polares.
- Considere los enlaces polares simples, plantee las posibles rupturas heterolíticas, marcando sobre cada estructura por dónde ocurrirá la ruptura.
- Escriba las estructuras semidesarrolladas de los iones formados, con su carga localizada en el átomo que corresponda.
- Busque la energía involucrada en cada una de las rupturas planteadas, en las Tablas 3 y 4 del Apéndice.

Si las rupturas de enlaces covalentes polares son necesarias para que ocurra el cambio químico, ¿qué sucede en el caso de las moléculas apolares?

Las moléculas apolares reaccionan mediante **rupturas homolíticas**, donde cada uno de los átomos que integra el enlace covalente se lleva un electrón.

Las **rupturas homolíticas** requieren menos energía que las **rupturas heterolíticas**, pues en el caso de las rupturas heterolíticas, además de la energía necesaria para deshacer el enlace covalente, es necesario el aporte de energía para la **separación de los iones con cargas de signo opuesto** que se producen. Normalmente, esta energía es aportada por la interacción entre los iones formados y un solvente adecuado, por esta razón, las reacciones que involucran **rupturas heterolíticas** ocurren en **solución**, mientras que las **rupturas homolíticas** ocurren en **fase gas** o en solución, mediadas por moléculas capaces de transportar un electrón desapareado. Son las reacciones llamadas de **radicales libres**. Los **radicales libres** son **fragmentos sin carga**, con un **electrón desapareado**.

Actividad 6

Considere las moléculas de los compuestos I. y II. de la Actividad 3. Escriba las estructuras desarrolladas de los **radicales libres** que pueden formarse por rupturas homolíticas **C-C** en esas moléculas y analice si el átomo de C central en estos radicales presenta el octeto completo.

Actividad 7

a. Usando Tablas 3 y 4 del Apéndice, calcule el ΔH° de la reacción e indique si el proceso será endotérmico o exotérmico. Justifique la respuesta.



b. Escriba la fórmula desarrollada de: I. **2-amino-3-pentino** y II. **4,4-dicloro-2-aminopentano**.

c. Usando Tablas 3 y 4 del Apéndice, calcule el ΔH° de la reacción del compuesto I. con 2 moles de HCl para dar II.

d. Escriba la ecuación química completa que represente la reacción entre el **2-yodo-2-metilpentano** y el **NaOH** para obtener como productos: **NaI** y un alcohol de igual esqueleto carbonado y con el grupo funcional **OH** en la misma posición que el yodo. Dé el nombre del alcohol obtenido.

e. Calcule el ΔH° de la reacción usando Tablas 3 y 4 del Apéndice.

f. Analice si las rupturas de los enlaces serán homolíticas o heterolíticas. Justifique la respuesta

2.b. Rupturas homolíticas. Reacciones por radicales libres de importancia biológica

Seguramente conocerá la importancia ambiental del llamado **agujero de ozono**. Éste es un debilitamiento en el espesor de la capa de ozono de la atmósfera, que redonda en mayor exposición a la radiación ultravioleta procedente del Sol. En el Capítulo 8 se estudiará la interacción de la radiación electromagnética (como lo es la radiación ultravioleta) y la materia.

La función protectora del ozono se debe a la posibilidad de absorber radiación ultravioleta de alta energía, para producir la siguiente reacción:

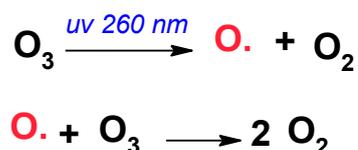


Fig. 2. Ruptura del ozono por la radiación UV

El ozono así consumido se regenera en la estratósfera mediante la interacción con radiación ultravioleta de mayor energía, según:

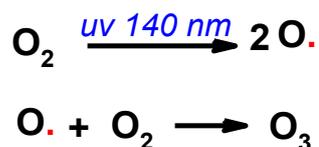


Fig. 3. Regeneración del ozono

En estos casos, la energía de la radiación se emplea para disociar las moléculas de ozono o de oxígeno, produciendo algunos **radicales libres O**.

¿A qué se debe el debilitamiento de la capa de ozono? El uso indiscriminado de compuestos **orgánicos halogenados** denominados **freones**, que fueron utilizados como propelentes en envases de aerosoles, entre otros usos, ha producido su acumulación en la atmósfera. Estos compuestos producen la ruptura de la capa de ozono mediante las reacciones por **radicales libres** que se pueden observar en la Figura 4:

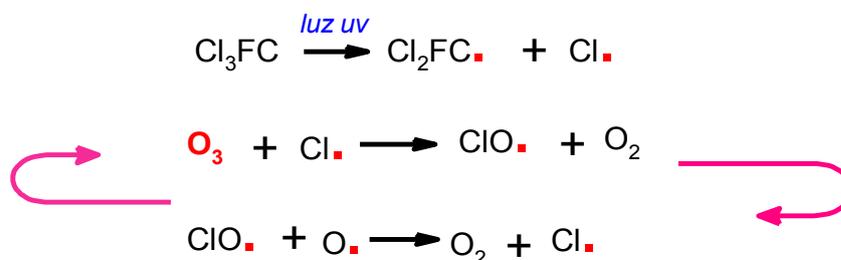


Fig. 4. Reacción de los freones con el ozono

La molécula de freón se rompe **homolíticamente**, dando **dos radicales libres**. Como son **partículas inestables**, por no tener el octeto completo de electrones de valencia, los **radicales libres** son particularmente **reactivos**. Al chocar contra las moléculas de ozono, abstraen un átomo de O a partir del ozono, y lo convierten en O_2 , produciendo así un déficit de ozono, pues el ciclo de formación/regeneración que se observa en las Figuras 3 y 4, se ve interrumpido por el consumo de ozono en esta reacción competitiva.

Otras reacciones por radicales libres son importantes a nivel celular. Por ejemplo, en la **fotosíntesis**, la reducción del ion Fe^{3+} a Fe^{2+} se produce por la **cesión de un electrón aportado** por una molécula compleja, llamada **dihidroubiquinona**, que **se oxida, liberando un electrón**, y produciendo un radical libre: **semiquinona**, como se observa en la Figura 5. Estos procesos de **óxido-reducción** se analizarán en el Capítulo 6.

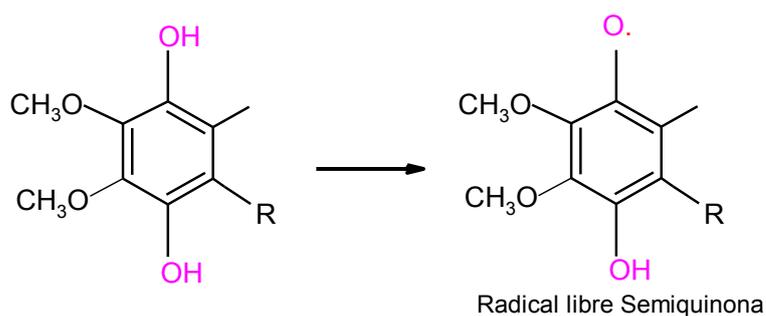


Fig. 5. Ejemplo de radical libre: semiubiquinona

Otra reacción mediada por radicales libres es el proceso de enranciamiento de los aceites expuestos al aire. Éste ocurre mediante reacciones de radicales libres producidas por el ataque del $\text{O}_{2(g)}$ a las cadenas hidrocarbonadas insaturadas de los aceites vegetales. El proceso degenerativo causado por la exposición a la radiación ultravioleta ocurre debido a la formación de radicales libres a nivel del ADN, que se propagan por su alta inestabilidad. Los radicales libres son responsables de procesos degenerativos y de exacerbada proliferación celular, como algunos procesos cancerígenos.

2.c. Mecanismos de reacción heterolíticos. Adición electrofílica

Remarcados en la Figura 1 se encuentran los **ácidos fumárico** y **málico** que se utilizaron como base de la Actividad 1.

En la Actividad 2 se calculó el ΔH^0 de la reacción global. Sin embargo, este cálculo sólo da cuenta de un **aspecto termodinámico** de la reacción: la cantidad de energía intercambiada a presión constante. Este cálculo nada dice acerca de la manera en que puede ocurrir la reacción. A nivel celular, la mayor parte de las reacciones ocurren mediadas por enzimas, a través de mecanismos específicos. Sin embargo, a nivel teórico, es posible postular una ruta de reacción considerando los conceptos de química vistos hasta ahora. El análisis de la ruta que siguen los reactivos para convertirse en productos es uno de los aspectos que se encuadra dentro de la **Cinética Química**.

Como se estudió en el curso de Química General, para que ocurra una reacción química las moléculas de los reactivos deben chocar entre sí y hacerlo con determinada energía (que permita la ruptura de enlaces) y con determinada orientación en el espacio. La **Teoría del Complejo Activado** postula un mecanismo de reacción basado en la formación hipotética de un **complejo activado**, es decir, un arreglo particular teórico entre de las moléculas de reactivos y el catalizador. Este complejo posee la **máxima energía potencial** debido a que los enlaces que deben romperse para la desaparición de los reactivos no se compensa totalmente por la incipiente formación de enlaces nuevos en los productos. Desde el **punto de vista entrópico**, además, este es un estado de **mínima entropía**, es decir, desfavorable, puesto que el complejo activado se forma con todos los compuestos involucrados en determinadas posiciones en el espacio, lo que restringe el desorden. Todos estos factores están resumidos en la ecuación de Arrhenius (2):

$$k = A \cdot e\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad \text{Ecuación (2)}$$

En esta ecuación, **k** es la constante específica de velocidad de reacción, es decir, el número de moles de reactivos que se convierten a productos por unidad de tiempo; **A** es el denominado **factor de frecuencia**, que da cuenta de los choques entre las moléculas de reactivos; **E_a** es la **energía de activación**, o mínima energía necesaria para que la reacción comience; **R** es la constante universal de los gases y **T** la temperatura en escala Kelvin.

Esta ecuación permite visualizar que la **velocidad específica** de la reacción aumenta cuando aumentan el factor de frecuencia y la temperatura, y cuando disminuye la Energía de activación. Tanto el factor de frecuencia (A) como la energía de activación (E_a) son independientes de la temperatura. Como ejemplo de aplicación, resuelva la Actividad 8:

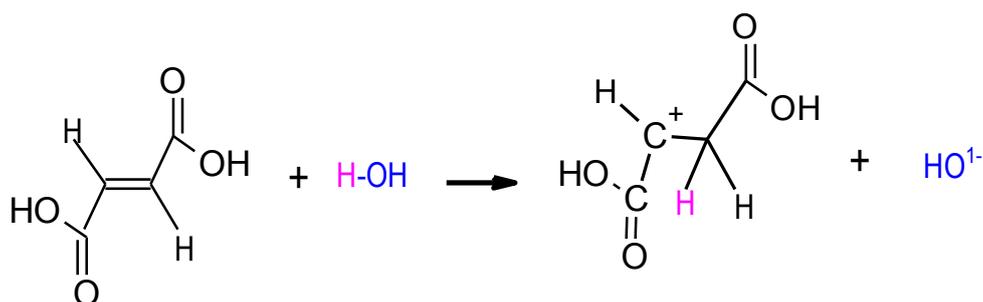
La conversión del **ácido fumárico** a **ácido málico** y **también la reacción inversa**, son ejemplos de reacciones que ocurren a través de un **mecanismo heterolítico**.

Actividad 8

Considere la reacción de conversión de **ácido fumárico** en **ácido málico** escrita en la Actividad 1:

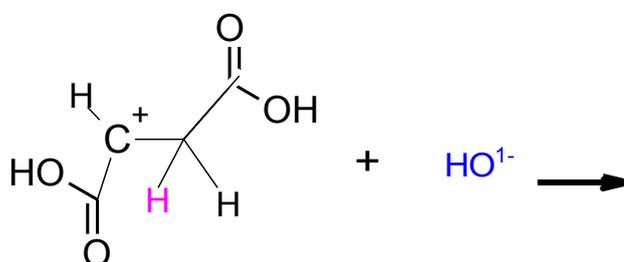
- Utilizando los conceptos aprendidos en el Capítulo 3, indique si el grupo funcional **C=C** es un ácido o una base de Lewis.
- El reactivo atacante es una molécula de agua. Teniendo en cuenta su respuesta anterior,

explique el primer paso de la reacción que se observa en la siguiente Figura:



c. Analice esa etapa de la reacción y determine, sin hacer cálculos, si se tratará de un paso endo o exotérmico. Utilizando la Tablas 3 y 4 del Apéndice, calcule el ΔH^0 .

d. La siguiente Figura muestra cuáles son los puntos de partida para la segunda y última etapa de la reacción. Complete el producto final.



e. Calcule el ΔH^0 de la segunda etapa de la reacción.

f. La velocidad de una etapa de reacción es más baja cuanto mayor sea su E_a . El valor del ΔH^0 de esa etapa de reacción puede utilizarse como parámetro estimativo de su E_a . Explique, considerando las dos etapas de reacción analizadas, cuál será la etapa lenta.

g. Escriba la ecuación química de la reacción global.

La ruta o mecanismo de la reacción puede visualizarse en forma cualitativa mediante un diagrama de reacción que representa la Energía potencial del sistema en función del avance de la reacción. La Figura 6 muestra el diagrama de la reacción.

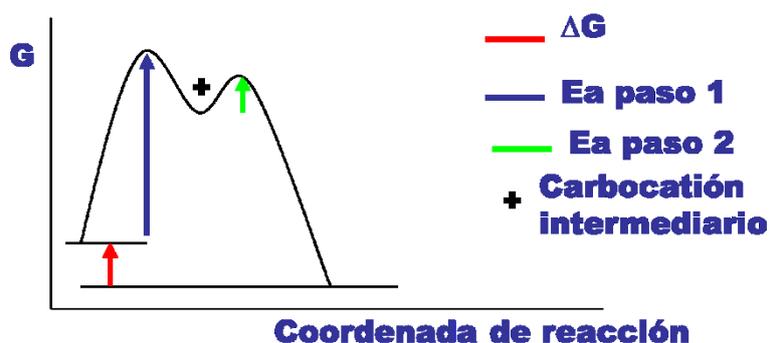


Fig. 6. Diagrama de reacción de una reacción en dos etapas

Actividad 9

Suponga que el diagrama de la Figura 6 representa la variación de la energía de la reacción planteada en la Actividad 8. Explique cuál es la etapa lenta.

Este mecanismo de reacción es la **adición** de agua al doble enlace. Se denomina **Mecanismo de Adición Electrofílica**. Es una **adición**, porque el reactivo se **suma** al sustrato, obteniéndose un **único producto**: un **aducto**. Considerando la reacción total de conversión del ácido fumárico en málico, por adición electrofílica de agua, el producto formado (ácido málico) es el **aducto**. Si se considera cada paso de la reacción, el carbocatión es el aducto formado en la primera etapa y el ácido málico, el aducto formado en la segunda etapa.

El mecanismo es **electrofílico**, porque el **reactivo atacante** es un **electrófilo (ácido de Lewis)**. En el caso del ejemplo, el **H electrofílico** de la molécula de agua se ve atraído por la nube π del grupo funcional **C=C**, que actúa como **nucleófilo**. Así, el **primer paso** de la reacción, puede considerarse como una reacción **ácido-base de Lewis**, en la cual el **ácido de Lewis** (el H del reactivo) se une a la **base de Lewis** (el grupo funcional **C=C**) para dar el **aducto**, que es un **carbocatión**, como se observa en la Figura 7:

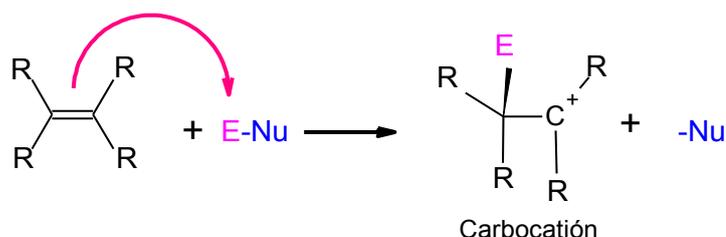


Fig. 7. Primera etapa de la reacción de Adición Electrofílica al doble enlace

Un **carbocatión** es una especie iónica de carga positiva localizada sobre un átomo de C.

Según se trate de un átomo de C primario, secundario o terciario, los respectivos carbocationes son también primarios, secundarios o terciarios.

Actividad 10

Escriba con estructuras semidesarrolladas las siguientes ecuaciones, marcando con una flecha curva el movimiento de los electrones. Explique porqué los carbocationes son ácidos de Lewis.

- 1-buteno** + agua \rightleftharpoons **carbocatión butilo** + HO⁻
- 1-buteno** + agua \rightleftharpoons **carbocation sec-butilo** + HO⁻
- 2-metil-2-buteno** + agua \rightleftharpoons **carbocatión terbutilo** + HO⁻

Una vez formado el **carbocatión**, éste reacciona rápidamente con la parte **nucleofílica** del reactivo, para dar el producto final (Figura 8).

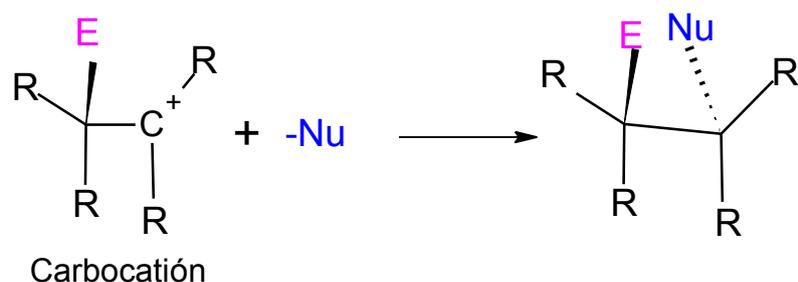


Fig. 8. Segunda etapa de la Adición electrofílica

En conclusión, a modo de resumen:

- Un **alqueno** o una **cadena hidrocarbonada insaturada** (dentro de un compuesto) pueden actuar como **sustrato** de una **reacción de adición electrofílica** (Figura 9).
- El mecanismo es **heterolítico**, pues transcurre a través de rupturas que producen **iones**.
- El grupo **C=C** del sustrato es una **base de Lewis**, actúa como **nucleófilo**.
- El **nucleófilo** atrae al **electrófilo** del reactivo, y, mediante una **reacción ácido-base de Lewis** se forma un producto intermedio, llamado **aducto** (es el producto de una adición), que además, es un **carbocatión** (tiene carga positiva en un átomo de C).
- La formación del carbocatión es la **etapa lenta**, determinante de la velocidad de la reacción.
- La segunda y última etapa es **otra reacción ácido-base de Lewis** entre el **ácido de Lewis carbocatión** (que actúa como **electrófilo**) y la parte **nucleofílica** del reactivo.

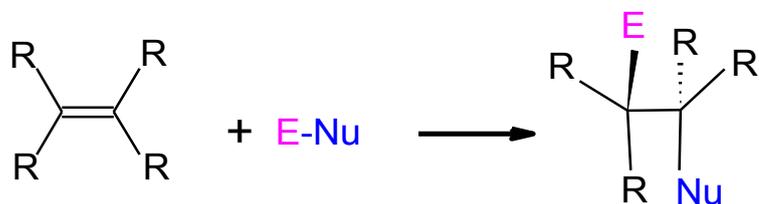


Fig. 9. Reacción de adición electrofílica al doble enlace

Sección 3. Compuestos aromáticos

3.a. Importancia de los compuestos aromáticos en biología

En el Capítulo 1 (Figura 1) se visualiza a la representación de la molécula de ADN. En ella se pueden observar algunos compuestos que la integran: las denominadas **bases** (compuestos aromáticos nitrogenados). Las dos cadenas que integran la hélice del ADN interactúan mediante **puentes de hidrógeno** vinculándose entre **pares de bases** (Figura 10).

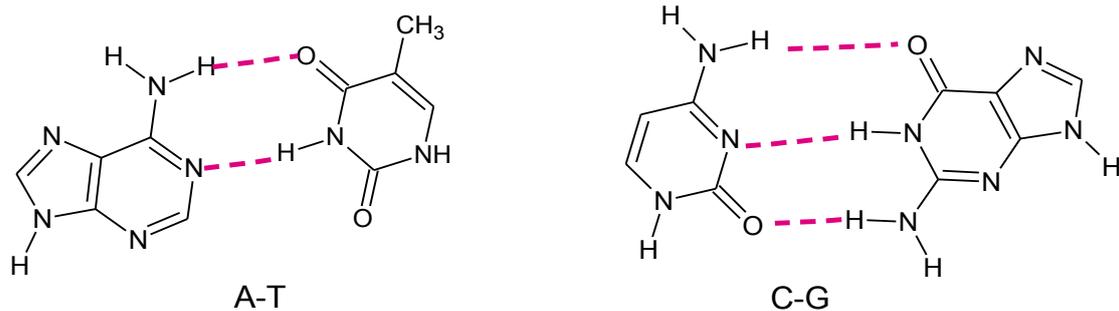


Fig. 10. Apareamiento de bases aromáticas en nucleótidos del ADN mediante puente de hidrógeno

Los compuestos aromáticos son también integrantes de otras moléculas de alta importancia biológica que pueden observarse en el Ejemplo 1:

Ejemplo 1

La Figura 11 muestra las estructuras del **ATP**, que actúa como repositorio de energía para el metabolismo y del **NAD⁺**, que actúa en procesos redox. Estas biomoléculas son nucleótidos (se estudiarán en el Capítulo 13), constituidos por un heterociclo aromático (recuadrado), un hidrato de carbono (en estos casos, **β -D-ribofuranosa**) y uno o varios grupos **fosfato**.

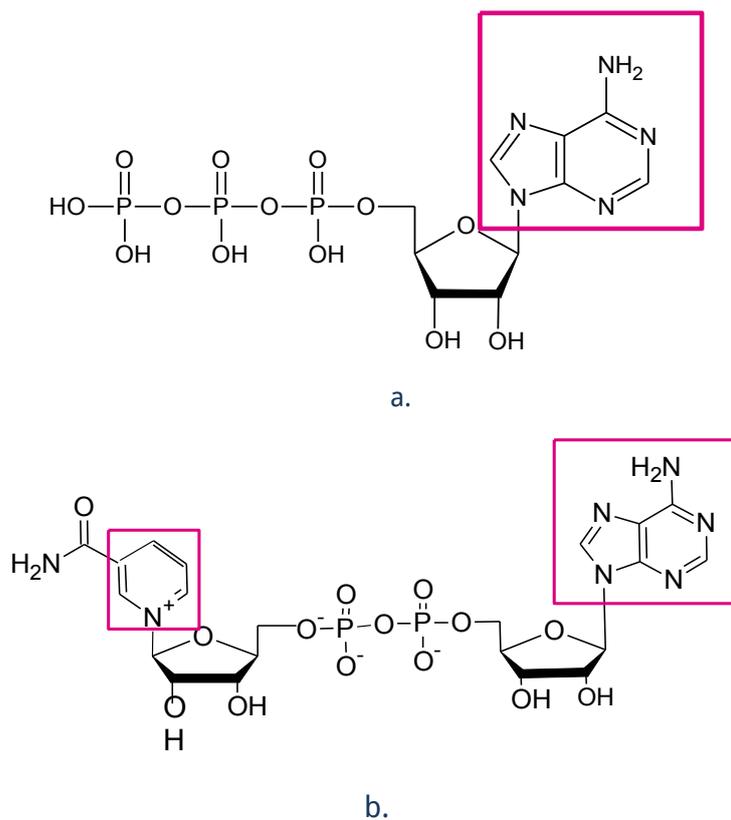


Fig. 11.a. ATP, b. NAD⁺

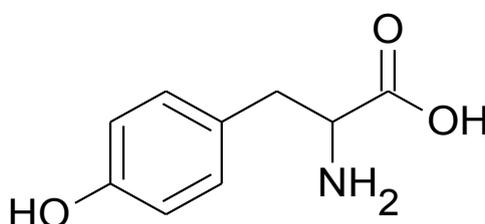
3.b. Aromaticidad. Características de los compuestos aromáticos

¿Qué significa el término **aromático** vinculado a un compuesto? Si bien históricamente el término refirió al olor característico que presentan algunos de ellos (principalmente derivados del carbón fósil y del petróleo, como el benceno y otros análogos (observe los compuestos representados en la Figura 16), actualmente ese término describe determinadas características que definen la aromaticidad:

- Son anillos o ciclos
- Son planos
- Tienen elevado índice de insaturación.

Actividad 11

La siguiente estructura representa el aminoácido **tirosina**:



- Señale la porción aromática de la molécula.
- Calcule el índice de insaturación de la parte aromática (considere la unión C-C como una unión C-H, como si el anillo aromático fuese un compuesto en sí mismo).
- Analice la geometría de cada átomo de C integrante del anillo aromático y justifique con base en TRePEV.
- Visualice la estructura de la tirosina utilizando Jmol, y reconozca la parte planar.

En síntesis, se denominan **compuestos aromáticos** o **arenos** a aquellos que presentan anillos formados por átomos de C (pueden incluir heteroátomos como O, N, S) vinculados entre sí mediante una serie de enlaces dobles y simples que se ubican de manera alternada. Se dice que los enlaces dobles se encuentran **conjugados**.

El anillo aromático más sencillo es el **benceno**, que puede representarse mediante dos estructuras similares (llamadas **formas canónicas**) (Figura 12):

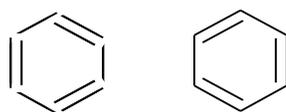


Fig. 12. Estructura del benceno: formas canónicas

En realidad, el **benceno** y, en general, todos los anillos aromáticos presentan **resonancia**. Como se mencionó en el Capítulo 1: ninguno de los dibujos representa exclusivamente a la molécula real, sino que ésta es un **híbrido de resonancia** de todas las representaciones posibles.

Es preciso señalar que la resonancia no es un mero caso de representación de un determinado grupo funcional, sino que afecta determinadas características, observables a nivel experimental, como por ejemplo, la longitud de los enlaces, la energía de la molécula, etc.

Una demostración experimental de la existencia de resonancia se da mediante la medida de la longitud de los enlaces entre los átomos integrantes las estructuras en resonancia.

Actividad 12

- Utilizando Jmol; visualice la molécula de benceno y la de tirosina.
- En ambos casos, determine la longitud de todos los enlaces C-C de los anillos aromáticos.
- Repita estos pasos con las moléculas de ciclohexeno y de ciclohexano, y complete la siguiente tabla (en cada casillero C_i-C_j complete con el valor de la longitud de ese enlace).

COMPUESTO	C1-C2 (Å)	C2-C3 (Å)	C3-C4 (Å)	C4-C5 (Å)	C5-C6 (Å)	C6-C1 (Å)
Benceno						
Tirosina						
Ciclohexano						
Ciclohexeno						

- Compare las longitudes de enlace entre los enlaces C-C simples, C=C localizado y C-C en anillos aromáticos.

Cuando existe resonancia, la verdadera estructura molecular es un **híbrido de resonancia** entre todas las formas posibles. En los anillos aromáticos, la longitud de los enlaces entre los átomos de C que forman el anillo es igual para todos los enlaces e intermedia entre la longitud de un enlace simple C-C y la de uno doble **C=C**, evidenciando que no existen enlaces dobles localizados. La resonancia en los anillos aromáticos se debe a la presencia de enlaces dobles alternados entre los átomos que constituyen el anillo. Estos enlaces alternados se denominan **conjugados** y, en realidad, se presentan deslocalizados entre todos los integrantes del anillo, conformando la llamada **nube π**.

Actividad 13

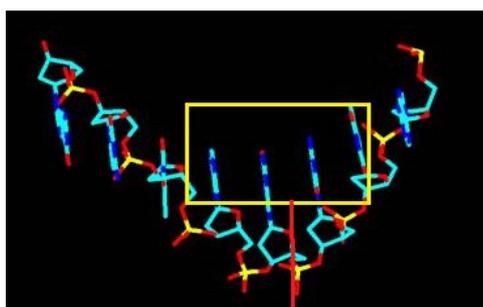
- Construya modelos de bolas y palillos y visualice en Jmol los siguientes compuestos aromáticos: I. **Tolueno**, II. **Purina**, III. **Pirimidina**, IV. **Adenina** y IV. **Pirrol**.
- En alguno de esos compuestos, determine la geometría de cada átomo de C y de N en el anillo

aromático y la geometría global del anillo.

c. Con base en la geometría, explique porqué los enlaces dobles pueden considerarse deslocalizados, formando la nube π .

Las características de los compuestos aromáticos se deben a la configuración electrónica de los átomos que los constituyen. Todos los átomos que integran los anillos tienen hibridación sp^2 , por ende, tienen configuración **trigonal planar**. Al vincularse entre sí, producen estructuras totalmente planas. Si se trata de hidrocarburos, los átomos de C forman tres enlaces σ . El cuarto electrón de valencia de cada átomo de C (ubicado en el orbital $2p_z$, que es perpendicular al plano de los enlaces σ), integra una nube de electrones π , que se mantiene deslocalizada por encima y por debajo del anillo. Si se trata de **heterocíclicos aromáticos**, los **heteroátomos** contribuyen a la nube de electrones deslocalizada, mediante el aporte de un par de electrones no enlazantes.

La **planaridad** es condición necesaria y suficiente para que exista la deslocalización de los electrones de la **nube π** , y a la vez, la existencia de la misma, produce propiedades químicas y físicas especiales. Desde el punto de vista de las propiedades físicas, los anillos aromáticos se pueden vincular entre sí mediante interacciones no enlazantes llamadas **areno-areno** (estudiadas en el Capítulo 2) (Figura 13).



apilamiento de bases aromáticas por interacciones Areno-Areno

Fig. 13. Interacciones areno-areno en ARN

Las características de los anillos aromáticos son de suma importancia a la hora de analizar las estructuras de las biomoléculas integradas por los heterocíclicos aromáticos. Su planaridad confiere una arquitectura molecular determinada, y su excepcional **falta de reactividad** permite la necesaria estabilidad para que moléculas como ADN y ARN sean los depositarios de la información genética.

Por el contrario, en la industria química los anillos aromáticos tienen alta importancia como precursores químicos de muchos polímeros y pigmentos sintéticos. Sin embargo, dado que no ocurren estas reacciones a nivel celular, no serán estudiadas en este curso.

En química biológica la propiedad química principal de los compuestos aromáticos es la **elevada estabilidad química del anillo aromático**, en el sentido de que el anillo como tal, siempre se conserva, no se abre, no se oxida, ni da reacciones de adición al doble enlace. Esta **alta estabilidad del anillo aromático** es la fuerza impulsora de la reacción de reducción que producen algunos **nucleótidos**, como **NADH**, **FADH₂** y otros. Estos compuestos actúan cediendo un **ion hidruro (H⁻)** a otros grupos funcionales, produciendo su **reducción**. Al ceder el ion hidruro, las bases de los compuestos se convierten en anillos aromáticos, de elevada estabilidad. Así, la pérdida de ion hidruro es espontánea (libera energía libre).

Un ejemplo de esta reacción se observa en las Figuras 14 y 15. Como se mencionó antes, el tema oxido-reducción se estudiará en el Capítulo 6.

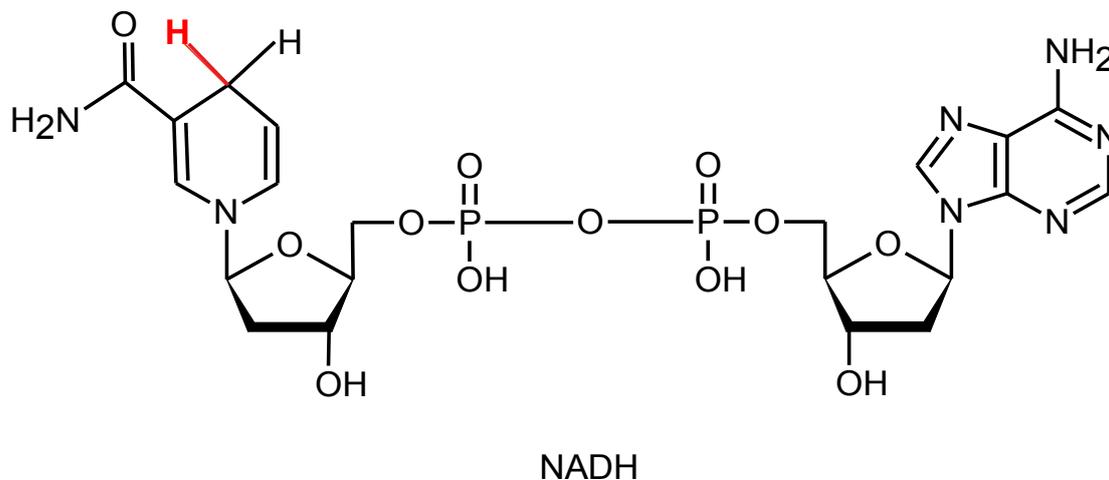


Fig. 14. NADH

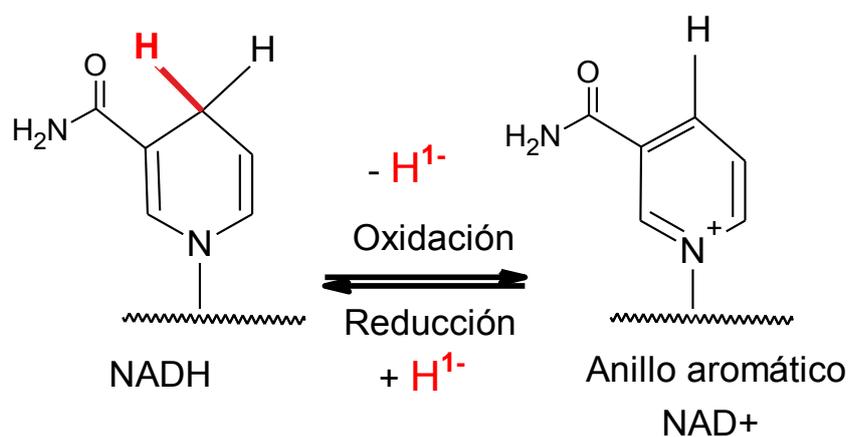


Fig. 15. NADPH. Cesión de ion hidruro y formación del anillo aromático

Algunos compuestos aromáticos, denominados **Hidrocarburos aromáticos polinucleares- HAP'S.-** tienen importancia como contaminantes ambientales, pues son altamente tóxicos (mutagénicos y cancerígenos) y persistentes a nivel sedimentos y suelos. Son liposolubles. Algunas estructuras se representan en la Figura 16:

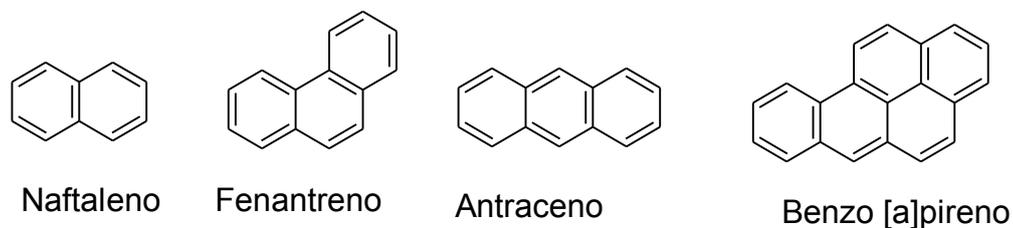


Fig. 16. Hidrocarburos aromáticos polinucleares

Actividad 14

Algunos compuestos aromáticos se utilizaron históricamente como solventes. Sin embargo, actualmente su uso está prohibido (**benceno**) o desaconsejado (**tolueno**). Busque las hojas de seguridad de ambos solventes y analice los riesgos que presenta su uso como solventes.

Finalmente, otra característica de los compuestos aromáticos es la capacidad de **absorción** de la **radiación ultravioleta** (Figura 17). Esta absorción permite la determinación cuantitativa de nucleótidos y de proteínas (con aminoácidos con grupos aromáticos) mediante espectrofotometría UV-visible, como se estudiará en el Capítulo 8.

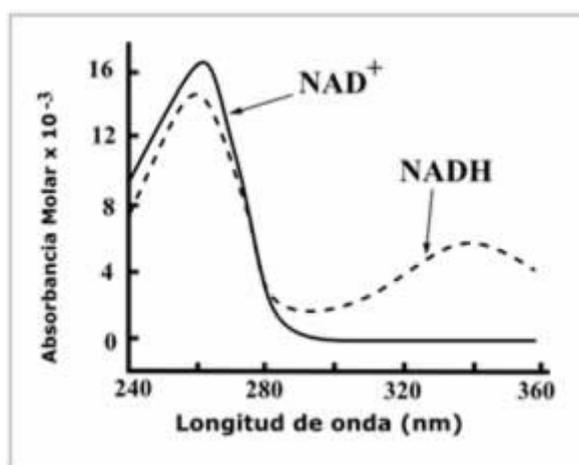


Fig. 17. Absorción de radiación ultravioleta por el NAD^+ y el NADH Tomado de © COENZIMA .COM. Guillermo Pérez. Publicado bajo licencia CC BY-SA 3.0.

Bibliografía

- Ege, S. (1998). Química Orgánica. Estructura y reactividad. Tomos 1 y 2. 3° edición. Editorial Reverté, S.A.
- Fessenden, R. y Fessenden, J. (1983). Química Orgánica. 2° edición. Grupo Editorial Iberoamérica.
- Fox, M. A. y Whitesell, J. K. (2000). Química Orgánica. 2° edición. Editorial Pearson Education.
- Hart, H.; Craine, L. y Hart, D.J. (1999). Química Orgánica. 9° edición. Editorial Mc. Graw-Hill.
- Mc. Murry, J. (2005). Química Orgánica. 6° edición. Editorial Thomson international.
- Morrison, R. y Boyd, R. (1990). Química Orgánica. 5° edición. Editorial Addison. Wesley Iberoamericana.
- Nelson, D. y Cox, M. (2007). Lehninger: Principios de Bioquímica. 5ª edición. Editorial Omega.
- Pérez, G. http://www.coenzima.com/coenzimas_nad_y_nadh#menu
- Stryer, L.; Berg, J. M. y Tymoczko, J. L. (2013). Bioquímica. 7° edición. Editorial Reverté.
- Wade, L.G. (2004). Química. Orgánica. 5° edición. Editorial Pearson Alhambra.

CAPITULO 5

GRUPOS FUNCIONALES DE IMPORTANCIA BIOLÓGICA I

FUNCIONES ALIFÁTICAS I. Aminas. Alcoholes. Éteres. Halogenuros de alquilo. Sulfuros (antes, tioéteres). Tioles. Estructura y propiedades físicas. Estructura y reActividad. Alcoholes de larga cadena vinculados a los lípidos. La función alcohol en los carbohidratos. La función tiol y tioéter en los aminoácidos. Comportamiento como nucleófilos. Comportamiento como sustrato de reacciones de sustitución nucleofílica.

Sección 1. Grupos funcionales polares unidos a cadenas alifáticas en moléculas de importancia biológica

Numerosos grupos funcionales que se caracterizan por tener un átomo de C vinculado a algún heteroátomo (elemento distinto de C) electronegativo forman parte de importantes estructuras moleculares a nivel biológico. La presencia de los heteroátomos confiere polaridad al enlace con el C. Esto determina sus propiedades químicas y en general, la polaridad a nivel molecular. De ésta dependen, a su vez, las interacciones no enlazantes en las que intervienen estos compuestos, que a su vez, determinan sus propiedades físicas). En este Capítulo se estudiarán estos grupos funcionales y su comportamiento químico.

Los **hidratos de carbono** son moléculas de altísima importancia biológica. La **D-glucosa**, el monosacárido más ampliamente distribuido en la naturaleza, es un nodo metabólico. Es el punto final de la fotosíntesis y es el punto inicial a partir de la cual se construyen otras biomoléculas, mediante complejos procesos biosintéticos.

La estructura de los **monosacáridos** (carbohidratos simples) puede escribirse como cadenas abiertas (Proyección de Fischer, como se estudió en el Capítulo 2). También, como normalmente se encuentran cuando forman parte de disacáridos o polisacáridos, se representa con una estructura cíclica (Estructura de Haworth), como se observa en la Figura 1 para la **D-glucosa**.

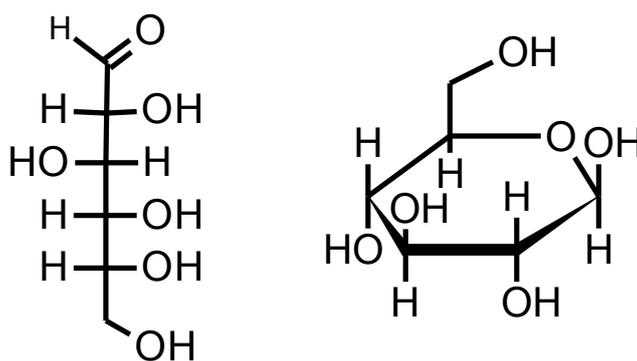


Fig. 1. D-glucosa y β -D-glucopiranososa

Actividad 1

- Señale los grupos funcionales presentes en la molécula de **β -D-glucopiranososa**
- Indique la geometría de cada C funcional.
- Analice la presencia de momentos dipolares de enlace.

Los **alcoholes** también son importantes constituyentes de los **lípidos**. Los llamados **glicerolípidos** están constituidos por la reacción entre la glicerina o **glicerol**, y ácidos grasos y /o grupos fosfato y/o carbohidratos, entre otros.

Actividad 2

- Escriba la estructura semidesarrollada y de líneas del **glicerol (1,2,3-propanotriol)**.
- Señale las funciones alcohol primario y secundario.

Actividad 3

- Busque en la Tabla 10 del Apéndice, los aminoácidos con **azufre** en la cadena lateral y escriba sus estructuras desarrolladas.
- Señale los grupos funcionales presentes.
- Indique la geometría de los átomos de **C** ligados al átomo de **S**.
- Analice la presencia de momentos dipolares de enlace.

Además de encontrarse en la cadena lateral de ciertos aminoácidos, la función **tiol** es parte de una molécula de alta importancia biológica: la **Coenzima A**, como se observa en la Figura 2.

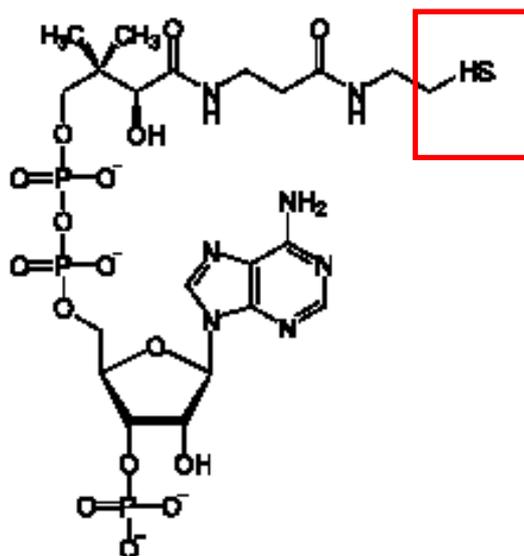


Fig. 2. Coenzima A.

Tomada de <http://adan-embl.ibmc.umh.es/biorom/contenido/biomodel/model2/lip/inicio.htm>

Actividad 4

- Ya se mencionó en el Capítulo 4, que los **freones** (compuestos clorofluorocarbonados) son responsables del debilitamiento de la capa de ozono. Escriba la estructura desarrollada de un ejemplo de freón.
- Los solventes clorados como **diclorometano** y **cloroformo** se utilizan para la extracción de lípidos. Escriba sus estructuras desarrolladas.
- En todos los compuestos de este ejercicio, señale los **grupos funcionales** e indique la geometría del átomo de C funcional.
- Analice la presencia de momentos dipolares de enlace.

Actividad 5

- El **éter etílico** es un solvente utilizado en la extracción de lípidos y de pigmentos. Por sus propiedades narcóticas, sirve como anestésico. Escriba su estructura desarrollada, señale el grupo funcional e indique la geometría de cada C funcional.
- Analice la presencia de momentos dipolares de enlace.
- Analice si el compuesto presenta polaridad molecular. Busque en tablas el momento dipolar del éter etílico.

Los compuestos que contienen N unido a cadenas hidrocarbonadas se denominan **aminas**. El **grupo amino** está presente en todos los aminoácidos. Además, este grupo funcional puede estar presente en la cadena lateral de los aminoácidos.

Actividad 6

Busque en la Tabla 10 del Apéndice, un ejemplo de aminoácido con grupo **amino** en la **cadena lateral** y escriba su estructura desarrollada.

Considerando los grupos funcionales presentes en las estructuras de los compuestos analizados en las Actividades precedentes, se puede observar que todos tienen en común:

- **Átomos de C tetraédricos**
- **Presencia de heteroátomos con pares de electrones libres (:G)**
- **Presencia de enlaces polares C-G.**

Estos factores comunes son los causantes de sus **propiedades físicas** y de su **comportamiento químico**, que se analizarán a continuación.

Sección 2. Relación entre la estructura, las interacciones no enlazantes y las propiedades físicas

Actividad 7

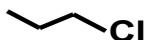
- Escriba los nombres IUPAC de los siguientes compuestos e indique a qué familia de compuestos pertenecen.
- Indique cuáles serán las **interacciones no enlazantes** presentes entre moléculas de cada compuesto. ¿Por qué se consideran para este ejercicio moléculas de similar masa molar relativa?
- Explique los valores de los puntos de ebullición con base en las interacciones no enlazantes que se presentan en cada uno.
- Repita el análisis, pero considerando las interacciones posibles entre moléculas de cada compuesto y moléculas de agua.



i-



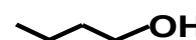
ii-



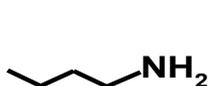
iii-



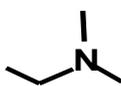
iv-



v-



vi-



vii-

Número	NOMBRE IUPAC	Masa molar relativa	Punto de Ebullición (°C)
i		72	36,1

	ii		74	34,6
	iii		78	46,6
	iv		76	67
	v		74	117,7
	vi		73	77,8
	vii		73	36,5

El uso más frecuente de los compuestos clorados, de los alcoholes y de algunos éteres en el laboratorio químico-biológico es su empleo como **solventes de extracción**.

Frecuentemente, una extracción se realiza directamente aplicando los solventes sobre el sustrato. Un ejemplo de esto lo constituye el método de extracción de lípidos de Bligh y Dyer (1959), que aún sigue siendo una técnica ampliamente utilizada en el estudio de lípidos sobre diversos sustratos. En este método, el solvente de extracción es originalmente una mezcla de **cloroformo** y **metanol**, que, con el agua contenida en la muestra, en determinadas proporciones, produce un sistema monofásico (sistema homogéneo de una sola fase) que disuelve diversas familias de lípidos. Este sistema monofásico se transforma en una mezcla bifásica (sistema heterogéneo de dos fases) por el agregado de más agua y de cloroformo. El sistema bifásico está constituido por una fase acuosa-metanólica, y otra fase clorofórmica.

Actividad 8

- Explique porqué el **metanol** y el **agua** forman una sola fase.
- Sabiendo que la densidad del **cloroformo** es $1,48 \text{ g.mL}^{-1}$ y la del **diclorometano** (más conocido como **cloruro de metileno**) es $1,33 \text{ g.mL}^{-1}$, haga un esquema de las fases en una ampolla de decantación si se utilizaran como solventes de extracción, **agua:metanol** y **cloroformo**, o **agua:metanol** y **cloruro de metileno** en las proporciones en que formen sistemas de dos fases.

Una vez revisadas las propiedades físicas de los compuestos, se analizará a continuación su comportamiento químico.

Sección 3. Propiedades químicas. Comportamiento como reactivos nucleofílicos

Actividad 9

- En cada uno de los compuestos de la Actividad 7 (excepto el i. y el iii.), señale los sitios que pueden actuar como **bases de Brønsted-Lowry**, aceptando un ion H^+ de un ácido fuerte. Escriba la estructura del **ácido conjugado** que se formaría.
- Utilizando la Tabla 5 del Apéndice, calcule el ΔG° de la reacción entre cada uno de esos

compuestos (excepto el i. y el iii.) y el HCl y determine si esas reacciones son espontáneas.

c. En el **alcohol**, el **tiol** y la **aminas** primaria, de la Actividad 7, señale los sitios que pueden actuar como **ácidos de Brønsted-Lowry** y escriba la estructura de la **base conjugada** que se formaría.

Todos los grupos funcionales que se analizan en este Capítulo poseen **heteroátomos** con pares de electrones no enlazantes. Excepto el caso de los halógenos, los demás heteroátomos (N, O, S) pueden actuar como **bases de Brønsted-Lowry**, tomando un ion H^+ de un ácido fuerte.

Actividad 10

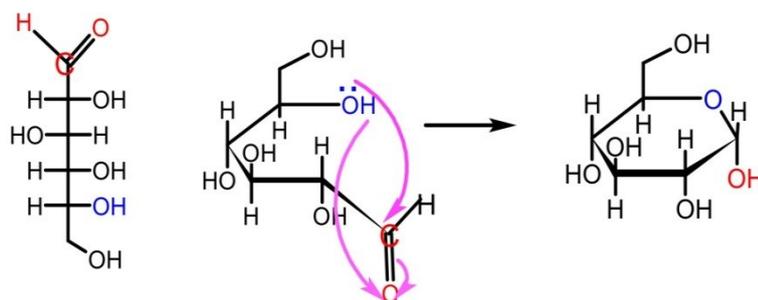
Para los compuestos de la Actividad 7, analice los sitios ácidos o básicos en cada molécula, de acuerdo a la teoría **ácido-base de Lewis**. Recordando que los **ácidos de Lewis** se comportan como **electrófilos** y que las **bases de Lewis se comportan como nucleófilos**, señale los **sitios electrofílicos y nucleofílicos** en los compuestos analizados.

Las **aminas**, los **alcoholes**, **tioles**, **éteres y sulfuros (antes, tioéteres)**, y sus **bases conjugadas (aniones)**, pueden actuar como **reactivos nucleofílicos** frente a **sustratos electrofílicos** debido a la presencia del heteroátomo con diferencial de carga negativa.

Actividad 11

a. Analice las estructuras de la **D-glucosa** que se muestran en la figura siguiente. Para formar la estructura cíclica, el **grupo OH** del C-5 de la D-glucosa ataca al C-1 (carbonilo).

b. Explique esa reacción desde el punto de vista **ácido-base de Lewis**. (conceptos: **nucleófilo/electrófilo**). Finalmente, explique cuál ha sido la función del grupo alcohol del C-5.



En la reacción planteada en la Actividad 11 se observa el trayecto de los pares de electrones, marcado con flechas curvas. En primer lugar, un par de electrones libres del átomo de O del grupo OH del C-5 (en azul), ataca al C-1 (grupo carbonilo, en rojo). En el grupo carbonilo, el enlace π se

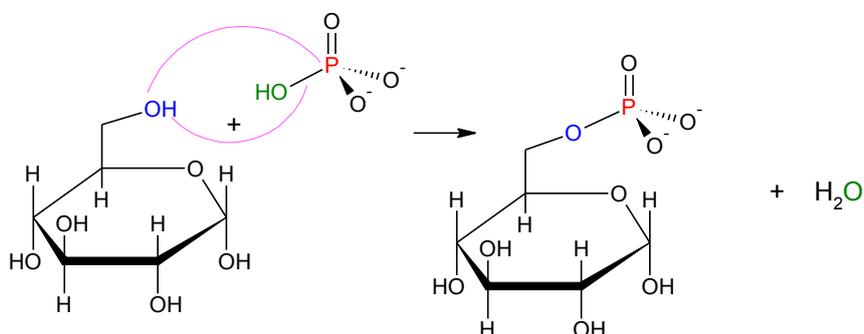
desplaza hacia el O (átomo más electronegativo) y éste, a través de un par de electrones libres, capta el H del grupo OH atacante (en azul).

De este modo se genera la última estructura, donde se observa un nuevo grupo OH (en rojo), que se formó cuando el O del grupo carbonilo captó el H del grupo OH atacante (azul), y también se observa que la estructura aparece cerrada como un anillo de seis átomos. El cierre del anillo ocurrió debido al ataque del par de electrones del grupo OH (azul) sobre el C-1 (carbonilo).

Actividad 12

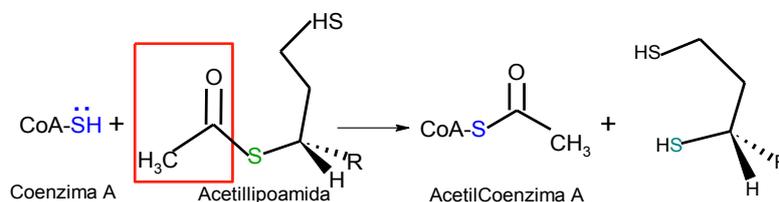
a. Considerando la estructura de Lewis del **ion hidrogenofosfato**, determine el carácter nucleofílico o electrofílico del átomo de **P**.

b. Analice la reacción entre el grupo **OH** del **C-6** de la D-glucosa y el **ion hidrogenofosfato** y explique qué rol ha cumplido el grupo alcohol en esa reacción.



Actividad 13

La **Coenzima A** (Figura 2) se convierte fácilmente en **AcetilCoenzima A**. Para esta conversión, la función **tiol** de la Coenzima A (en azul) ataca al C del grupo **acetilo** (recuadrado en rojo) según se observa en la figura siguiente:



Explique qué rol desempeña el **grupo tiol** de la Coenzima A y dibuje los desplazamientos de electrones usando flechas curvas.

El **S** es un átomo voluminoso, y los electrones no enlazantes disponibles para formar un nuevo enlace químico con un electrófilo se encuentran en orbitales del nivel 3, más alejados del núcleo que en el caso del O, cuyos electrones disponibles se encuentran en orbitales del nivel 2. Así, la nube electrónica del **S** es más fácilmente deformable por la presencia de la carga positiva del electrófilo

(más **polarizable**). Esta propiedad resulta en un mejor comportamiento como **nucleófilo** en el caso de los grupos funcionales con **S (tiol, sulfuro (antes, tioéter))**, comparando con las funciones oxigenadas equivalentes (alcoholes, éteres).

Las reacciones en las cuales las **aminas**, los **alcoholes** y los **tioles** actúan como **nucleófilos** frente a sustratos fuertemente electrofílicos son muy frecuentes a nivel celular. Se estudiarán en los Capítulos 6 y 7.

Todos los grupos funcionales que se estudian en el presente Capítulo (**aminas, alcoholes, éteres, tioles, sulfuros (antes, tioéteres), halogenuros de alquilo**) poseen un C funcional **ácido de Lewis moderado**. Esos átomos de C funcionales **no presentan carga positiva ni el octeto incompleto**, pero presentan un **diferencial de carga positiva**, es decir, un déficit de electrones, debido a la presencia del heteroátomo al que está unido. El momento dipolar del enlace se establece debido a la mayor electronegatividad de algunos de esos heteroátomos con respecto a la del C, y además, debido a la presencia de pares de electrones no enlazantes en los heteroátomos. De acuerdo con esa característica, pueden actuar como **sustratos electrofílicos de ataques por reactivos nucleofílicos**.

Sección 4. Los alcoholes, tioles y halogenuros de alquilo como sustratos de sustitución nucleofílica

Actividad 14

- Escriba la estructura de líneas de **2-cloro-2-metilpropano**
- Analice el compuesto desde el punto de vista ácido-base de Lewis, señalando los sitios **nucleofílicos** y **electrofílicos**.
- Considere que el compuesto actúa como **sustrato** en la reacción para obtener el **alcohol de igual cadena hidrocarbonada**: sugiera un reactivo adecuado y escriba la ecuación química de la reacción.
- Explique si ocurrirán **rupturas homolíticas** o **heterolíticas** en el **sustrato**.

Para la formación del alcohol, ha debido **sustituirse** el **grupo funcional cloro** por un **grupo funcional oxhidrilo**, en el C funcional. En estas reacciones, el **C funcional** ha actuado como **sustrato** de una reacción de **sustitución**. El grupo funcional presente ha sido sustituido por otro, proveniente del reactivo. El grupo que ha sido sustituido, se denomina **grupo saliente** y se simbolizará como **G**.

El reactivo ha actuado como un **nucleófilo**. Por estos detalles, la reacción se denomina **Sustitución Nucleofílica** (Figura 3).

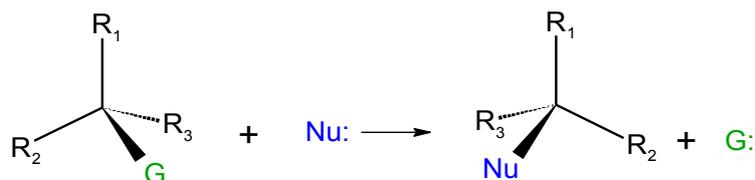


Fig. 3. Reacción de sustitución nucleofílica

Actividad 15

Sobre la figura anterior, complete con flechas curvas los desplazamientos de electrones, y marque los momentos dipolares de enlace en el sustrato.

Las especies formadas por **rupturas heterolíticas** sobre los sustratos dados son **carbocationes**. Según la carga positiva aparezca sobre un átomo de C primario, secundario o terciario, se pueden clasificar respectivamente, como **carbocationes primarios, secundarios o terciarios**.

Como se vio en el Capítulo 4, es posible determinar que las reacciones químicas ocurren a través de pasos sucesivos. El conjunto de pasos o etapas a través de los que ocurren las reacciones se denomina mecanismo de la reacción. En el caso de la reacción planteada en la Actividad 14, escrito de manera genérica, el paso inicial de la reacción se observa en la Figura 4:

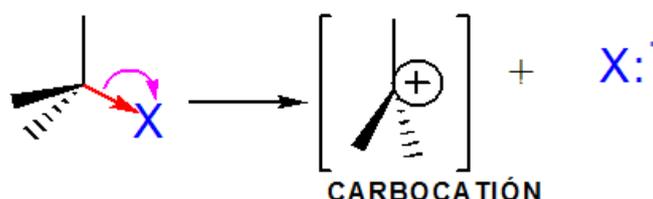


Fig. 4. Etapa inicial del mecanismo de sustitución nucleofílica S_N1

Actividad 16

- Si en la Figura 4, el sustrato es **2-cloro-2-metilpropano**, plantee la ecuación química de la obtención del **carbocatión** a partir del sustrato.
- Busque en la Tabla 4 del Apéndice, el valor de la ruptura del enlace **C-Cl** para este sustrato. ¿Esta etapa será endo o exotérmica?
- Dibuje el diagrama de energía cualitativo de la formación del carbocatión, colocando **H (entalpía)** en el eje **y** y el **avance de la reacción** en el eje **x**.
- Continúe la reacción, escribiendo un paso que explique cómo se llega al producto final a partir del **carbocatión** formado en la primera etapa.
- Analice cuál de las etapas será la más lenta.

Como se vio en el Capítulo 4, la **etapa más lenta** de una serie de pasos en una reacción química, es la de **mayor Energía de Activación**. En la Energía de activación entran en juego los costos energéticos de la ruptura de los enlaces en el sustrato y/o en el reactivo atacante, que pueden estimarse mediante las Tablas de Entalpías de Enlace.

Los dos pasos de reacción (la formación del carbocatión y la reacción de éste con el nucleófilo) constituyen el mecanismo de la reacción denominada **Sustitución Nucleofílica Unimolecular**, que se abrevia **S_N1** .

Actividad 17

- Considere ahora el compuesto **1-cloropropano** como **sustrato** de la reacción para obtener el alcohol con la misma cadena hidrocarbonada. Escriba la ecuación química de la reacción.
- Escriba la estructura desarrollada del **carbocatión** que se podría formar.
- Clasifique el **carbocatión como primario, secundario o terciario**.
- Busque en la Tabla 4 del Apéndice, el valor de la ruptura del enlace C-Cl en el **1-cloropropano** y compárelo con el valor hallado en la Actividad 16. Explique cuál de los sustratos es más adecuado para la formación de un carbocatión.

La estabilidad de los **carbocationes terciarios** puede explicarse por la mayor dispersión de la carga positiva que puede darse a través de los enlaces C-C y C-H de los grupos directamente unidos al C que sostiene la carga positiva. La explicación de la dispersión de la carga (que se debe a efectos inductivos y de hiperconjugación) cae fuera de los alcances de este texto.

La **ruptura heterolítica** de los compuestos analizados en este Capítulo no siempre se produce como etapa inicial para producir un carbocatión. Esto sólo ocurre si el carbocatión es medianamente estable (especialmente sobre sustratos que pueden dar carbocationes terciarios). Los sustratos que conducirían a formar carbocatión metilo o carbocationes primarios, por el contrario, **no** reaccionan apreciablemente por esa vía. En cambio, ocurre un mecanismo concertado, que se denomina **Sustitución Nucleofílica Bimolecular** y se abrevia **S_N2** (Figura 5).

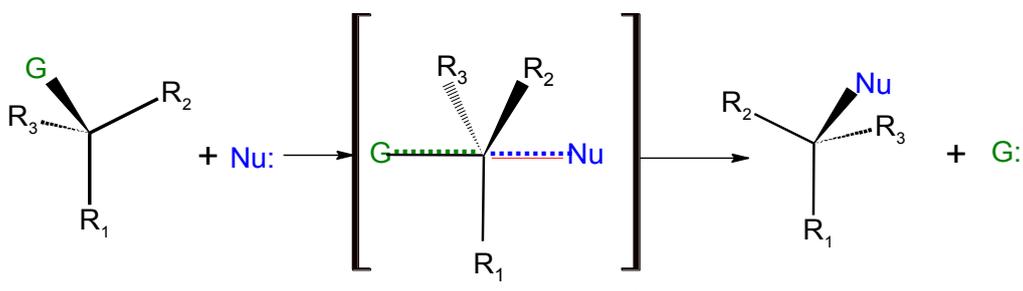


Fig. 5. Sustitución nucleofílica bimolecular

Tanto en uno como en otro mecanismo de **sustitución nucleofílica**, el **heteroátomo** se desvincula del C funcional, más tarde o más temprano, mediante una **ruptura heterolítica** y sale llevándose el par de electrones del enlace (**grupo saliente**). ¿Se puede considerar que todas las funciones orgánicas analizadas en este Capítulo son buenos grupos salientes? ¿De qué depende la salida del grupo **G**?

Revisando el análisis efectuado en la Actividad 10, se observa que todos los grupos funcionales **G** son **bases de Lewis**, zonas ricas en electrones. Las **bases de Lewis** son los sitios de **alta densidad electrónica** que tienden a **ceder un par de electrones** a sitios con deficiencia de carga electrónica. Así, la tendencia es a **compartir el par de electrones del enlace con el átomo de C funcional**, en lugar de "salir" del compuesto llevándose su par de electrones de enlace. Obviamente, cuanto mejor base de Lewis sea el grupo **G**, mayor será su tendencia a compartir sus electrones con el C, y menor será su tendencia a salir. Es decir, **más básico, peor grupo saliente**.

Otro factor que influye en la posibilidad de que **G** se comporte como **buen grupo saliente**, es la **capacidad de sustentar el exceso de carga negativa** al llevarse el par de electrones de enlace. Si el grupo está integrado por un heteroátomo voluminoso (ion I^- , ion SH^-) o bien si la carga negativa puede estabilizarse por resonancia, el grupo **G** puede salir llevándose el par de electrones dando una especie estable. Por ejemplo, el grupo fosfato unido a la glucosa en la **glucosa-6-fosfato** puede ser fácilmente desalojado porque el **ion fosfato** saliente se estabiliza por resonancia. Si el grupo saliente contiene un átomo de **S**, voluminoso, la carga negativa aportada por el par de electrones se estabiliza con facilidad. Así, tanto el **grupo fosfato** como **los tioles y sulfuros (antes, tioéteres)** son **buenos grupos salientes** frente a la sustitución por un **nucleófilo**.

El grupo funcional **alcohol**, como se ha visto al inicio de este Capítulo, es un grupo muy presente en las biomoléculas. Una manera frecuente de reacción de los alcoholes para integrar las biomoléculas es su rol como **nucleófilos**, como se vio en las Actividades 11 y 12. Sin embargo, el rol del grupo funcional alcohol como **sustrato** de una reacción de sustitución nucleofílica **no se da a nivel celular**. Generalmente, cuando debe **sustituirse un grupo funcional OH**, éste es previamente **activado**. La activación consiste en su previa conversión a **éster fosfórico**, como se vio en la Actividad 12 y se observa en la Figura 6:

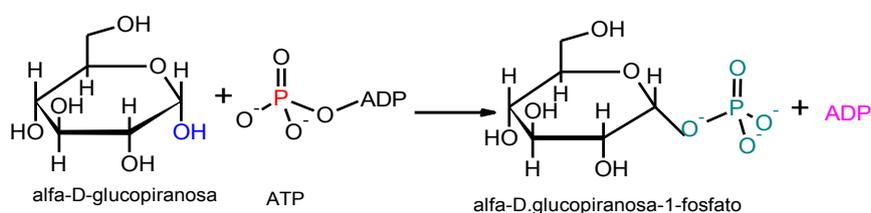


Fig. 6. Reacción de formación de glucosa-1-fosfato

La reacción planteada en la Figura 6 es similar a la que se planteó en la Actividad 12.

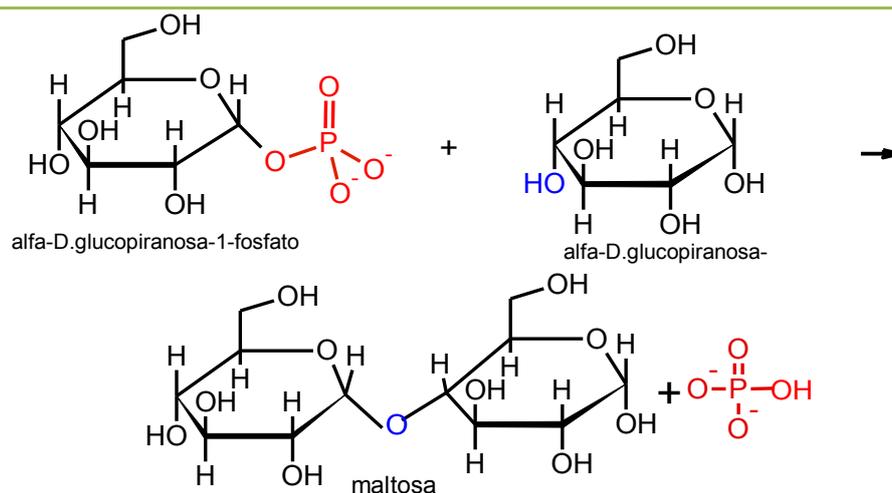
Actividad 18

Indique cómo actúa el grupo **OH** de la **α -D-glucopiranososa** en la reacción de formación del **éster fosfórico** en la ecuación química planteada en la Figura 6.

Una vez activado, el **éster fosfórico** formado puede ser fácilmente sustituido por un **nucleófilo**, permitiendo así la ruptura del enlace C-O, que de otro modo, no ocurre. Como aplicación, realice la Actividad 19:

Actividad 19

La siguiente reacción química, es la formación de la **unión glicosídica**, mediante la cual se vinculan entre sí los **monosacáridos** como la glucosa, para dar **disacáridos**, como la **sacarosa** o **polisacáridos**, como el **almidón**, la **celulosa** y el **glucógeno**, entre otros.



- Señale **sustrato, reactivo y grupo saliente**. Dibuje con flechas curvas el desplazamiento de los electrones.
- ¿Cuál de los átomos de C de la **α -D-glucopiranos** es el más **electrofílico**? Justifique.
- Compare el grupo saliente con el grupo **OH** sin activar. Explique la necesidad de la activación del sustrato.

Bibliografía

- Ege, S. (1998). Química Orgánica. Estructura y reactividad. Tomos 1 y 2. 3^o edición. Editorial Reverté S.A.
- Fessenden, R. y Fessenden, J. (1983). Química Orgánica. 2^o edición. Grupo Editorial Iberoamérica.
- Fox, M. A. y Whitesell, J. K. (2000). Química Orgánica. 2^o edición Editorial Pearson Education.
- Hart, H.; Craine, L. y Hart, D.J. (1999). Química Orgánica. 9^o edición. Mc. Graw-Hill.
- Mc.Murry, J. (2005). Química Orgánica. 6^o edición. Editorial Thomson International.
- Morrison, R. y Boyd, R. (1990). Química Orgánica. 5^o edición. Editorial Addison-Wesley Iberoamericana.
- Nelson, D. y Cox, M. (2007). Lehninger: Principios de Bioquímica. 5^o edición. Editorial Omega.
- Stryer, L., Berg, J. M. y Tymoczko, J. L. (2013). Bioquímica. 7^o edición. Editorial Reverté S.A.
- Wade, L.G. (2004). Química. Orgánica. 5^o edición. Editorial Pearson Alhambra.

CAPÍTULO 6

FUNCIONES ALIFÁTICAS: FUNCIONES ORGÁNICAS

OXIGENADAS II- GRUPO CARBONILO: ALDEHIDOS Y CETONAS

Presencia del grupo carbonilo en la Naturaleza. Compuestos carbonílicos. Aldehídos y Cetonas. Reacciones de adición nucleofílica al carbonilo: formación de hemiacetales: relación con la estructura de carbohidratos simples. Oxidación-reducción en compuestos orgánicos. Reducción de grupos carbonilo por adición de hidruro.

Sección 1. Introducción

Numerosas moléculas de importancia biológica contienen grupos funcionales oxigenados. En el Capítulo 5 se han estudiado las funciones alifáticas oxigenadas con C saturados (alcoholes). En este Capítulo y en el Capítulo 7 se analizarán las funciones orgánicas oxigenadas con grupo funcional insaturado. Todas ellas tendrán en común el grupo funcional **carbonilo**, que se observa dibujado en color rojo en la Figura 1. El grupo recuadrado en verde se denomina genéricamente **grupo acilo**.

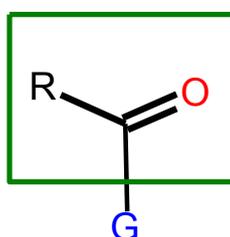


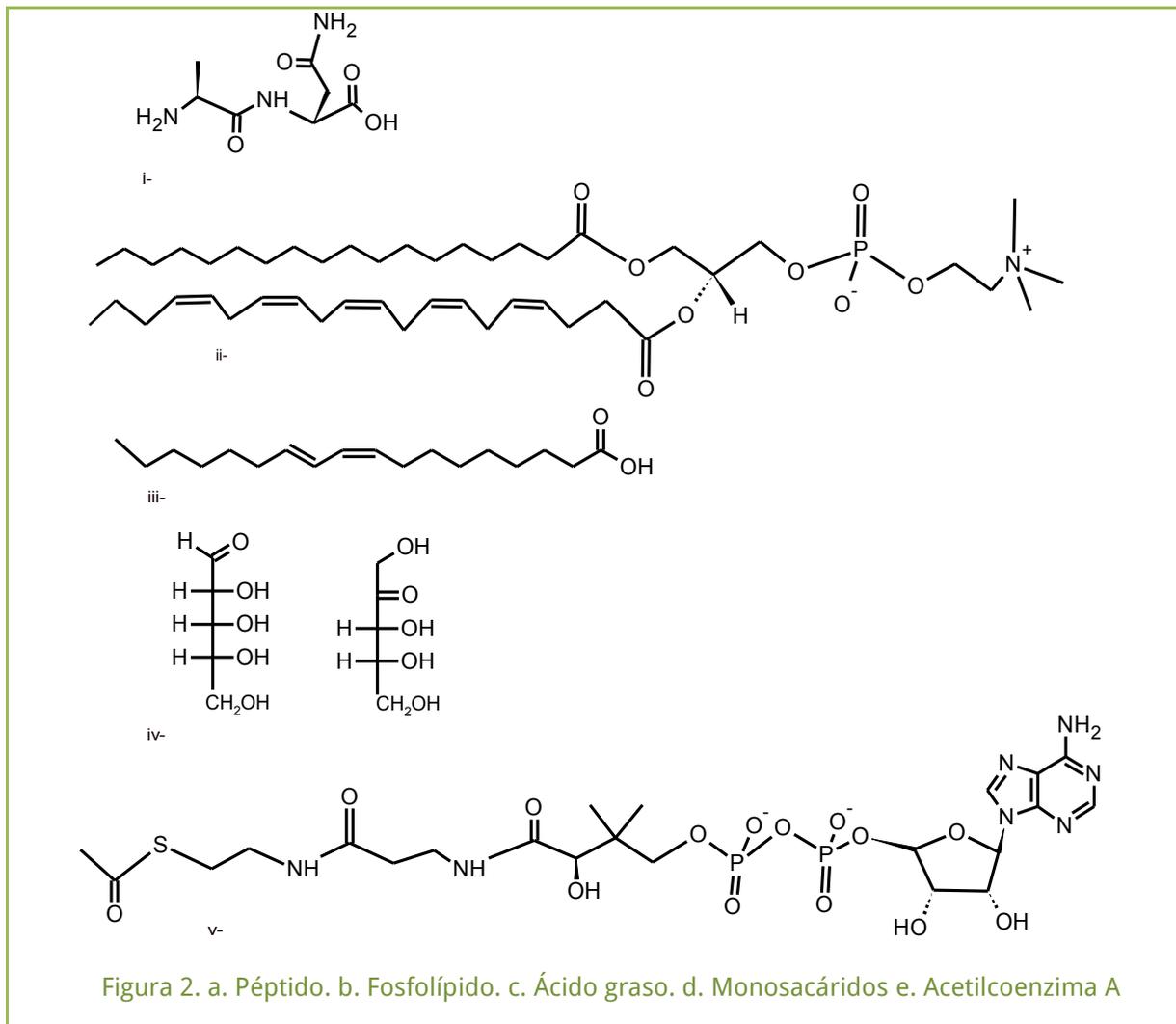
Fig. 1. Grupo carbonilo

Para visualizar la amplia distribución del **grupo carbonilo** en la Naturaleza, realice la Actividad 1.

Actividad 1

Las siguientes figuras representan estructuras químicas de biomoléculas (péptidos, lípidos, carbohidratos, Acetilcoenzima A).

- Señale en cada una todos los grupos carbonilo (C=O).
- Indique cuál es el nombre del grupo funcional integrado por **cada uno** de los grupos carbonilo que marcó en cada figura.



Sección 2. Estructura del grupo carbonilo

A partir de la Actividad 1, se puede observar que el **grupo carbonilo** integra numerosos grupos funcionales orgánicos, que pueden resumirse en función de qué átomos o grupos de átomos estén unidos al **grupo acilo**, que se representan genéricamente, como **G** en la Figura 1. Estos compuestos se denominan **compuestos carbonílicos**.

La Figura 3 permite observar las funciones orgánicas integradas por el **grupo carbonilo**:

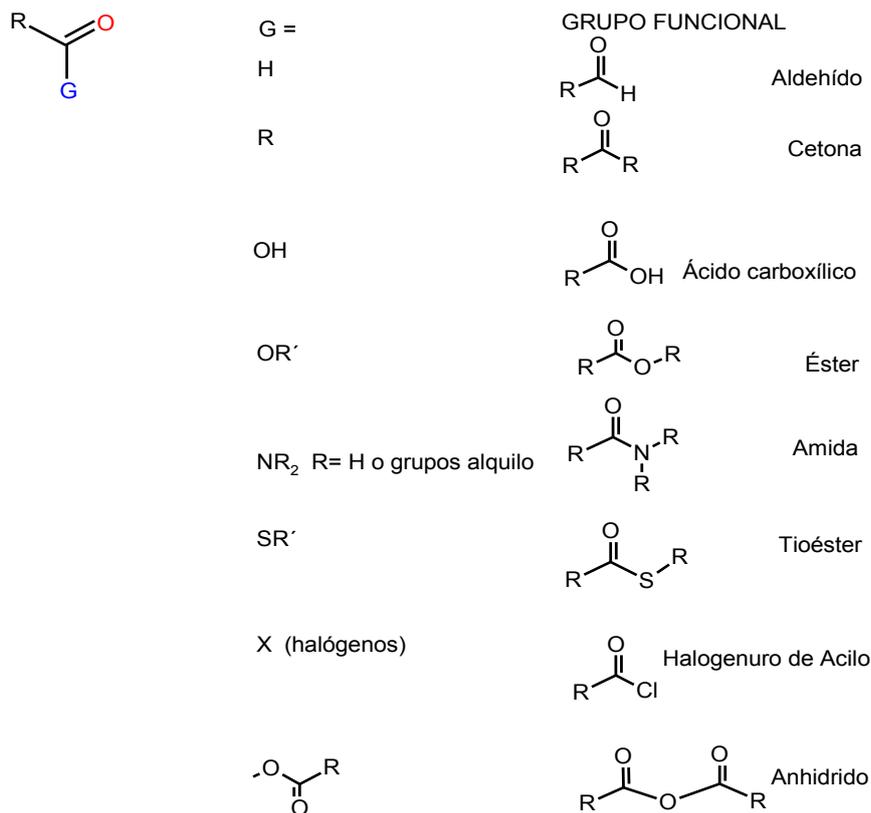


Figura 3. Funciones orgánicas con grupo carbonilo

El grupo carbonilo está integrado por la unión doble entre un átomo de C y un átomo de O. Esta doble unión está constituida por una **unión tipo σ** (enlace simple C-O) y **una unión tipo π** . Como existen tres dominios de alta densidad de electrones alrededor del C funcional, la geometría de todos los grupos funcionales con grupo carbonilo es **trigonal planar** en el **C funcional**.

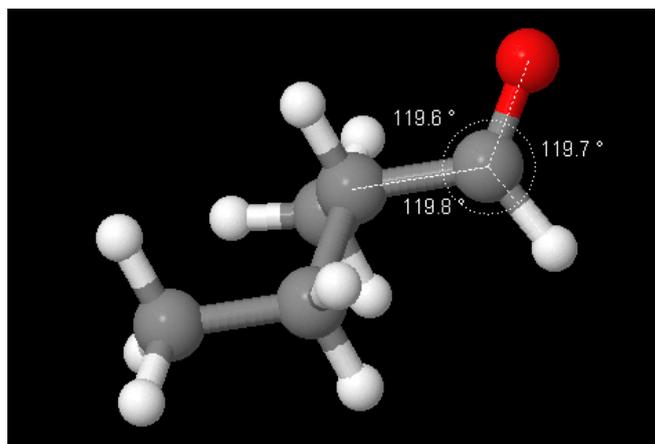


Figura 4. Geometría del grupo carbonilo

La **geometría planar** permite la movilidad de los enlaces π (resonancia). Dada la diferencia de electronegatividad entre C y O, el **grupo carbonilo** difiere del **grupo alqueno** (C=C). Ambos grupos presentan resonancia del enlace π , pero, en el caso del grupo carbonilo, esta resonancia está fuertemente direccionada hacia el átomo de O. Así surgen dos estructuras de resonancia marcadamente diferentes para el grupo carbonilo: una (Figura 5.a.) es la estructura denominada

canónica, con la mayor cantidad de octetos de electrones completos y con la mayor cantidad de enlaces formados; la otra (Figura 5.b.), es la estructura menos estable, más energética, pero que es útil a la hora de analizar la reactividad química y las propiedades físicas de los compuestos que presentan este grupo.

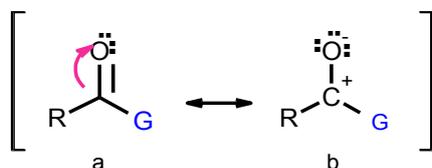


Fig. 5. Formas resonantes del grupo carbonilo

Todos los compuestos que presentan el grupo carbonilo presentan alta **polaridad molecular**.

Actividad 2

- Escriba la estructura desarrollada y de líneas de un ejemplo de cada clase de compuesto con grupo carbonilo visto en la Figura 3 (excepto anhídrido y halogenuro de acilo).
- Dé el nombre IUPAC de cada compuesto que escribió.
- Señale en cada estructura de líneas, la polaridad de los enlaces alrededor del C funcional.
- Busque en Tabla 2 del Apéndice, la polaridad de los compuestos escritos (o de compuestos similares, con igual grupo funcional).
- Compare su valor de momento dipolar con el de la molécula de agua.

La marcada polaridad molecular de estos compuestos causa fuertes **atracciones intermoleculares no enlazantes** entre moléculas del mismo compuesto o con el agua. Si es posible, inclusive, se establecerán interacciones de puente de hidrógeno. Para revisar este tema (estudiado en el Capítulo 2) aplicado a los **compuestos carbonílicos**, realice la Actividad 3.

Actividad 3

- Para los compuestos que escribió en la Actividad 2, dibuje dos moléculas de cada compuesto y marque las interacciones que pueden darse entre sí.
- Analice de igual manera las posibles interacciones con moléculas de agua. Analice cómo influirán esas interacciones en la solubilidad en agua de esos compuestos (considere partes hidrofóbicas e hidrofílicas de las moléculas).

Sección 3. Propiedades químicas de los compuestos carbonílicos

3.a. Comportamiento de los compuestos carbonílicos como sustratos de reacción frente a reactivos nucleofílicos

Teniendo en cuenta la estructura, la geometría y la polaridad de los compuestos carbonílicos, se puede realizar un análisis **ácido-base de Lewis** sobre el grupo funcional.

Actividad 4

Analice las estructuras de líneas de los compuestos escritos en la Actividad 2 y marque en cada ejemplo los sitios ácidos y básicos según la teoría de Lewis.

Genéricamente, se pueden determinar dos sitios de importancia en cuanto a la reactividad química (Figura 6).

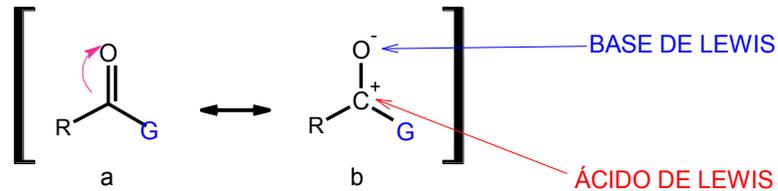


Fig. 6. Sitios ácidos y básicos de Lewis en el grupo funcional carbonilo

Es posible observar (Figura 7) que en todos los **compuestos carbonílicos** el C funcional se comportará como un **sitio electrofílico**, que, por lo tanto, podrá ser atacado por un **reactivo nucleofílico**.

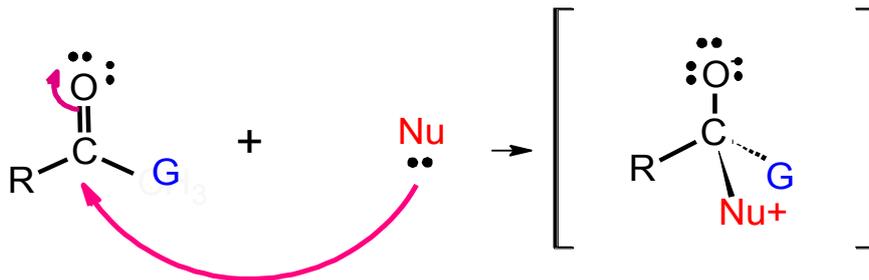


Fig. 7. Reactividad del grupo carbonilo

Esta reacción puede ser considerada una reacción **ácido-base de Lewis**, como se estudió en el Capítulo 3. El **compuesto carbonílico** actúa como **sustrato (provee el C funcional para el producto)**. Por ataque del **reactivo nucleofílico**, se forma un **aducto** que, por su geometría en el átomo de C funcional, se denomina **intermediario tetraédrico**. Cabe aclarar que en la Figura 7, como se trata de una representación genérica, el **nucleófilo (Nu:)** se considera inicialmente **neutro** (por ejemplo, agua, alcohol) y al compartir un par de electrones con el sustrato, adquiere **carga positiva**. Si se tratase de un **nucleófilo** inicialmente **aniónico** (por ejemplo, ion HO^-), al atacar al sustrato, quedaría **sin carga neta**.

Aunque la reacción representada en la Figura 7 es válida para todos los **compuestos carbonílicos**, hay diferencia de comportamiento entre las diferentes clases de grupos funcionales que están incluidos entre estos compuestos y esta diferencia radica en el grupo **G**. ¿Por qué el **aducto** es un **intermediario** y no es simplemente el producto final de la reacción? Este **intermediario no** es el producto final de la reacción.

Entonces, ¿cómo podrá completarse entonces la reacción química planteada en la Figura 7?

Para ello, es preciso considerar qué puede ocurrir con el grupo **G**. Si el grupo **G** puede ser **desplazado** por el **nucleófilo**, deberá salir llevándose el par de electrones del enlace que lo vincula al C funcional. Se trataría, claro, de una **ruptura heterolítica**, en la que el átomo del grupo **G** directamente unido al **C** funcional quedaría cargado negativamente. Es válido preguntarse entonces si esta ruptura es igualmente posible en todos los compuestos carbonílicos.

Actividad 5

Considere los ejemplos que escribió en la Actividad 2, y analice en cada caso, si el grupo G podría ser capaz de recibir y estabilizar una carga negativa. Para ello, considere la polaridad del enlace C-G y el tamaño del átomo vinculado al C funcional.

3.b. Aldehídos y cetonas. Mecanismo de adición nucleofílica

Considerando lo realizado en la Actividad 5, se observa que los **aldehídos** y las **cetonas** no poseen enlace polar entre **G** y el **C** funcional del sustrato, dado que los elementos que integran el grupo **G** no son suficientemente electronegativos. Tampoco podrían estabilizar adecuadamente una carga negativa por su bajo radio (una carga puede dispersarse si el átomo que la soporta tiene un gran volumen atómico, como sucede con los átomos de los elementos pertenecientes a los grupos VI y VII (16 y 17) de la Tabla Periódica, en sus períodos 3, 4 o 5). Por esas causas, ninguno de estos dos grupos (**G= H** en **aldehídos**, **R** en **cetonas**) tienen tendencia a ser desplazados por el ataque del nucleófilo (Figura 7).

Si el grupo **G** de los aldehídos y cetonas **no** es desplazado por el nucleófilo, entonces, el mecanismo de la reacción debe incluir una etapa posterior a la visualizada en la Figura 7, que implique la estabilización del **intermediario tetraédrico** como un producto final.

De este modo, la reacción entre los **aldehídos** o las **cetonas** (actuando como **sustratos**) y un **reactivo nucleofílico**, debe ser una reacción en **dos etapas**. La primera es la que se representa en la Figura 7. La segunda, implicará la estabilización del intermediario tetraédrico para dar el producto final.

Si se observa Figura 6.b., el oxígeno del grupo carbonilo cargado negativamente es un **sitio básico**. Por lo tanto, se puede considerar la posibilidad de que el **intermediario tetraédrico** formado en el primer paso de la reacción representada en la Figura 7 pueda estabilizarse mediante una reacción ácido-base de Brønsted-Lowry, tomando H^+ , como se representa en la Figura 8.

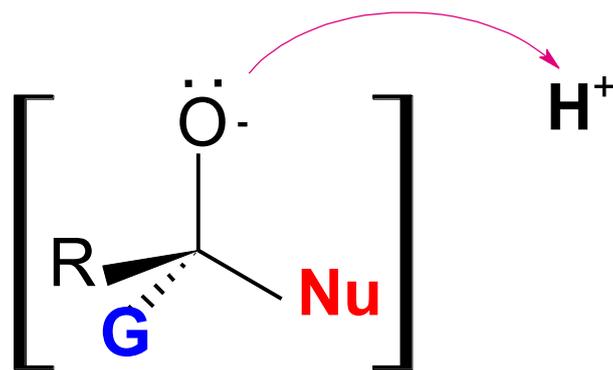
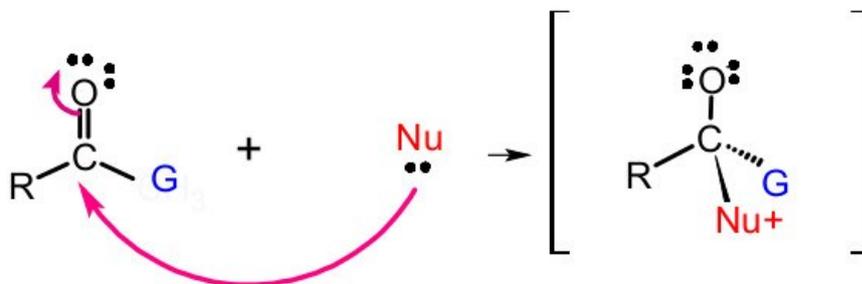
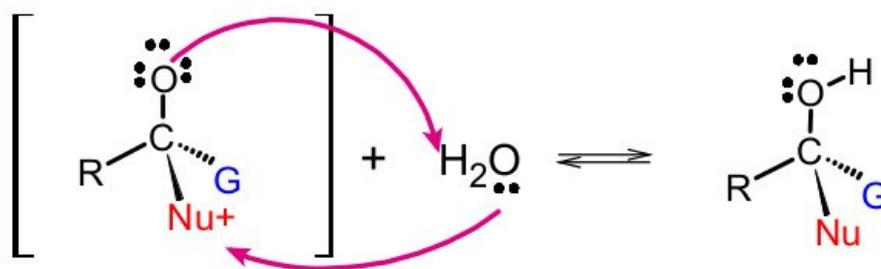


Fig. 8. Estabilización del intermediario tetraédrico

Finalmente, el mecanismo completo de la reacción para **aldehídos** y **cetonas** es el siguiente:



Etapa 1. Formación del intermediario tetraédrico.



Etapa 2. Formación del producto final.

Fig. 9. Mecanismo de adición nucleofílica al carbonilo para aldehídos y cetonas. G= H o R

Actividad 6

La reacción representada en la Figura 9 transcurre mediante un mecanismo denominado **Adición Nucleofílica**. Explique el nombre del mecanismo.

Hasta aquí se analizó el comportamiento químico de **aldehídos** y **cetonas**. En el caso de los demás **compuestos carbonílicos**, en los que el grupo **G** pueda ser desplazado por el nucleófilo (que saldría como un anión, mediante una ruptura heterolítica), la segunda etapa del mecanismo será diferente y se estudiará en el Capítulo 7.

Sección 4. Reacciones de adición nucleofílica de importancia biológica.

Formación de hemiacetales en los monosacáridos

El mecanismo de reacción estudiado es el mecanismo mediante el cual ocurre la formación de las **estructuras cíclicas** de los **monosacáridos**. En el Capítulo 5 se estudió que los **monosacáridos** poseen un grupo carbonilo y varios grupos OH y que éstos pueden actuar como nucleófilos frente al **C electrofílico** del **grupo carbonilo** presente en la **misma molécula**. En este Capítulo se estudiará la reacción completa, como aplicación del comportamiento genérico descrito hasta aquí.

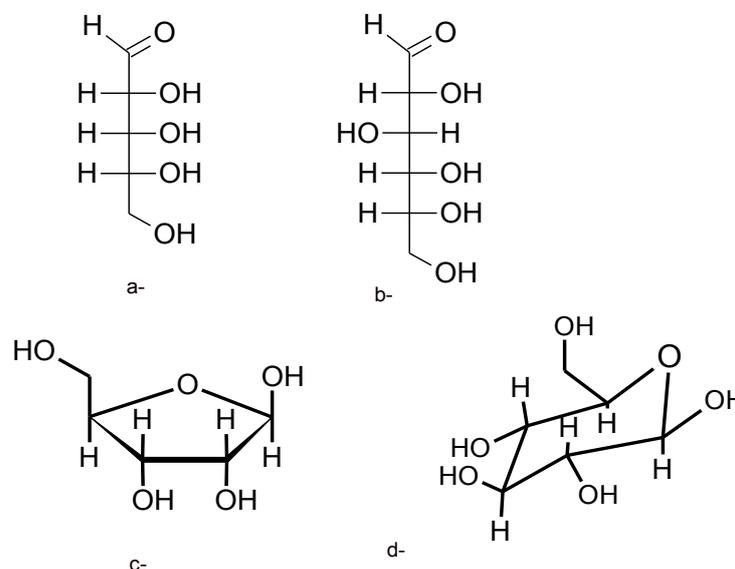


Fig. 10. a. b. Estructura abierta (de Fischer) c. y d. cíclica (hemiacetálica) de los monosacáridos

Actividad 7

a. Analice la estructura de Fischer de la **D-ribosa** desde el punto de vista ácido-base de Lewis, identificando sitios que pueden actuar como **electrófilos** y sitios que pueden actuar como **nucleófilos**.

Cuando un compuesto orgánico actúa como **sustrato** de una reacción química, provee el C funcional para el nuevo producto a formarse.

b. Observe los pasos escritos en la Figura 11.

b. I. coloque números a todos los átomos de C en la Figura 11 (sustrato, intermediario y producto final).

b. II. Señale:

- b. II. i. Sustrato electrofílico.
- b. II. ii. Reactivo nucleofílico.
- b. III. Analice la geometría del C funcional en el sustrato y en el intermediario tetraédrico.
- b. IV. Explique el primer paso según la Teoría Ácido-base de Lewis.
- b. V. Explique el segundo paso según la Teoría Ácido-base de Brönsted-Lowry.

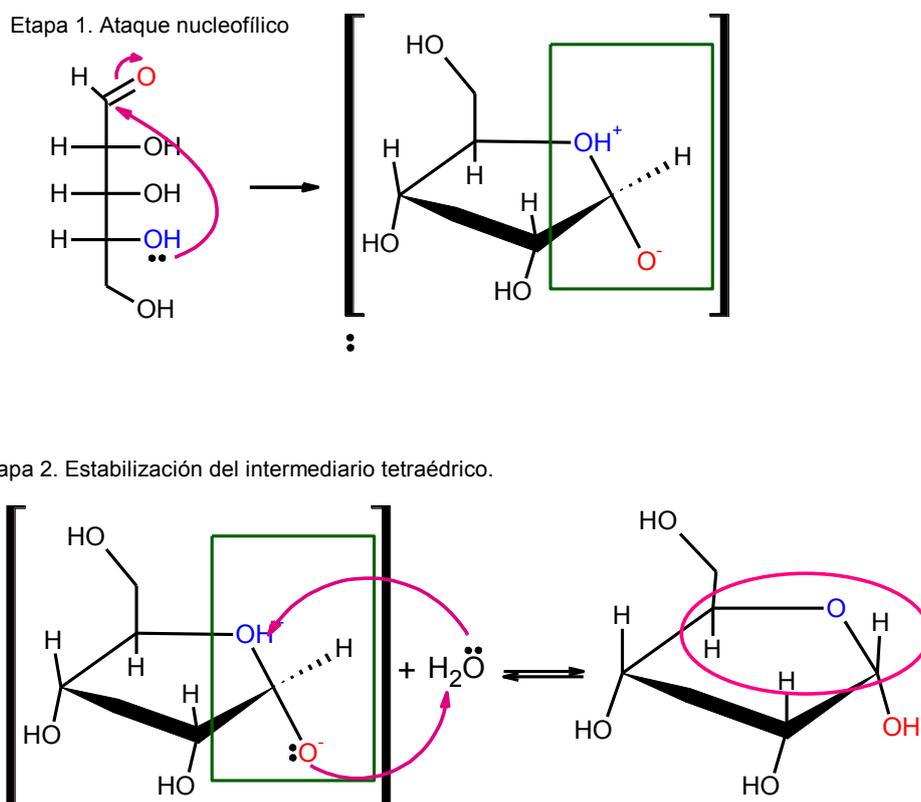


Fig. 11. Adición nucleofílica intramolecular en D-ribosa

El **nuevo grupo funcional** (en este ejemplo, en el C-1) en el producto final se denomina **hemiacetal**. Esta es la estructura estable de los carbohidratos, compuestos que se estudiarán en el Capítulo 10.

Sección 5. Reacciones de óxido-reducción en compuestos orgánicos

5.a. Definiciones

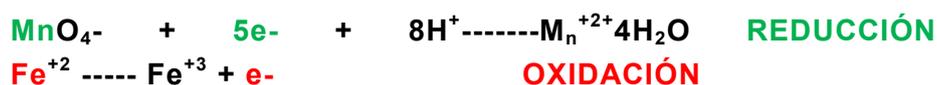
El metabolismo es un conjunto ordenado de reacciones que permiten a la célula obtener energía y sintetizar los compuestos esenciales para constituir las biomoléculas. ¿De dónde se obtiene la energía?

Los organismos fotótrofos captan la energía de la radiación electromagnética, específicamente, ultravioleta y visible, mientras que los organismos quimiótrofos la obtienen de la **oxidación** de moléculas combustibles (ej.: glucosa, ácidos grasos). Si bien la civilización humana ha desarrollado diferentes sistemas para obtener energía a partir de moléculas combustibles, estas reacciones se diferencian de las que ocurren a nivel biológico. Las combustiones que se llevan a cabo a nivel vida cotidiana o a

nivel industrial implican una reacción exotérmica de oxidación en una etapa, instantánea y violenta, en la que toda la materia orgánica es oxidada a principalmente CO₂ y H₂O con producción de energía. En cambio, a nivel celular, las oxidaciones se producen en etapas sucesivas, que van produciendo cambios graduales en el estado de oxidación de los átomos de C de las biomoléculas que se utilizan como sustrato.

La **oxidación** puede definirse como un proceso mediante el cual se **liberan electrones** a partir del sustrato, produciéndose en consecuencia un **aumento** en el **número de oxidación** de los elementos que participan. Al ser un proceso de **liberación de electrones**, no es en sí misma una reacción que pueda ocurrir por sí sola, sino que debe necesariamente ir acompañada del proceso de **reducción** simultáneo, constituyendo ambos procesos lo que se reconoce como una **reacción de óxido-reducción** o **reacción redox**. La **reducción** es el proceso mediante el cual el sustrato **capta electrones**, produciéndose en consecuencia una **disminución** en el **número de oxidación** de los elementos que participan. Cada uno de esos procesos individuales se denomina **hemirreacción**. La **reacción redox** total es la **suma de ambas hemirreacciones**.

Ahora bien, es sencillo atribuir estados de oxidación a los elementos en compuestos inorgánicos: el proceso de oxidación del Fe(II) en medio ácido, producida por una solución acuosa de KMnO₄ (permanganato de potasio), se puede representar así:



El elemento Mn en el MnO₄⁻ pasa de estado de oxidación +7 a +2 al reducirse, captando 5 electrones, mientras que el ion Fe²⁺ aumenta su estado de oxidación a +3, cediendo un electrón.

En el caso de los compuestos orgánicos, el C funcional siempre aparece vinculado mediante **cuatro** enlaces covalentes a los demás elementos, lo que dificulta la asignación de estados de oxidación en los diversos grupos funcionales de C. Es por ello que es necesario utilizar algunos criterios para poder decidir si un proceso que involucre sustratos orgánicos es una hemirreacción de oxidación o de reducción.

5.b. Criterios para determinar estado de oxidación en compuestos orgánicos

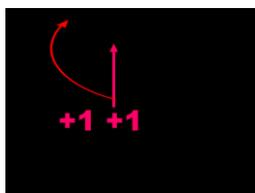
5.b.I. Por asignación del estado de oxidación al C funcional

Para asignar un estado de oxidación arbitrario al C, se siguen los siguientes pasos:

1. Considerar los átomos vecinos al C funcional.
2. Considerar las electronegatividades del C y de cada elemento vinculado a él.
3. Considerar que el **átomo más electronegativo** de cada enlace *C-elemento*, se **lleva un electrón por enlace** (se estaría "llevando" el electrón aportado por el elemento menos electronegativo).
4. Asignar las cargas al C:
 - ✓ si perdió 1 e⁻, se asigna +1
 - ✓ si ganó 1 e⁻, se asigna -1
5. Sumar el total de cargas asignadas al C.

Ejemplo 1

En la acetona



Átomos vecinos al C funcional: dos átomos de C y un átomo de O (a éste se lo considera doblemente porque se vincula al C a través de dos enlaces covalentes).

C-C: no hay diferencias de electronegatividad

C-O: electronegatividad del O = 3,5 y del C = 2,5 (escala de Pauling).

En cada enlace C-C no hay cargas netas para asignar. En cada enlace C-O, se asigna un electrón por enlace al O.

El C resulta "perdiendo" un electrón por cada enlace con el O.

La suma de cargas sobre el C funcional es = +2.

Como aplicación, resuelva la Actividad 8.

Actividad 8

- Escriba la estructura semidesarrollada y el nombre IUPAC de un **aldehído**, de un **alcohol** y de un **ácido carboxílico**, todos con igual cadena hidrocarbonada.
- Aplique el criterio estudiado para asignar el estado de oxidación al C funcional.
- Ordene los tres compuestos escritos, según orden creciente de estado de oxidación.

Además del criterio ya estudiado, se puede utilizar como el número de átomos de O vinculados al C funcional para decidir si un compuesto orgánico está más oxidado o más reducido que otro.

4.b.II. Criterio del número de átomos de O vinculados al C funcional

Cuanto **mayor** sea el **número de átomos de O** directamente enlazados al C, será **mayor el estado de oxidación del C funcional**. Obviamente, este criterio es deducible del primero, que es el más general.

Actividad 9

Aplique el criterio del número de átomos de O vinculados al C funcional a los casos en que pueda ser utilizado para determinar el estado de oxidación, utilizando los compuestos escritos en la Actividad 8.

Como se pudo ver en la Actividad 8, los **alcoholes** y los **aldehídos** poseen diferente estado de oxidación. Sin embargo, el criterio del número de átomos de O unidos al C funcional no es útil para detectar la diferencia. Para estos casos, se puede aplicar el siguiente criterio:

4.b.III. Criterio del número de átomos de H vinculados al C funcional

Cuanto **menor sea el número de átomos de H** directamente vinculados al C, **mayor** será el **estado de oxidación del C funcional**.

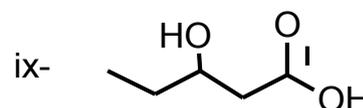
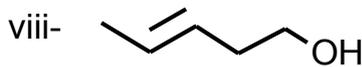
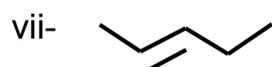
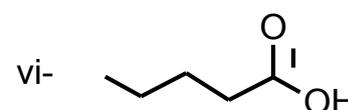
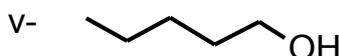
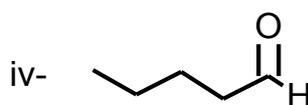
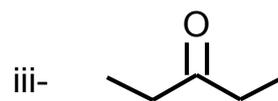
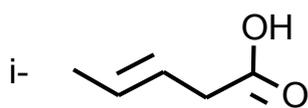
Actividad 10

Aplique el criterio del número de H para diferenciar el estado de oxidación del ejemplo de **alcohol** y del ejemplo del **aldehído** que escribió en la Actividad 8.

Como una aplicación más general de los criterios vistos, realice la Actividad 11:

Actividad 11

Para los compuestos siguientes:



a. Dé su nombre IUPAC.

b. Complete el estado de oxidación de cada átomo de C en la tabla siguiente:

COMPUESTO N°	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	TOTAL	NÚMERO DE ORDEN
i							
ii							
iii							
iv							
v							

vi							
vii							
viii							
ix							

c. Calcule el estado de oxidación total para el compuesto y complete la columna Total, sumando algebraicamente los estados de oxidación de cada átomo de C.

d. Dé un número de orden (de **1 a 9**), considerando estado total de **oxidación creciente** para la serie de compuestos i a ix.

e. Aplique el criterio del número de átomos de O para diferenciar entre los compuestos i, iv y ix.

f. Aplique el criterio del número de átomos de H para diferenciar entre los compuestos i y iv.

Como se puede observar, es posible considerar una serie de compuestos (todos de igual esqueleto hidrocarbonado) como vinculados entre sí a través de una **serie de reacciones redox**. Un ejemplo biológico de estos conceptos puede observarse en el Ciclo de Krebs (ejemplo ya visto en el Capítulo 4 como aplicación de reacciones de **adición de agua** a la función **alqueno**).

Ejemplo 2

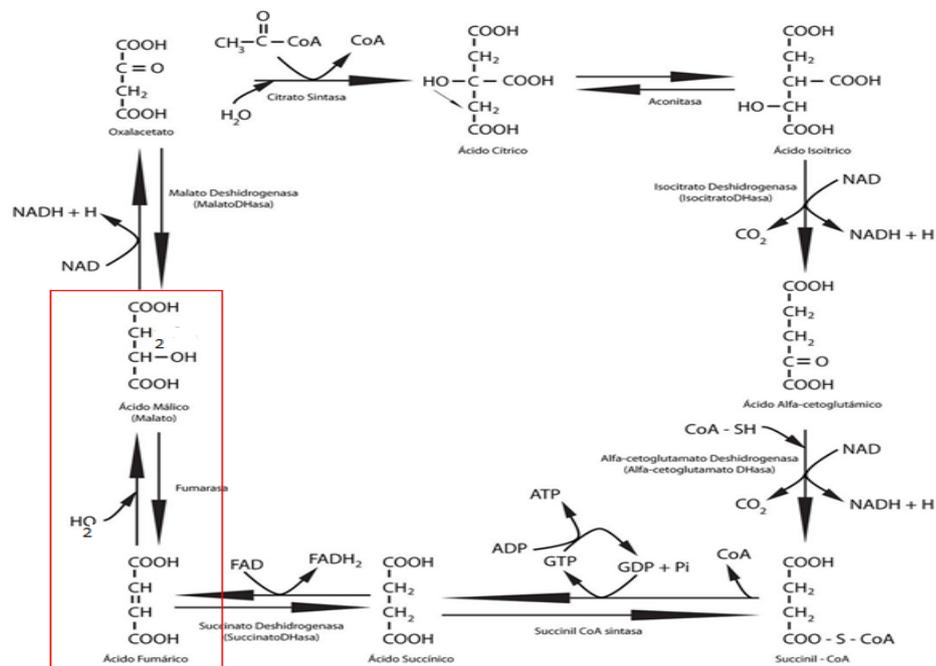


Fig. 12. Ciclo de Krebs. Tomado de Creative Commons. <http://www.fotosimágenes.org/ciclo-de-krebs>

Sección 6. Reacciones de reducción del grupo carbonilo por adición nucleofílica de ion hidruro

En la sección anterior se pudo reconocer que existen secuencias de compuestos que se vinculan entre sí mediante **reacciones redox**. Pues bien, es válido preguntarse ahora ¿cómo se producen las **reacciones redox** en el medio celular?

Se ha mencionado que una reducción es un proceso de **captación de electrones**. Si se consideran los compuestos orgánicos como posibles **sustratos** de esos procesos, entonces, es preciso considerar quién actuará como **dador** de los electrones necesarios para que ocurra la reducción. En un medio acuoso, es evidente que no existe la posibilidad de considerar conductores metálicos, sino que toda **cesión (oxidación) – captación (reducción)** de electrones debe darse a través de compuestos solubles o suspendidos en ese medio que puedan intercambiar un electrón (radicales libres) o un par de ellos (aniones).

Una de las posibilidades de **captación de electrones** puede producirse mediante la **adición** de un **anion hidruro (H⁻)**. El **ion hidruro** es una base fortísima, incompatible con el medio acuoso, del cual extraería protones, mediante una reacción ácido-base de Brønsted-Lowry completa:



Sin embargo, el **ion hidruro** es el **dador de electrones** más ampliamente utilizado en los procesos de reducción metabólicos ¿De dónde proviene?

El **ion hidruro** que se intercambia en los **procesos redox biológicos** es proporcionado por una clase de biomoléculas complejas denominadas **nucleótidos** (se estudiarán en el Capítulo 13). El **ion hidruro** puede desprenderse de estas moléculas debido al proceso de **estabilización** que se produce en éstas cuando un **ciclo no aromático** se transforma en **aromático** (Capítulo 4). Uno de los **nucleótidos** más ampliamente distribuidos es el **NADH (nicotinamida adenina dinucleótido reducido)**, que se observa en la Figura 13.

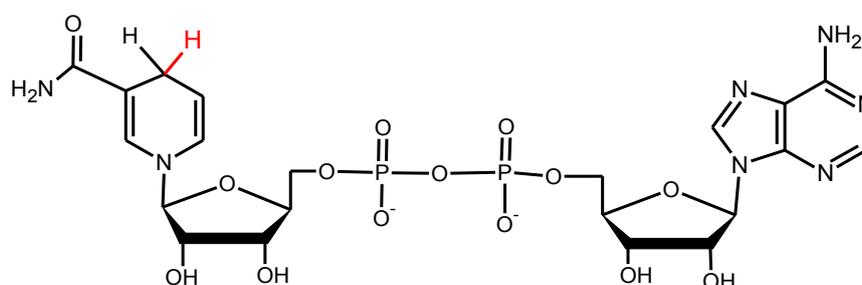


Fig. 13. Representación de la estructura de líneas del NADH

Como se estudió en la Sección 2.b., los **aldehídos** y **cetonas** reaccionan con reactivos **nucleofílicos** mediante el mecanismo de **Adición Nucleofílica**. En la Figura 14 se observan las hemirreacciones de oxidación (mediante la cual el NADH libera un ion hidruro formándose un anillo aromático a partir de un ciclo que **no** lo es) y de **reducción** (captación del ion hidruro por el sustrato).

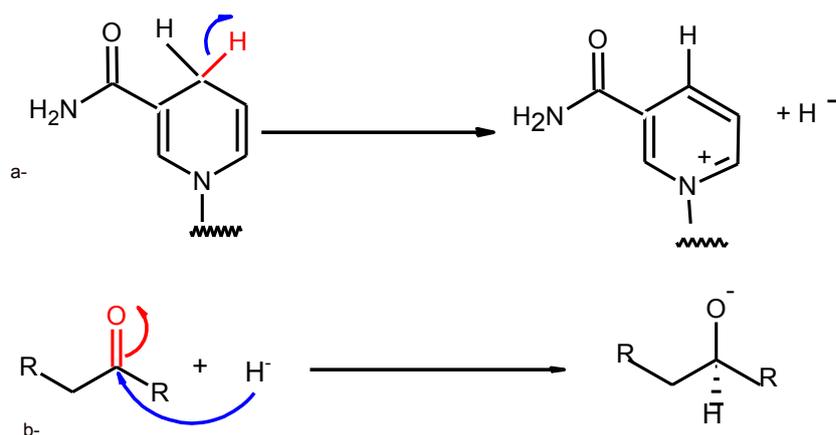


Fig. 14.a. Hemirreacción de oxidación. 14.b. Hemirreacción de reducción

Actividad 12

- Explique, aplicando lo visto en la Sección 2.b., el paso de reducción, como un mecanismo de **Adición Nucleofílica al carbonilo**.
- Señale sustrato y reactivo.
- Explique el carácter electrofílico y nucleofílico de cada uno.
- Proponga una etapa final para la reacción.

Bibliografía

- Ege, S. (1998). Química Orgánica. Estructura y reactividad. Tomos 1 y 2. 3° edición. Editorial Reverté, S.A.
- Fessenden, R. y Fessenden, J. (1983). Química Orgánica. 2° edición. Grupo Editorial Iberoamérica.
- Fox, M. A. y Whitesell, J. K. (2000). Química Orgánica. 2° edición. Editorial Pearson Education.
- Hart, H., Craine, L. y Hart, D.J. (1999). Química Orgánica. 9° edición. Editorial Mc. Graw-Hill.
- Mc.Murry, J. Química Orgánica. 6° edición. Editorial Thomson international.
- Morrison, R. y Boyd, R. (1990). Química Orgánica. 5° edición. Editorial Addison. Wesley Iberoamericana.
- Nelson, D. y Cox, M. (2007). Lehninger: Principios de Bioquímica. 5° edición. Editorial Omega.
- Solomons, T. W. G. (1999). Química Orgánica. 1° edición. Editorial Limusa Wiley.
- Stryer, L., Berg, J. M. y Tymoczko, J. L. (2013). Bioquímica. 7° edición. Editorial Reverté, S. A.
- Wade, L.G. (2004). Química. Orgánica. 5° edición. Editorial Pearson Alhambra.
- http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis

CAPÍTULO 7

Funciones alifáticas: Funciones oxigenadas III- Ácidos carboxílicos y derivados. Tioésteres y ésteres del ácido fosfórico. Acidez del grupo COOH. Resonancia. Influencia de la estructura en la acidez. Derivados de ácidos. Comparación de estabilidades. Esterificación / hidrólisis. Mecanismo de sustitución nucleofílica en el acilo.

Sección 1. Ácidos carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos. Tioésteres. Ésteres del ácido fosfórico: su presencia en moléculas de interés biológico

En el Capítulo 6 se estudiaron los **compuestos carbonílicos** y se observó su amplia distribución en la Naturaleza. En este Capítulo se hará foco en los **ácidos carboxílicos** y sus derivados: **ésteres**, **tioésteres** y **amidas** y en los **ésteres del ácido fosfórico**.

Las **proteínas** son macromoléculas formadas por la vinculación química entre **aminoácidos**. Éstos son **ácidos carboxílicos** con un **grupo amino en el C-2**. La vinculación entre los **aminoácidos** se da por reacción química entre el grupo **α -carboxílico** de un **aminoácido** y el grupo **α -amino** de otro, formándose el **grupo funcional amida** (Figura 1). En el campo de las proteínas, la vinculación química entre aminoácidos se denomina **unión peptídica**.

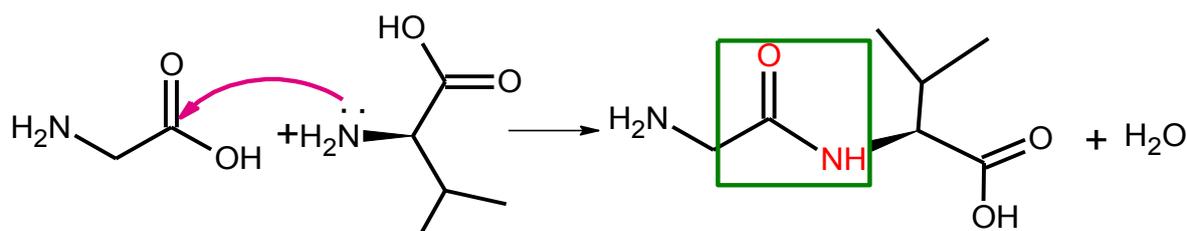


Fig. 1. Formación de la unión peptídica (amida) entre dos aminoácidos

Los **lípidos** son importantes biomoléculas que cumplen básicamente dos funciones a nivel celular: como función estructural, constituyen el armazón de la membrana celular y como función energética, son moléculas de reserva energética de largo plazo. La estructura básica de los **lípidos** está constituida como mínimo por un **ácido carboxílico** (de larga cadena hidrocarbonada) vinculado a un **alcohol** (generalmente, **glicerina** o **glicerol: 1,2,3-propanotriol**) o a una **amina de larga cadena** (generalmente **esfingosina**). Al vincularse químicamente el **ácido carboxílico** y el **alcohol**, se forma el grupo funcional **éster**. En el otro caso, se forma el grupo funcional **amida** (Figura 2).

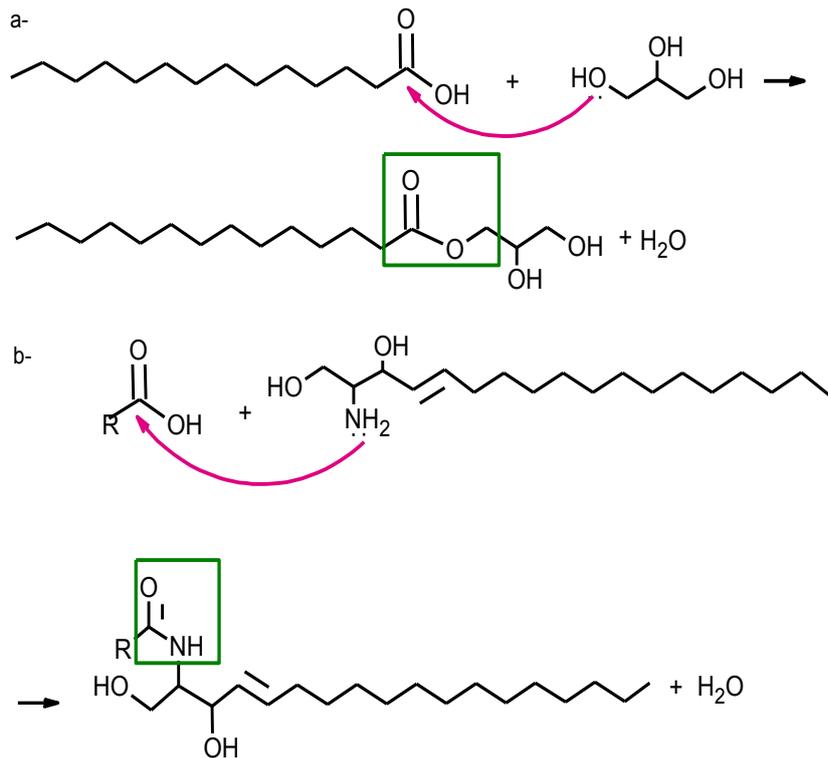


Fig. 2.a. Formación de la unión éster entre un ácido graso y la glicerina b. Formación de la unión amida entre un ácido graso y la esfingosina

La función **tioéster** se encuentra en la estructura química de un importante nodo metabólico: la **AcetilCoenzima A** (AcetilCoA) (Figura 3). Como se verá luego, la facilidad de ruptura y formación de la función **tioéster** es la causa de la versatilidad de reacción de la AcetilCoA. Los **tioésteres** son importantes intermediarios biosintéticos, que participan en la biosíntesis de ésteres (en los lípidos) y de ácidos grasos.

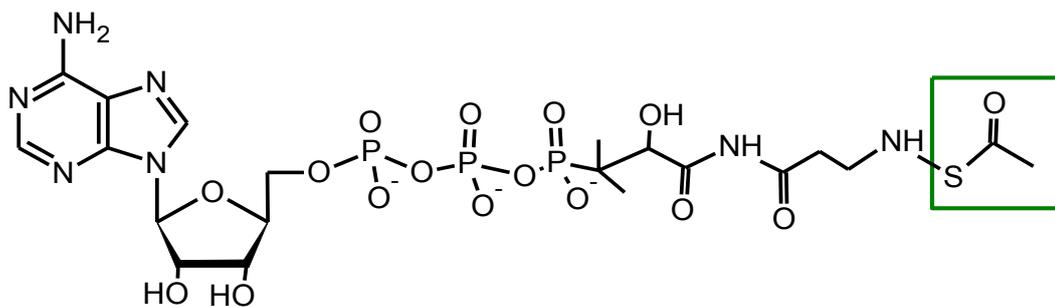


Fig. 3. AcetilCoenzima A. Función tioéster

Los **ácidos nucleicos** son macromoléculas poliméricas formadas por una secuencia de **nucleótidos**. Los **nucleótidos**, a su vez, son moléculas complejas, formadas por varias unidades estructurales simples: una unidad de **monosacárido** (β -D-ribofuranosa o β -D-2-desoxiribofuranosa), una unidad de una **base nitrogenada aromática** y una unidad de **ion fosfato**. La vinculación química entre la unidad de **ion fosfato** y la de **monosacárido** se da mediante la formación de un **éster del ácido fosfórico** (Figura 4.a). En algunos casos, cuando se presenta más de una unidad de **fosfato**, éstas suelen vincularse entre sí formando **anhídrido fosfórico** (Figura

4.b). En los lípidos que contienen P (**fosfolípidos**), se vincula un alcohol (generalmente glicerina) con una unidad de **ion fosfato**, formándose también un **éster fosfórico** (Figura 4.c).

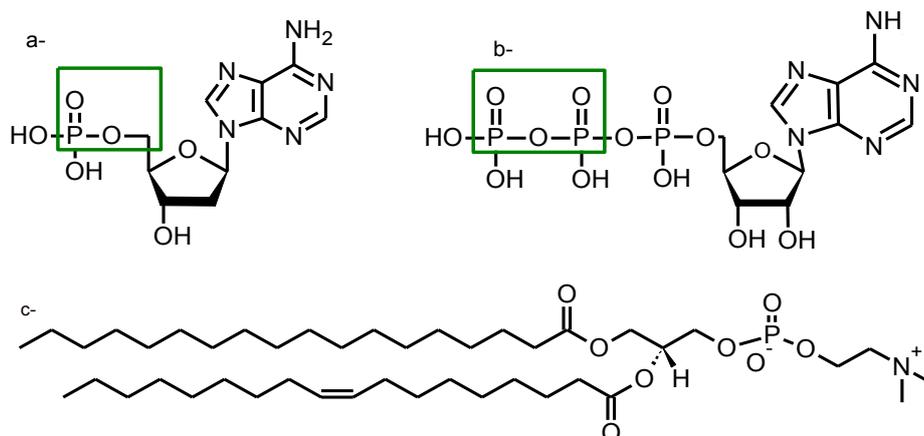


Fig. 4.a. Desoxiadenosinmonofosfato (nucleótido de ADN) b. ATP (adenosintrifosfato c.Fosfolípido (lecitina). Tomada de Lipid Maps

<http://www.lipidmaps.org/data/LMSDRecord.php?LMID=LMGP01010761>

Como se estudió en el Capítulo 6, los **compuestos carbonílicos** abarcan una amplia diversidad de grupos funcionales que pueden considerarse constituidos por un **grupo acilo** y un grupo que genéricamente se ha denominado **G**, que causa la diferencia entre los diversos grupos funcionales

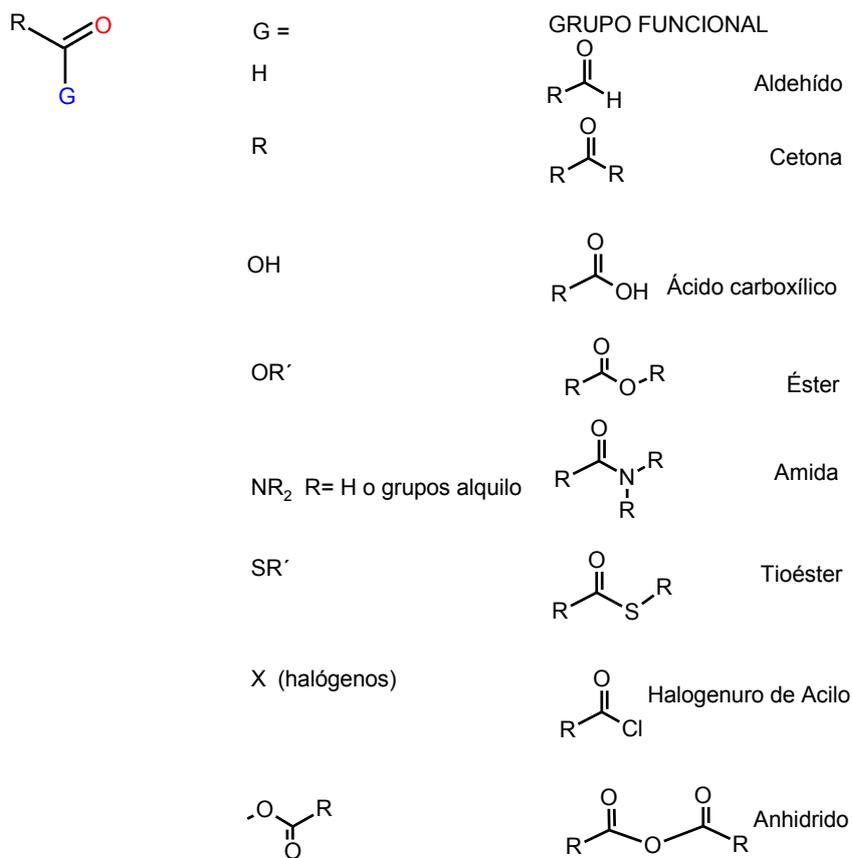


Fig. 5. Compuestos carbonílicos

En este Capítulo se estudiarán los **ácidos carboxílicos** y sus derivados de interés biológico: **ésteres, tioésteres y amidas**, así como los **ésteres del ácido fosfórico**.

Sección 2. Comportamiento químico de ácidos carboxílicos y derivados.

Mecanismo de reacción de sustitución nucleofílica en el acilo

2.a. Comportamiento ácido-base de los ácidos carboxílicos

Los **ácidos carboxílicos** son los únicos compuestos orgánicos de interés biológico que se comportan como **ácidos de Brønsted-Lowry** a pH fisiológico. Este **comportamiento ácido** se debe a que el producto de la desprotonación (el anión **carboxilato**, que es la base conjugada del grupo funcional **carboxilo**) presenta resonancia, dando dos estructuras totalmente equivalentes. Cuando esto sucede, la carga negativa se reparte entre los dos O y así el **carboxilato** es **más estable** (su energía es menor) que el grupo **carboxilo** (Figura 6).

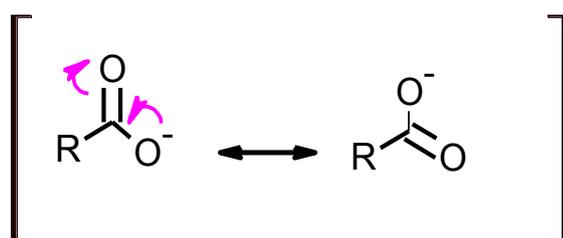


Fig. 6. Estructuras de resonancia del anión carboxilato

La **acidez** de los **grupos carboxilo** corresponde al rango de los **ácidos débiles** (pKa entre 4 y 5). Sin embargo, la presencia de grupos electronegativos en el C vecino al C funcional (C α) incrementa la acidez. Tal es el caso de los **aminoácidos**, en los que la presencia del grupo **α -amino** influye atrayendo los electrones del grupo carboxilo, de modo que el enlace O-H se hace más polar (Figura 7). Así, el H queda más lábil, para ser captado fácilmente por una base (por ejemplo, el agua). Esta influencia incrementa la acidez unas cien a mil veces, de modo que el valor del pKa del grupo **α -carboxilo** en los **aminoácidos** es de alrededor de 2.

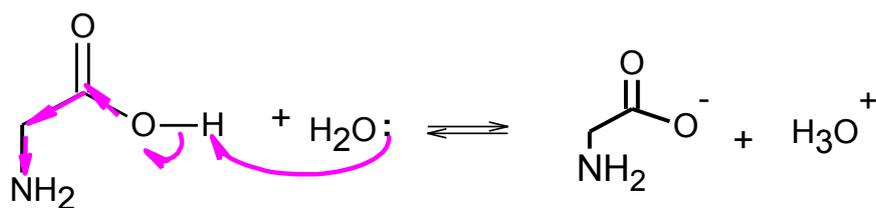


Fig. 7. Influencia del grupo α -amino en los aminoácidos

2.b. Mecanismo de sustitución nucleofílica en el acilo

Con base en las características **ácido-base de Lewis** de estos grupos funcionales, en el Capítulo 6 se pudo postular un mecanismo de reacción para estos compuestos, a partir de un **ataque nucleofílico** sobre el **C funcional**, que es un sitio **electrofílico** (Figura 8):

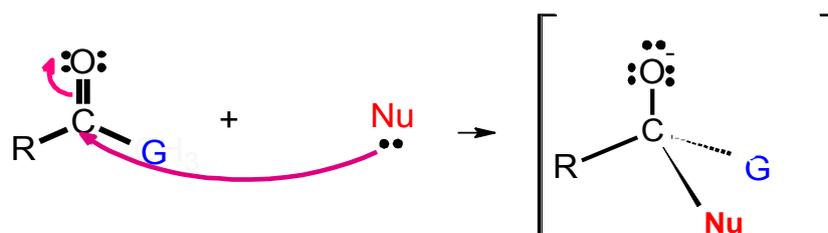


Fig. 8. Ataque nucleofílico al C carbonílico. Formación del intermediario tetraédrico

¿Cómo continúa esta reacción a partir de la formación del **intermediario tetraédrico**? Para responder, es preciso considerar qué puede ocurrir con el grupo **G**. Si el grupo **G** puede ser **desplazado** por el **nucleófilo**, deberá salir llevándose el par de electrones del enlace que lo vincula al C funcional. Se trataría, claro, de una **ruptura heterolítica**, en la que el átomo del grupo **G** directamente unido al **C** funcional quedaría cargado negativamente. En el Capítulo 6 se estudió que los **aldehídos** y **cetonas** **no** pueden perder los grupos H o R vinculados al carbonilo, pues estos grupos **no** tienen tendencia a salir llevándose el par de electrones: el enlace que los vincula al C funcional no está polarizado. Si estos grupos salieran llevándose el par de electrones del enlace, se convertirían en iones fuertemente básicos (ion **hidruro** – H^- - o grupos **alquiluro** – R^- -), con fuerte tendencia a volver a compartir sus electrones con el C funcional. Así, **aldehídos** y **cetonas** reaccionan mediante un **mecanismo de Adición Nucleofílica** (Capítulo 6).

En cambio, en el caso de los **ácidos carboxílicos** y sus **derivados (ésteres, amidas y tioésteres)**, el grupo **G** contiene un átomo electronegativo (**O**, **N**) o bien un átomo voluminoso (**S**), que pueden estabilizar la carga negativa que adquieren al llevarse el par de electrones del enlace. Además, estos grupos están vinculados al C funcional mediante **enlaces polares**, lo que favorece la **ruptura heterolítica**. Así, luego de formado el intermediario tetraédrico, se produce la **eliminación** del grupo **G** (Figura 9):

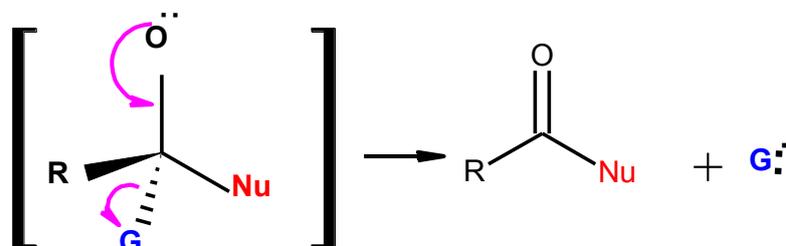


Fig. 9. Pérdida del grupo saliente

Actividad 1

- Escriba la estructura de líneas de: **i-ácido propanoico ii- propanoato de metilo iii- N,N-dimetiletanamida iv- N-etiletanamida v- propanamida vi- propanoato de S- metilo**
- Analice la polaridad del enlace entre cada grupo **G** y el C funcional.
- Considere que se elimina el grupo **G** en cada caso, mediante ruptura heterolítica. Escriba los iones que se producirán a partir del intermediario tetraédrico.

La reacción que ocurre cuando los **ácidos carboxílicos** se convierten en sus derivados o viceversa, transcurre por el mecanismo descrito en las Figuras 8 y 9. Ese mecanismo recibe el nombre de **Sustitución Nucleofílica en el Acilo**.

Actividad 2

A partir de las etapas dibujadas en las Figuras 8 y 9, explique el nombre del mecanismo de Sustitución Nucleofílica en el Acilo.

Sección 3. Reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo de interés biológico: formación e hidrólisis de ésteres

A partir de un **ácido carboxílico** puede obtenerse un **éster** mediante reacción con un **alcohol**. Esta reacción suele denominarse "**esterificación**". El mecanismo a través del cual ocurre es el mecanismo explicitado en las Figuras 8 y 9, de **Sustitución Nucleofílica en el Acilo**.

Actividad 3

- A partir de las etapas dibujadas en las Figuras 8 y 9, escriba los pasos del mecanismo de obtención de **propanoato de metilo** a partir de **ácido propanoico** y **metanol**.
- Explique cuál es el **sitio electrofílico**, cuál es el **nucleófilo**, qué compuesto actúa como **sustrato** y cuál como **reactivo**.
- Escriba la ecuación química que representa la reacción total.

Los **ésteres**, a su vez, pueden descomponerse en los compuestos que les dieron origen: **ácido carboxílico** y **alcohol**, mediante una reacción que es la inversa de la esterificación: la reacción de **hidrólisis**.

En esta reacción, el reactivo atacante es el agua. Como se trata de un **nucleófilo débil**, la reacción lleva catálisis ácida o alcalina. Si hay **catálisis ácida**, se utiliza un ácido fuerte como catalizador (por ejemplo, $\text{HCl}_{(\text{aq})}$). Éste actúa incrementando la **electrofilicidad** del C funcional del **ácido carboxílico**: al protonar el O del grupo carbonilo, fija la carga positiva sobre el C.

Actividad 4

Explique el siguiente paso de reacción mediante la teoría ácido-base de Brønsted-Lowry.

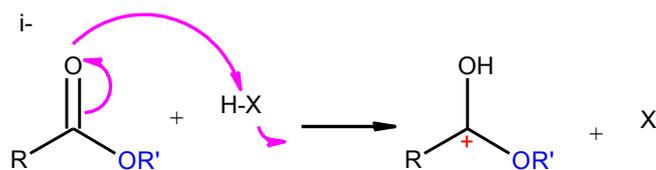


Fig. 10. Etapa inicial de la hidrólisis de ésteres : catálisis ácida

Actividad 5

Explique el siguiente paso de reacción mediante la teoría ácido-base de Lewis:

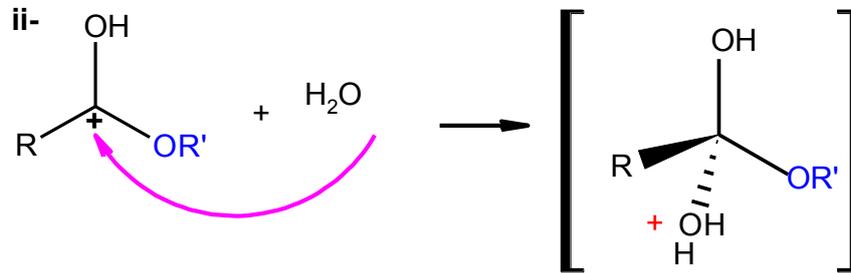


Fig. 11. Formación del intermediario tetraédrico

Actividad 6

Explique el siguiente paso de reacción:

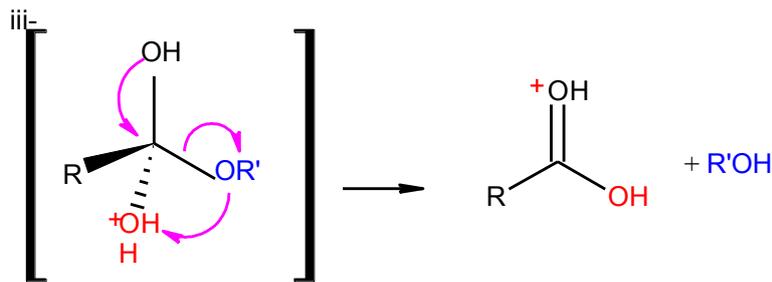


Fig. 12. Salida del grupo G

Actividad 7

Explique el siguiente paso de reacción utilizando la teoría ácido-base de Brønsted-Lowry:

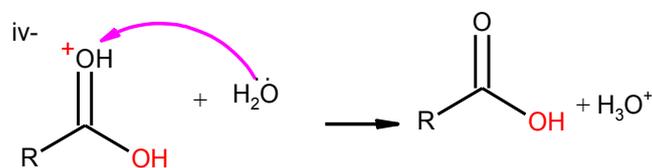


Fig. 13. Regeneración del catalizador ácido

Un catalizador **básico** actúa reemplazando el **nucleófilo débil agua**, por uno más **fuerte**: el **ion hidróxido (HO⁻)**. Si se trabaja en **medio alcalino**, se obtiene la **sal del ácido carboxílico** y el **alcohol** (Figura 14). Esa reacción se denomina **saponificación**, porque cuando se aplica sobre una grasa, se obtienen las sales de ácidos carboxílicos de cadena hidrocarbonada larga (ácidos grasos).

Estas sales son **jabones**: debido a que poseen una cadena hidrocarbonada larga, **hidrofóbica** y un grupo iónico (**carboxilato**), **hidrofílico**, se comportan como **moléculas anfifílicas** y producen emulsiones con el agua.

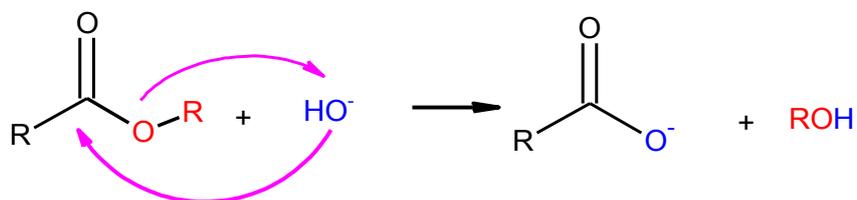


Fig. 14. Saponificación de un éster

Sección 4. Estabilidad diferencial de los derivados de ácidos carboxílicos: tioésteres, ésteres y amidas

Actividad 8

a. Vuelva a los compuestos escritos en la Actividad 1: **i—ácido propanoico ii- propanoato de metilo iii- N,N-dimetiletanamida iv- N-etiletanamida v- propanamida vi- propanoato de S-metilo**

b. Ordene en orden de **basicidad creciente**, los iones **G⁻** que se producen por ruptura del enlace entre el **C** funcional y el grupo **G**, usando los datos de pKa de sus ácidos conjugados (**H-G**) (Tabla 5 del Apéndice).

Para decidir si un derivado de ácido es estable o no frente a la hidrólisis, es necesario considerar la **facilidad relativa** con que se pierde el grupo **G**. Como se analizó en la Sección 2, el grupo **G** es expulsado en la segunda etapa del mecanismo de **Sustitución Nucleofílica en el Acilo**, mediante una **ruptura heterolítica**. **G** sale llevándose el par de electrones del enlace que lo vincula con el C funcional, y por lo tanto, sale como un anión **G⁻**.

¿De qué factores depende la salida de **G⁻**?

- ✓ **Electronegatividad del átomo que soportará la carga**: si el elemento unido al C es más electronegativo, el enlace **C-G** será **más polar**, y la **ruptura heterolítica** se verá facilitada. Así, es **más fácil** sustituir el grupo **-OH** de los **ácidos carboxílicos** y **-OR** de los **ésteres**, que el grupo **-NR₂** de las **amidas**.
- ✓ **Radio del átomo que soportará la carga**: si el anión **G⁻** puede estabilizar mejor la carga negativa, será **más estable como anión**, y su salida del sustrato estará favorecida. Los átomos más grandes pueden estabilizar mejor la carga negativa porque distribuyen la carga en un volumen mayor. Así, el grupo **-SR (tiolato)** de los **tioésteres** es **mejor grupo saliente** que el **-OR (alcóxido)** de los **ésteres** y que el grupo **-OH de los ácidos carboxílicos**.
- ✓ Posibilidad de **resonancia efectiva** entre **C** y **G**: en todos los derivados de ácido, **G** está constituido por un **heteroátomo** (átomo distinto de C), con por lo menos un par de electrones no enlazantes o libres. Estos electrones pueden desplazarse hacia el C funcional, dando estructuras de resonancia, como se observa en la Figura 15 para un éster.



Fig.15. Resonancia en el grupo éster

Como consecuencia de esta resonancia, cuando ésta es efectiva, se establece un carácter de doble enlace parcial entre todos los átomos que constituyen el grupo funcional: por ejemplo, en el caso de las amidas, **N-C-O** se encuentran en un mismo plano, enlazados entre sí por un **enlace covalente doble parcial** (Figura 16):

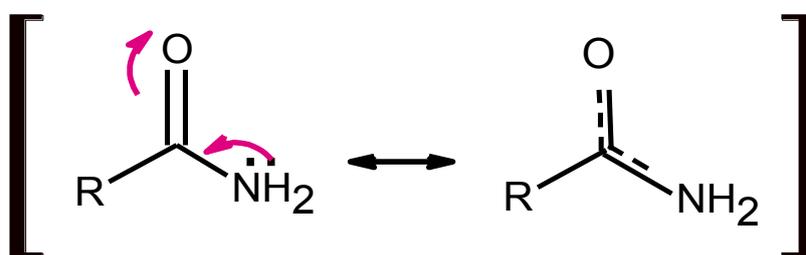


Fig. 16. Carácter de doble enlace parcial en las amidas

En resumen ¿cuál es el orden de estabilidad de los ácidos y derivados de ácido con respecto a la reacción de Sustitución Nucleofílica en el Acilo?

En el caso de las **amidas** se conjugan todos los factores como para producir una **estabilidad excepcional**: la **resonancia** dentro del grupo funcional es **efectiva**, debido a la similitud de tamaño entre C y N (los orbitales de valencia están en el mismo nivel ($n=2$), lo que permite el solapamiento de orbitales y facilita la resonancia).

Por otra parte, el N no es tan electronegativo como el O, de modo que puede compartir sus electrones con el C con mayor facilidad y esto favorece la resonancia y el carácter de doble enlace parcial del enlace C-N. Asimismo, al ser el N **menos electronegativo** que el O, el enlace C-N es **menos polar** que el enlace C-O, y la **ruptura heterolítica es más costosa energéticamente** en el caso de las **amidas** que en el caso de los **ésteres** y de los **ácidos carboxílicos**.

Si se considera el **grupo saliente posible**, éste sería $-NR_2^-$ (ion **amiduro** o **alquilamiduro**). Este ion es la base conjugada del amoníaco o de las aminas, que tienen un $pK_a=33-34$. Esto indica que el **ion amiduro** es una base fortísima (es la base conjugada de un ácido extremadamente débil). Las **bases** tienden a **compartir sus electrones**, no a llevárselos, por lo cual el **anión amiduro no es un grupo saliente bueno**.

Por último, el **anión amiduro** debe soportar la carga negativa en un átomo relativamente pequeño, por lo cual no hay posibilidad extra de dispersar la carga negativa en un átomo voluminoso.

Todos estos factores llevan a una **estabilidad extraordinaria** para las **amidas**, frente a la reacción de **Sustitución Nucleofílica en el Acilo**. Así, las **amidas** son extraordinariamente estables frente a la hidrólisis. Como dato ilustrativo, se puede tomar en cuenta que la hidrólisis ácida en laboratorio lleva unas doce horas de calentamiento a reflujo. Este hecho es la base de la **estabilidad de la**

estructura primaria de las proteínas, que, como se ha mencionado en la Sección 1, es una cadena basada en la formación de **amidas (uniones peptídicas)** entre los **aminoácidos** que se vinculan. La estabilidad de la **unión peptídica** es fundamental para la conservación de la **arquitectura tridimensional** de las **proteínas**, que determina su función. Asimismo, por su **estabilidad**, las **proteínas** no son utilizadas por los organismos como reserva energética, salvo en condiciones de desnutrición.

En el caso de los **compuestos oxigenados**, la electronegatividad más alta del O con respecto al N de las amidas **favorece la ruptura heterolítica** y **dificulta la resonancia** entre C-O. Por otra parte, tanto el anión **HO⁻** o el anión **RO⁻ (alcóxido)** que se producen al expulsarse el grupo **G** en los **ácidos carboxílicos** o en los **ésteres**, son bases moderadamente fuertes comparadas con el ion **amiduro** (son las bases conjugadas de agua -pKa=16 o de los alcoholes - pKa=16-18). Por todas esas causas, los **ácidos carboxílicos** y los **ésteres** son **menos estables** frente a la reacción de **Sustitución Nucleofílica en el Acilo**. La **esterificación de los ácidos carboxílicos** y la **hidrólisis de ésteres** ocurren con mayor facilidad que la hidrólisis de **amidas**.

Finalmente, se considerará el caso de los **tioésteres**: la diferencia más importante del grupo **-SR** de los **tioésteres** con respecto a los demás grupos **G** radica en el radio atómico del átomo de **S**, que duplica el valor de N y de O. Este elemento pertenece al período 3, por lo cual sus orbitales de valencia están en el nivel n=3. Esto **dificulta** el solapamiento de los orbitales con los del átomo de C, y la **resonancia será menos efectiva**.

Por otra parte, al ser un átomo voluminoso, el S puede **estabilizar mejor la carga negativa** que adquiere cuando el grupo **-SR** sale como anión tiolato (**SR⁻**). Este anión es la base conjugada del **tiol** (pKa=12). Comparada con las otras bases (**amiduro, hidróxido, alcóxido**), el anión **tiolato** es la **base más débil**. Así, tiene menor tendencia a ceder sus electrones al átomo de C, y la unión **C-S** será **más débil**.

Por todos estos factores, el orden de estabilidad decreciente es:

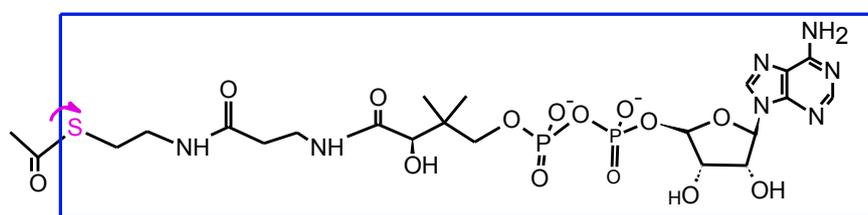
Amidas > ácidos carboxílicos y ésteres > tioésteres

Como ejemplo de la facilidad de reacción de los **tioésteres** a nivel celular, observe el siguiente Ejemplo:

Ejemplo 1

La AcetilCoenzima A (AcetilCoA) es un tioéster que actúa como un nodo metabólico, formándose y descomponiéndose reversiblemente. Un ejemplo de las reacciones en las que interviene es la reacción de transesterificación que se produce en las sinapsis nerviosas, cuando la AcetilCoA transfiere el grupo acetilo a la colina, formándose la acetilcolina.

La reacción es una Sustitución Nucleofílica en el Acilo. El tioéster actúa como sustrato, la colina es el nucleófilo atacante, que desaloja al grupo tiolato, que es un buen grupo saliente. Como resultado, la colina queda vinculada al grupo acetilo, y por eso en Bioquímica se denomina a esta reacción **transferencia de acetilo**.



Grupo Saliente: Tiolato

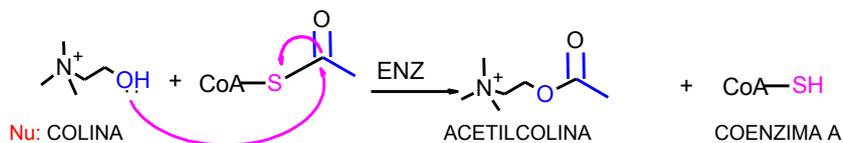


Fig. 17. Reacción de formación de acetilcolina a partir de AcetilCoA

Sección 5. Propiedades físicas de los compuestos carbonílicos

Como se ha estudiado en el Capítulo 2, la **estructura** de cada clase de compuesto orgánico determina su **geometría**, y esta, determina las posibles **interacciones no enlazantes** que pueden establecerse entre las moléculas. A su vez, las **interacciones no enlazantes** son las causantes de los diversos valores de las **propiedades físicas** medibles macroscópicamente, tales como **solubilidad, punto de ebullición y punto de fusión**. Como aplicación de lo aprendido en el Capítulo 2 a los compuestos estudiados en los Capítulos 6 y 7, realice la siguiente Actividad:

Actividad 9

a. Escriba las estructuras semidesarrolladas (cuidando la geometría del grupo funcional) de un par de moléculas de cada uno de los compuestos que figuran en la tabla siguiente:

COMPUESTO	MMr	P.EB.(°C)	P.FUS.(°C)
n-BUTANOL	74	118	-90
ÁCIDO PROPANOICO	74	141	-21
ACETATO DE METILO	74	57	-99
PROPANAMIDA	73	213	79
N.N-DIMETILFORMAMIDA	73	153	-61
2-BUTANONA	72	80	-86
BUTANAL	72	75	-99

b. Analice la polaridad de los enlaces en cada grupo funcional y las posibilidades de resonancia. Marque las cargas eléctricas en cada átomo.

c. Analice las interacciones no enlazantes entre cada par de moléculas. Clasifique los compuestos en dos grupos: los que presentan posibilidad de interacción de puente de hidrógeno entre sus moléculas y los que no.

d. Utilice el análisis efectuado en el ítem anterior para explicar los puntos de ebullición de los compuestos. Observe que todos tienen similar masa molar relativa, de modo de equiparar la influencia del número de enlaces (por lo tanto, de equiparar la influencia de las interacciones de London).

e. Indique cuáles serán líquidos y cuáles sólidos a T ambiente.

f. Dibuje posibles interacciones entre cada compuesto y moléculas de agua.

g. Analice la posible solubilidad en agua de los compuestos de la tabla.

Sección 6. Ésteres y anhídridos del ácido fosfórico

Si bien los **ésteres** y **anhídridos del ácido fosfórico** no son grupos funcionales de C, es conveniente su estudio dentro de este Capítulo, por ser parte de la estructura química de importantes biomoléculas como son los **nucleótidos** y los **ácidos nucleicos**, así como de los **fosfolípidos**.

Los **ésteres** y **anhídridos del ácido fosfórico** se incluyen en este Capítulo debido a la similitud entre el **carácter electrofílico del C funcional** de los **ácidos carboxílicos** y derivados, y el **carácter fuertemente electrofílico del P** en el ion **fosfato**. Este carácter lo convierte en

sustrato de ataque **nucleofílico** de un **alcohol**, que da origen a la formación de **ésteres del ácido fosfórico** (Figura 18).

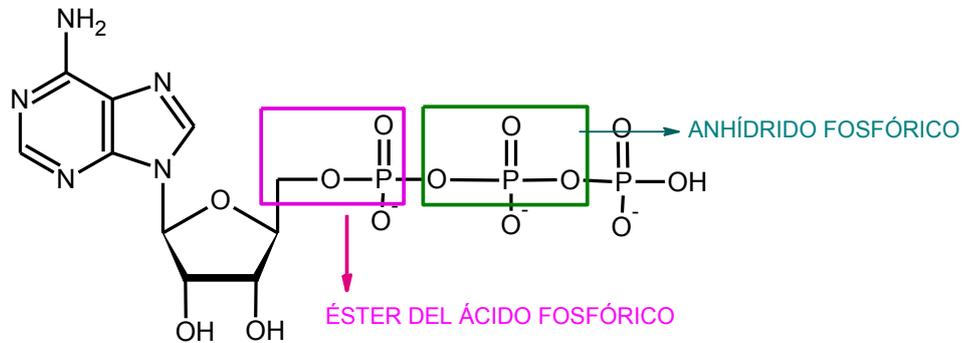


Fig. 18. Estructura química del ATP

Asimismo, un grupo **-OH** de una molécula de **ácido fosfórico** puede actuar como **nucleófilo** atacante frente al **P electrofílico** de otra, formándose un **anhídrido del ácido fosfórico** (Figuras 18 y 19).

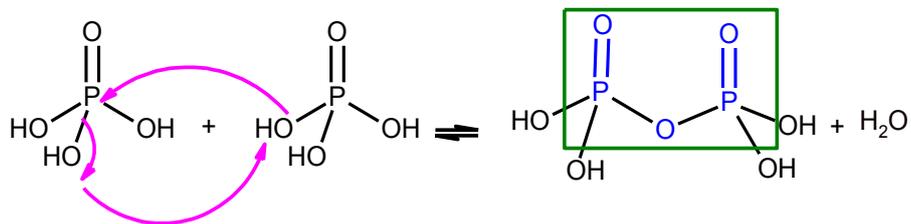


Fig. 19. Formación de anhídrido fosfórico

El **ATP (adenosintrifosfato)** es un **nucleótido** de alta importancia biológica. Actúa en el metabolismo celular como reservorio de energía. La hidrólisis del **ATP** para dar **ion fosfato** y **ADP** es una reacción fuertemente exoergónica, que libera 28 kJ.mol⁻¹. La estructura química de los **nucleótidos** se estudiará en el Capítulo 13.

Ejemplo 2

La ruptura de la unión anhídrido fosfórico en el ATP es la fuerza impulsora de muchas vías metabólicas. Ej: Biosíntesis de glucógeno: la reacción comienza con la fosforilación de la glucosa:

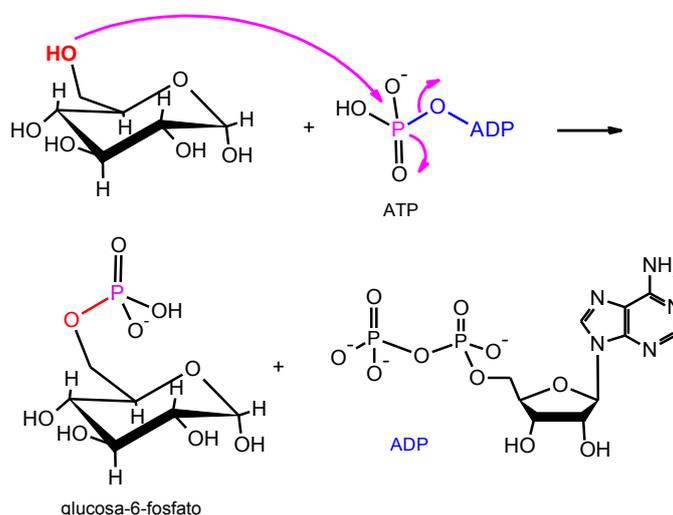


Fig. 20. Fosforilación de la D-glucosa

La reacción procede con el ATP actuando como sustrato, con el P como sitio electrofílico y la glucosa actuando como reactivo atacante. En este caso, un grupo -OH de la glucosa (en el C-6) actúa como nucleófilo. El ADP es expulsado y es un buen grupo saliente porque el fosfato es la base conjugada de un ácido fuerte (fosfórico). Una base débil es un buen grupo saliente.

Es importante destacar que a pH fisiológico, el **ácido fosfórico** no existe como tal, sino que se encuentran desprotonados dos de los grupos **OH** ($pK_{a1}=2,50$; $pK_{a2}=7,20$). El **grupo fosfato** confiere **carga negativa** a las estructuras de las biomoléculas que integra y se vincula fuertemente con las moléculas de agua mediante **punto H asistido por carga** (o interacciones **ion-dipolo**).

Bibliografía

- Ege, S. (1998). Química Orgánica. Estructura y reactividad. Tomos 1 y 2. 3° edición. Editorial Reverté, S.A.
- Fox, M. A. y Whitesell, J. K. (2000). Química Orgánica. 2° edición. Editorial Pearson Education.
- Hart, H.; Craine, L. y Hart, D.J. (1999). Química Orgánica. 9° edición. Editorial Mc. Graw-Hill.
- Mc. Murry, J. (2005). Química Orgánica. 6° edición. Editorial Thomson internacional.
- Nelson, D. y Cox, M. (2007). Lehninger: Principios de Bioquímica. 5° edición. Editorial Omega.
- Stryer, L., Berg, J. M. y Tymoczko, J. L. (2013). Bioquímica. 7° edición. Editorial Reverté, S. A.
- Wade, L.G. (2004). Química. Orgánica. 5° edición. Editorial Pearson Alhambra.

http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis

CAPÍTULO 8

Espectroscopía UV-VISIBLE

Regiones del espectro electromagnético. Interacción de las radiaciones electromagnéticas y la materia. Espectroscopía U.V-visible. Espectros de absorción molecular. Teoría del color. Relación entre color y estructura electrónica. Ley de Beer. Métodos espectrofotométricos UV-visible de medida de concentración de soluciones.

Sección 1. Introducción

La energía radiante proveniente del Sol se almacena en los organismos fotosintéticos (que poseen pigmentos tales como la clorofila y otros pigmentos asociados), actúan como moléculas captoras de la energía radiante ultravioleta y visible. Los organismos capaces de realizar esta asimilación, llamados productores primarios (plantas, algas verdes y algunas bacterias) son organismos autótrofos que convierten la energía lumínica en energía química, a través del proceso de fotosíntesis y representan la base de la cadena trófica en cualquier ambiente. La relación entre la radiación ultravioleta y visible proveniente del Sol se basa en una interacción entre la radiación (que provee la energía) y ciertos compuestos que pueden absorberla y almacenarla. Estos compuestos son denominados pigmentos fotosintéticos y presentan una estructura química determinada que permite esa absorción de energía radiante.

Por otra parte, a raíz de cambios como la presencia del **agujero de ozono** en la Antártida, la mayor carga de radiación ultravioleta determina cambios en diversos aspectos de los ecosistemas marinos (Helbling, <http://www.efpu.org.ar/>). En la provincia de Chubut existe un importante centro de investigación dedicado a la Fotobiología: la Estación de Fotobiología Playa Unión (EFPU), que realiza estudios científicos sobre los efectos de la radiación solar en diversos organismos. Como se indica en el portal de la Estación de Fotobiología de Playa Unión: *“La Fotobiología es una rama de la Biología. Sin embargo, a menudo utilizamos muchos conceptos básicos del campo de la Física, referidos principalmente a las características y tipos de radiación electromagnética, y de la química, referidos a la interacción de las estructuras químicas con las distintas radiaciones electromagnéticas.”* (Helbling, <http://www.efpu.org.ar/>).

Este Capítulo se enfoca en el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética ultravioleta-visible con los compuestos orgánicos y en la utilización de esa radiación en laboratorio, con fines de identificación de esos compuestos y su cuantificación.

Sección 2. Radiación electromagnética y espectro electromagnético

El espectro de radiación electromagnética (REM) (Figura 1), abarca una serie de radiaciones que se caracterizan por la diferente cantidad de energía que transportan y, por lo tanto, por los efectos que causan cuando interactúan con la materia.

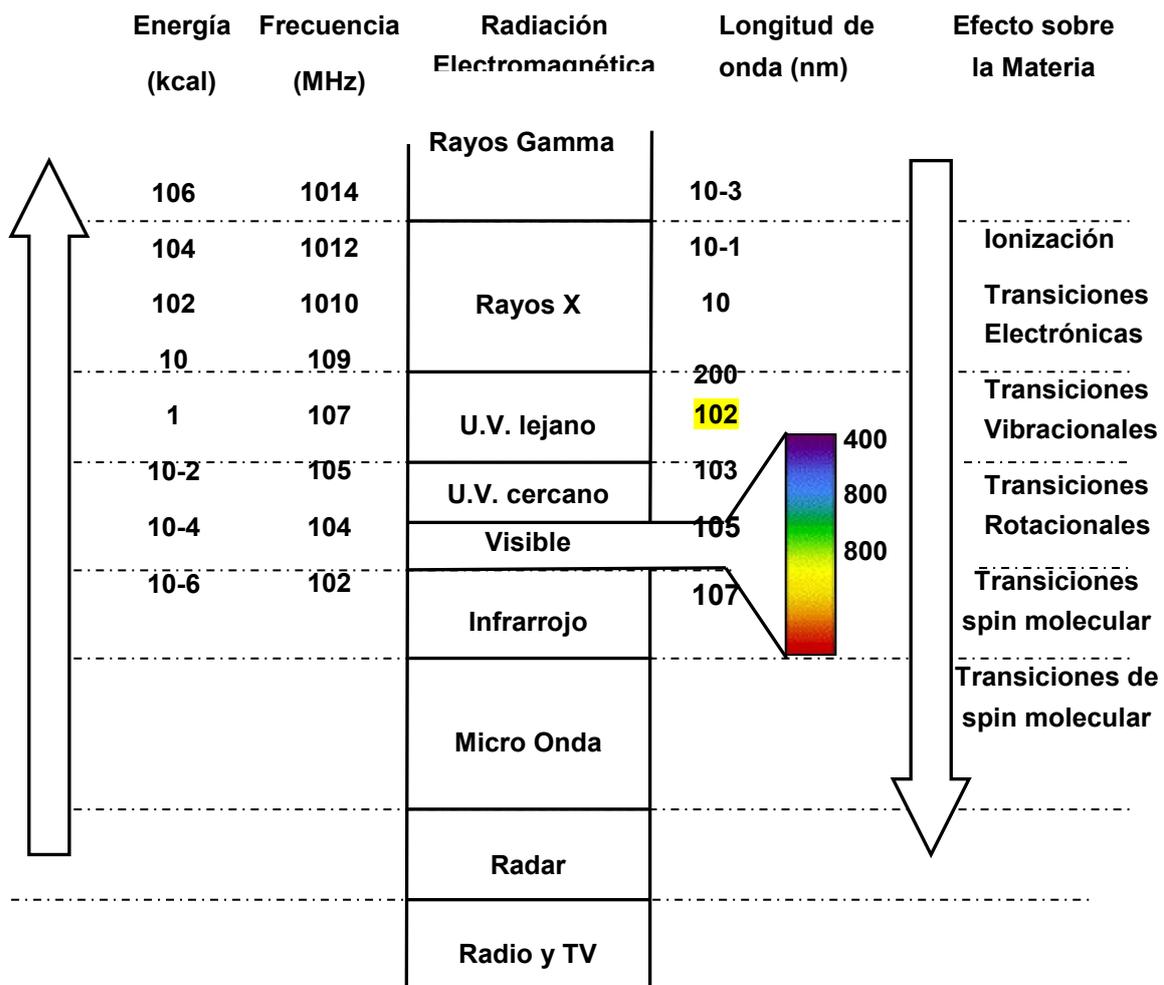
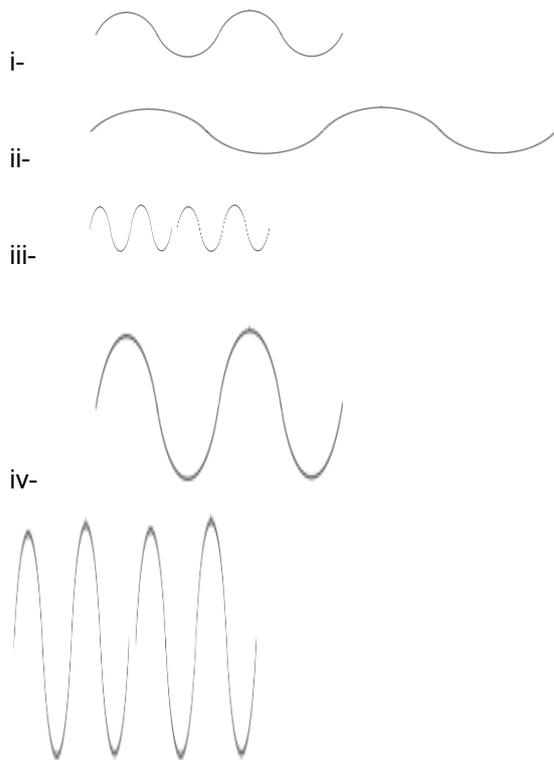


Fig.1. Espectro de radiación electromagnética

Actividad 1

Las diversas clases de REM viajan a la misma **velocidad** ($3 \cdot 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ en el vacío), pero se diferencian en sus propiedades, debido a que poseen distinta **longitud de onda** (λ) y **frecuencia** (ν) y, por lo tanto, poseen distinta **energía**. En la figura siguiente, compare las ondas de oscilación de una determinada REM (esquemas i a v) y señale aquella onda que represente:

- Mayor λ
- Menor λ
- Mayor amplitud
- Menor ν
- Mayor ν



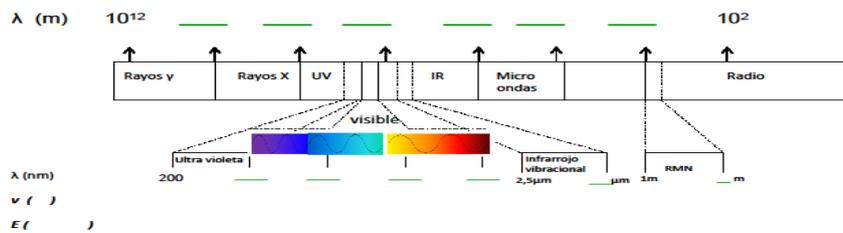
Actividad 2

Utilizando la información de la Figura 1, complete el esquema siguiente, indicando:

- Los valores aproximados de λ característicos de cada REM, en metros y en nanómetros.
- La escala de frecuencias, indicando la unidad utilizada.

c. La escala de energía, en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

d. Indique con una flecha el sentido de crecimiento de la longitud de onda, de la frecuencia y de la energía.



La radiación electromagnética (REM) es una combinación de campos eléctricos y magnéticos que oscilan (varían en el tiempo) en planos perpendiculares entre si y se propagan a través del espacio transportando energía. Si se considera a la REM comportándose como una onda, se puede representar como se observa en la Figura 2.

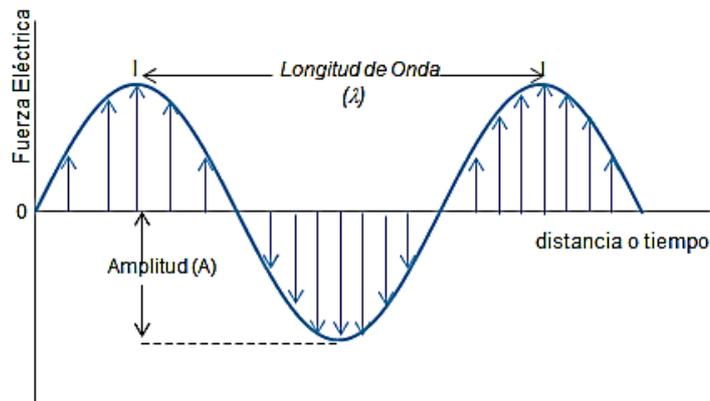


Fig. 2. Magnitudes que caracterizan una onda de REM

La onda de REM puede caracterizarse por los siguientes parámetros:

Longitud de Onda (λ): distancia entre dos picos consecutivos, donde λ es la letra griega *lambda*.

Amplitud (A): altura máxima de la onda por sobre la línea central.

Frecuencia (ν): número de veces por segundo que una cresta de la onda pasa por un punto dado, (ν es la letra griega *nu*). También puede contabilizarse el número de ondas completas por unidad de tiempo (segundo). En algún caso, en lugar de la frecuencia, se utiliza el **número de ondas**, que se simboliza como ν^{-1} .

En la Figura 2 se visualizan la **longitud de onda** y la **amplitud**. Cuando en el eje de las abscisas se representa la **longitud**, entonces, la **distancia entre picos** es la **longitud de onda** de la radiación.

Si se representa el **tiempo**, se cuenta el **número de ondas que se completan en la unidad de tiempo** (segundo) y ese parámetro será la **frecuencia**.

Debido a que la REM se traslada a una velocidad constante, a cada longitud de onda le corresponde una frecuencia dada. Cuando se habla de las ondas electromagnéticas, se hace referencia ya sea a la longitud de onda o a la frecuencia, los dos valores se interconvierten usando la expresión:

$$\lambda \cdot \nu = c \quad (\text{Ecuación 1})$$

Del espectro de REM, las siguientes radiaciones se utilizan como base de métodos espectroscópicos o de determinación estructural en química:

REM	MÉTODO EN QUE SE UTILIZA
UV-VISIBLE	Espectrofotometría UV-Visible
IR	Espectroscopía de IR
Radiación de radiofrecuencia	Espectroscopía de RMN
Rayos X	Difracción de Rayos X

Tabla 1. Usos de las REM en química

En este curso sólo se abordará el estudio de la espectrofotometría UV-visible.

Observe en la Figura 1 que el **espectro de REM** se extiende desde ondas de frecuencias muy elevadas (longitudes de onda pequeñas) hasta frecuencias muy bajas (longitudes de onda altas). Aunque se consideran divisiones arbitrarias en el mismo, el espectro es **continuo** y la radiación visible comprende sólo una pequeñísima parte de éste.

Actividad 3

Registre, utilizando la Figura 1, cuáles son los límites en longitud de onda y en frecuencia, de la REM UV y de la visible.

La noción de que cada REM contiene una cantidad cuantificable de energía se puede comprender mejor si se habla de la REM como una **corriente de fotones**, además de comportarse como una onda. Este es el comportamiento denominado **comportamiento dual de la REM** o **dualidad onda-partícula**.

De acuerdo a la IUPAC (*Iupac Gold Book*), el **fotón** es una **partícula sin carga ni masa** que transporta la energía electromagnética y es cuantificable mediante la ecuación de Planck:

$$E = h \cdot \nu \quad (\text{Ecuación 1})$$

Si se describe la REM como una corriente de fotones, la energía de **un mol** de fotones de cualquier REM se puede expresar como:

$$E = h \cdot c / \lambda \quad (\text{Ecuación 2})$$

E = energía en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ de fotones.

λ = longitud de onda en metros,

c = constante de velocidad de la REM = $3,00 \times 10^8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$

$h' = h N_A = 6,6261 \times 10^{-34} \text{ Js} \cdot 6,022 \times 10^{23} \text{ fotones mol}^{-1} = 3,99 \times 10^{-10} \text{ J}\cdot\text{s}\cdot\text{mol}^{-1}$

h = constante de Planck = $6,6261 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$

N_A = Número de Avogadro = $6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Actividad 4

Utilizando la información que necesite de la Figura 1, calcule la energía de un mol de fotones de REM Visible, de REM UV cercano y de REM UV lejano, expresadas en kJ mol^{-1} .

Dado que las REM transportan **energía**, al interactuar con la **materia** producen en ésta diversos efectos. En general, los efectos consisten en incrementar la energía de las moléculas, que pasan de un **estado fundamental** o básico, a un **estado excitado**, de mayor energía. Para cada REM, el nivel de energía molecular que es afectado, depende de la energía de la propia REM.

Actividad 5

Analizando la Figura 1, responda:

- ¿Qué efectos producirán sobre la materia las radiaciones UV y visible?
- ¿Alcanza la energía transportada por la REM UV cercana para producir una ruptura de enlaces covalentes? Responda a esta pregunta utilizando datos de la Figura 1 y de las Tablas 3 y 4 del Apéndice, para un enlace simple C-C y para un enlace C-H.

Sección 3. Métodos espectroscópicos basados en absorción de REM

Las moléculas pueden absorber energía y almacenarla en forma de energía interna.

La espectroscopía de absorción molecular se fundamenta en la capacidad que tienen las moléculas para absorber REM. Para comprender el fenómeno de absorción de energía radiante por parte de una molécula se puede comenzar señalando que la **energía interna** de una población de moléculas es la suma de su **energía electrónica** (uniones covalentes e interacciones no enlazantes), su **energía vibracional** y su **energía rotacional** (ecuación 3).

$$U = E_{\text{electrónica}} + E_{\text{vibracional}} + E_{\text{rotacional}} \quad (\text{Ecuación 3})$$

La magnitud de estas energías disminuye según: $E_{\text{electrónica}} > E_{\text{vibracional}} > E_{\text{rotacional}}$. Según cuál sea la REM utilizada, serán afectados niveles de **energía electrónica (espectroscopía UV-Visible)** o **vibracional (espectroscopía de infrarrojo)**. Como se mencionó antes, al producirse la absorción, las moléculas pasan de un estado de energía fundamental a uno superior, llamado excitado. En el caso de que la absorción se produzca en las zonas de REM IR, UV y visible, esta absorción es

reversible, y cesada la misma, las moléculas vuelven al estado fundamental, emitiendo la energía perdida en forma de calor, entre otras posibilidades. Esta **reversibilidad** del proceso hace que estos métodos sean en general, no destructivos.

Sección 4. Espectroscopía Ultravioleta – Visible

La **espectroscopía ultravioleta-visible** es de amplia aplicación en química orgánica, bioquímica, biología, biología molecular, para la determinación cualitativa y cuantitativa de biomoléculas presentes. Por ejemplo, en cultivos celulares o de bacterias, o soluciones acuosas de moléculas de interés biológico tales como ATP, ADN, proteínas, lípidos, hidratos de carbono, se utilizan métodos basados en la absorción de REM UV-visible. El equipamiento requerido es sencillo, de costo moderado, por lo que este método está ampliamente difundido. Existen técnicas estandarizadas para la determinación cuantitativa de nutrientes como lípidos (Zollner and Kirsch, 1962); proteínas (Lowry et al., 1951); carbohidratos (Dubois et al., 1956). También existen métodos estandarizados para la evaluación de la calidad de cursos de agua, por ejemplo un método para la cuantificación de ion nitrito en agua, que se utilizará como base del Laboratorio de Ley de Lambert-Beer en este curso (Strickland and Parson, 1972).

4.a. Absorción de REM UV-visible

La absorción de radiación de la región ultravioleta cercano y visible provoca transiciones electrónicas en las moléculas. Cuando se habla de absorción de REM UV-visible, las REM involucradas son las que pertenecen al rango de longitud de onda entre 200 y 800 nm: la zona del espectro UV cercano (que es el detectable por los espectrofotómetros corrientes de laboratorio de uso analítico) abarca las REM de longitud de onda de 200 a 380nm. La zona visible abarca el espectro de REM de longitud de onda entre 380 a 780nm. Generalmente, se habla de 400 a 800 nm para denotar el espectro visible.

Como se vio en el Capítulo 1, cuando se forma un enlace covalente, se generan **orbitales moleculares**. Los enlaces simples están formados por orbitales moleculares de menor energía, denominados σ (los electrones se ubican en la zona internuclear entre los átomos que se unen).

Cuando dos átomos comparten más de un par de electrones, éstos se ubican en orbitales π , que se disponen por encima y por debajo del sistema trigonal planar (en el caso de formarse enlaces dobles) y rodeando al orbital σ , cuando se trata de enlaces triples (véase Capítulo 1). Cuando en la molécula existen átomos con pares de electrones libres (oxígeno, azufre, nitrógeno, halógenos) esos electrones ocupan orbitales **no enlazantes**: n . Cada **orbital molecular de enlace**, por cuestiones de mecánica cuántica, tiene asociado un **orbital molecular de antienlace** de mayor energía. Estos **orbitales de antienlace están vacíos, desocupados, es decir, no alojan electrones**, si cada molécula está en su estado de energía más bajo (estado fundamental). La Figura 3 muestra un esquema de los niveles electrónicos de energía molecular.

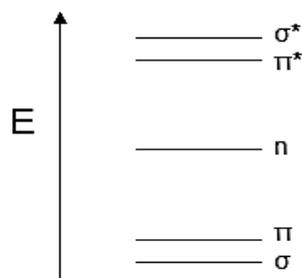


Fig. 3. Niveles de energía electrónica

Cuando cada molécula interactúa con REM UV o visible, sus electrones de valencia absorben esa energía y se promueven a un orbital molecular de antienlace. Como la energía de un orbital molecular de antienlace es mayor que la de uno no enlazante (**n**) o de un orbital de enlace, cada molécula que sufrió la **absorción de energía UV-visible**, pasó a un **estado de energía más alta (estado excitado)**. Las transiciones electrónicas se producen desde los orbitales enlazantes y no enlazantes hacia los antienlazantes

Actividad 6

Complete el **diagrama de energía** de la Figura 3, dibujando las flechas que representen las posibles transiciones electrónicas que podría experimentar un electrón que en el estado fundamental se encuentre en:

- el nivel σ
- el nivel π
- el nivel n

Teniendo en cuenta las ecuaciones 1 y 2, la **energía absorbida** en una transición electrónica se puede expresar como:

$$\Delta E = hc/\lambda = h\nu \text{ (Ecuación 4)}$$

Como puede observar en la ecuación 4, la **energía absorbida** depende de la diferencia de energía entre el estado fundamental y el excitado.

Actividad 7

a. Analizando las transiciones electrónicas dibujadas en la Actividad 6, **ordene** dichas transiciones según su magnitud de energía (orden creciente).

b. No todas las transiciones posibles, se llegan a experimentar. La transición más probable es generalmente la que ocurre cuando un electrón que pertenece al **orbital molecular ocupado de mayor energía** es promovido al **orbital molecular de antienlace (desocupado) de menor energía**. Identifique esa transición entre las flechas dibujadas anteriormente y representéla con color o trazo más grueso.

En un experimento de **absorción molecular**, se hace incidir radiación UV-visible sobre la muestra, según se observa esquemáticamente en la Figura 4.

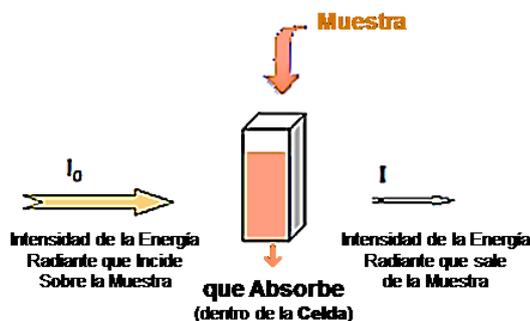


Fig. 4. Interacción de la REM UV-VIS con la materia

4.b. Espectro de absorción molecular. Barrido espectral

Las REM de los rangos UV cercano y visible son útiles en el laboratorio para realizar la determinación del espectro de absorción molecular y de la concentración de solutos capaces de interactuar con la REM incidente.

A continuación se analizará la interacción de la REM UV-visible con la materia y en una sección posterior, el uso de la REM UV-visible para la determinación cuantitativa de solutos.

Cada compuesto presenta posibilidades únicas de **absorción** de REM UV-visible, porque su estructura química es única. Cuando incide REM UV-visible sobre una **solución** que contiene un compuesto capaz de producir **absorción** de REM, se produce una transición de electrones en el compuesto absorbente, como se describió más arriba. Por esta absorción, la REM que emerge de la solución tiene **menor energía** que la REM incidente. Por lo tanto, se puede registrar la **absorción** de REM UV-visible en función de las distintas radiaciones que abarca ese rango del espectro electromagnético. En **espectroscopía UV-visible**, se utiliza la **longitud de onda** como parámetro para caracterizar cada radiación. Así, se puede relacionar la **intensidad de la absorción** producida con la **longitud de onda** de cada radiación que se ha hecho incidir sobre la solución.

Este registro se denomina **espectro de absorción**, es una característica física de cada compuesto y se representa en la Figura 5.

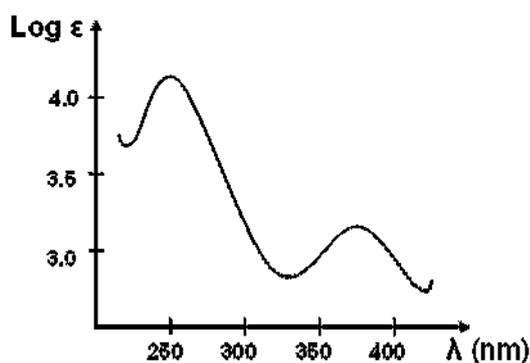


Fig. 5. Espectro de absorción

La técnica de obtención de un espectro de absorción suele denominarse **barrido espectral**. Esta técnica con frecuencia se utiliza, entre otras, con fines de identificación de un compuesto o grupo de compuestos, como se observa en el Ejemplo 1.

Ejemplo 1

En el estudio de pigmentos del alga invasora *Undaria pinnatifida* en Golfo Nuevo (Vera Piombo et al., 2015) se aislaron mediante técnicas cromatográficas, pigmentos de baja polaridad y pigmentos de mayor polaridad. Ambas familias de pigmentos pudieron identificarse como pigmentos carotenoides de tipo fucoxantina y como clorofilas, respectivamente, mediante la realización de la técnica de barrido espectral a las distintas fracciones de soluciones de pigmentos obtenidas por cromatografía, como se observa en la figura siguiente:

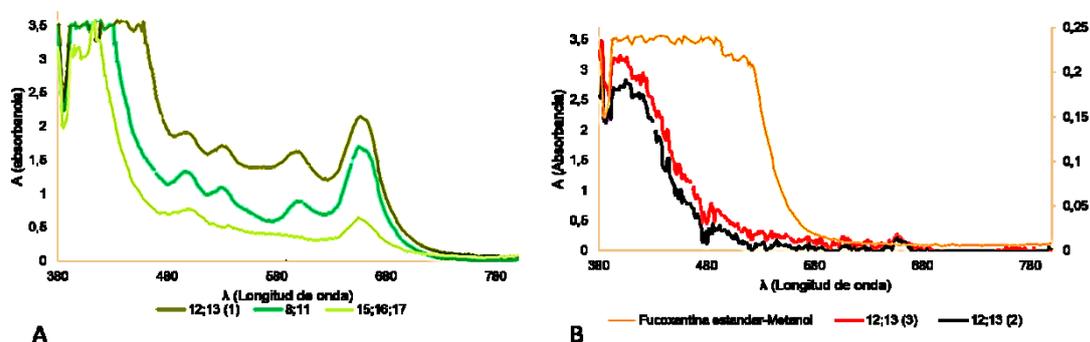


Fig.6. a. Espectro de absorción de clorofilas b. Espectro de absorción de carotenos

En un **espectro de absorción** se observan **máximos (picos)** de absorción. Se reporta en la literatura como característica de cada compuesto, cada **longitud de onda a la cual se produce un pico de absorción**, y la **intensidad de ese pico**, así como el solvente en el cual se ha disuelto la muestra. Especialmente, la **longitud de onda a la cual se produce la máxima absorción**, se denomina $\lambda_{\text{máx}}$ (lambda **máxima**), y se informa, junto con la intensidad de la absorción. Por ejemplo, en la figura A del Ejemplo 1, se observa un pico de absorción aproximadamente a 670nm para las clorofilas, y el $\lambda_{\text{máx}}$ aproximadamente a 430nm.

La variable que mide la intensidad de la absorción se denomina **absorbancia (A)**. Cuando se quiere independizar el valor de la intensidad de radiación absorbida de la concentración del compuesto absorbente, se utiliza la **absortividad**. Esta variable puede expresarse en términos molares como **absortividad molar** que es la intensidad de la energía absorbida por mol de compuesto (ϵ) o específicos: absortividad específica es la intensidad de la energía absorbida por gramo de compuesto ($a\lambda$). Es frecuente utilizar el logaritmo de la absortividad molar para tabular las intensidades de absorción (**log ϵ**).

Actividad 8

Observe la Figura 5 e indique **la longitud de onda** y **la intensidad** de cada pico de absorción. Indique cuál es la $\lambda_{\text{máx}}$.

La **longitud de onda máxima** de absorción depende de la presencia de determinados grupos funcionales. Se llama **cromóforo** a la **porción insaturada de la molécula responsable de la absorción de REM UV-visible**, por ejemplo, un doble enlace de un alqueno (C=C), un doble enlace de un carbonilo (C=O). Se visualizan los principales grupos cromóforos y sus $\lambda_{\text{máx}}$ en la Tabla 2. La columna de valores **log ϵ** denota medidas de la intensidad de la absorción en cada máximo.

Clase	Transición	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	log ϵ
R—OH	$n \rightarrow \sigma^*$	180	2,5
R—O—R	$n \rightarrow \sigma^*$	180	3,5
R—NH ₂	$n \rightarrow \sigma^*$	190	3,5
R—SH	$n \rightarrow \sigma^*$	210	3,0
R ₂ C=CR ₂	$\pi \rightarrow \pi^*$	175	3,0
R—C≡C—R	$\pi \rightarrow \pi^*$	170	3,0
R—C≡N	$n \rightarrow \pi^*$	160	< 1,0
R—N=N—R	$n \rightarrow \pi^*$	340	< 1,0
R—NO ₂	$n \rightarrow \pi^*$	271	< 1,0
R—CHO	$\pi \rightarrow \pi^*$	190	2,0
	$n \rightarrow \pi^*$	290	1,0
R ₂ —CO	$\pi \rightarrow \pi^*$	180	3,0
	$n \rightarrow \pi^*$	280	1,5
RCOOH	$n \rightarrow \pi^*$	205	1,5
RCOOR'	$n \rightarrow \pi^*$	205	1,5
RCONH ₂	$n \rightarrow \pi^*$	210	1,5

Tabla 2. Absorciones típicas de grupos funcionales simples aislados

La presencia de **grupos cromóforos** aislados no garantiza la absorción en el UV cercano o en el visible, rangos de REM con las que se trabaja en los instrumentos estándar. Compuestos que contienen **grupos cromóforos π aislados**, absorben en el **ultravioleta lejano**, sin tener absorción en el ultravioleta cercano (por ejemplo: etileno, acetileno, acetona). Así, existen compuestos que, aún teniendo electrones π , son **transparentes** en la región del UV cercano y visible.

Existen otros grupos de átomos que por sí solos no absorben radiación pero hacen que se modifiquen algunas de las características de absorción de los grupos cromóforos. Estos grupos se denominan **auxocromos** y se definen como **el grupo saturado de la molécula que, cuando se encuentra unido a un cromóforo, altera tanto la longitud de onda como la intensidad del máximo de absorción**. Por ejemplo, el grupo hidroxilo de un alcohol (-OH), el grupo amino (-NH₂) o el halógeno Cl.

Un **grupo auxocromo** puede producir distintos efectos:

Efecto batocrómico: desplazamiento de la longitud de onda a la que se produce la absorción, a una mayor λ (**desplazamiento al rojo**).

Efecto hiperacrómico: Aumento de la intensidad de absorción.

Como ejemplo se muestra, en la Tabla 3, la comparación de las absorciones que presentan el **benceno** y la **anilina**. Se puede ver que el **grupo auxocromo amino (-NH₂)** produce un aumento en la intensidad de la absorción para ambos picos (**efecto hiperacrómico**) y por otra parte también origina un desplazamiento de los picos hacia mayores longitudes de onda: **efecto batocrómico**.

Compuesto	λ máxima (nm)	ϵ
Benceno	203,5	7400
	254,0	204
Anilina	230,0	8600
	280,0	1430

Tabla 3. Comparación de absorción de benceno y anilina

A continuación se analizarán los diversos grupos funcionales orgánicos y su capacidad de absorción en el UV-visible.

Hidrocarburos saturados (alcanos): estos compuestos solo contienen enlaces simples, es decir, orbitales moleculares del tipo sigma (σ) y son muy estables. La energía requerida para ser absorbida por los electrones en estos enlaces para lograr una transición $\sigma - \sigma^*$ es del orden de 774,04 kJ.mol⁻¹. Este valor de energía lo provee una REM de longitud de onda de aproximadamente 150 nm, que pertenece a la región del ultravioleta lejano. Por este motivo se dice que los **hidrocarburos saturados son transparentes en la región del ultravioleta cercano y el visible**. Por ejemplo, en el caso del etano la transición $\sigma \rightarrow \sigma^*$ se da a 135 nm (869,02 kJ.mol⁻¹).

Alquenos (enlaces dobles) y alquinos (enlaces triples) con una o más insaturaciones aisladas: estos compuestos, además de presentar enlaces simples (orbitales moleculares σ), presentan orbitales moleculares π , por lo que podrán presentar transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. Los electrones ubicados en orbitales π tienen mayor energía que los de orbitales σ , y así, la transición hacia los orbitales de antienlace requiere menos energía. Por ejemplo, la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del etileno requiere absorción de luz a 171 nm ($686,18 \text{ kJ mol}^{-1}$). De todos modos, esa REM pertenece al UV lejano y queda fuera del alcance de la mayoría de los espectrofotómetros de laboratorio.

Alquenos con dobles enlaces conjugados: se denomina sistema de dobles enlaces conjugados o **sistema conjugado π** a un sistema de dobles enlaces separados entre sí por un enlace simple (como ejemplo, observe la estructura **a.** en la Actividad 9). El salto de energía que deben dar los electrones pertenecientes al sistema conjugado π para llegar a orbitales π^* (de antienlace), es menor que el salto de energía necesario para la transición $\sigma \rightarrow \sigma^*$ y que la de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en alquenos y alquinos.

Por lo tanto, las transiciones electrónicas para sistemas conjugados π , requieren radiaciones de menor energía, es decir, de mayor longitud de onda que en el caso de enlaces dobles aislados. Cuanto mayor sea el número de enlaces dobles conjugados, la **λ máxima** se desplazará hacia **mayores longitudes de onda**, es decir, hacia **menores** valores de energía de la radiación absorbida (**efecto batocrómico**). Si el sistema de dobles enlaces presentes no es conjugado, cada doble enlace actúa absorbiendo como un enlace simple.

Aromáticos: con los aromáticos **policíclicos** sucede algo similar a lo explicado para alquenos conjugados. La conjugación desplaza las absorciones a zonas del espectro de **menor energía (mayor λ)** que pueden registrarse con un espectrofotómetro común.

Compuestos con heteroátomos con pares de electrones no compartidos (O, N, S, halógenos), se analizarán algunos grupos funcionales de los que estos átomos forman parte:

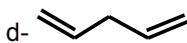
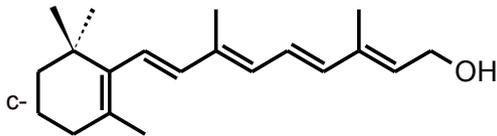
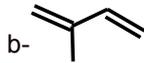
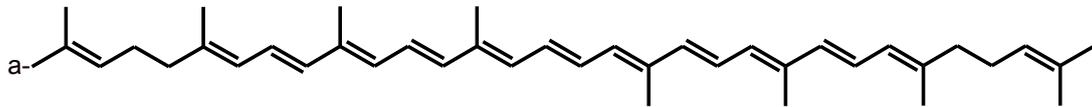
Aldehídos y cetonas: en estos compuestos las absorciones más fuertes en el espectro ultravioleta son debidas a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$. Al igual que en los alquenos, estas absorciones son observables sólo si el doble enlace carbonílico está conjugado con otro doble enlace. En dichos espectros también se observa una banda adicional de absorciones debida a la transición $n \rightarrow \pi^*$ producida por el salto de electrones **n** del O a un orbital antienlazante π^* . Como la transición $n \rightarrow \pi^*$ requiere menor energía que una transición $\pi \rightarrow \pi^*$, la frecuencia de absorción es menor (mayor longitud de onda, aproximadamente entre 280 y 300 nm). A pesar que las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ entran dentro del espectro UV-Visible la **intensidad de su absorción** es muy baja.

Ácidos carboxílicos: estos ácidos saturados presentan una transición débil $\pi \rightarrow \pi^*$ que absorbe entre 200 y 215 nm, con una intensidad de absorción ($30 < \epsilon < 100$) tan pequeña que con frecuencia pasa desapercibida.

Alcoholes y éteres: la transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$ de los electrones no enlazantes del oxígeno en alcoholes y éteres absorbe a longitud de onda menor que 180 nm, por lo que se pueden usar como solventes para estudios espectroscópicos.

Actividad 9

Complete la tabla siguiente, asignando los valores de $\lambda_{\text{máxima}}$ a cada compuesto.



COMPUESTO	$\lambda_{\text{máxima}}$ (nm)
	170 (en hexano)
	214 (en hexano)
	325 (en etanol)
	471 (en hexano)

4.c. El color de los compuestos

Dentro del espectro electromagnético, la radiación designada como **ultravioleta cercana** abarca aproximadamente las longitudes de onda entre **200 nm** y **380 nm**, y la que se designa como radiación **visible** comprende las longitudes de onda entre **380 nm** y **780 nm**, según puede observar en la Figura 1.

Aunque el ser humano perciba la luz solar o de una lámpara de luz blanca como uniforme y homogénea en color, en realidad, la luz blanca está compuesta por radiaciones de un amplio rango de longitudes de onda pertenecientes a diferentes porciones del espectro que van desde el ultravioleta (UV), visible (VIS) al infrarrojo (IR).

Cuando se observa una luz emitida por una **fuentes**, como puede ser una lámpara, lo que ve es el color correspondiente a la longitud de onda de la **REM emitida por la fuente**. Así, por ejemplo, si la lámpara emite en la zona de baja energía del espectro visible (longitud de onda más larga, límite con el IR), el ojo humano percibirá **luz roja**.

¿Cómo se genera el color de los objetos? ¿Es siempre el mismo?

El color de lo que el ser humano percibe depende de la fuente de luz, es decir, de la iluminación. A fines del S. XIX surgió en Francia un movimiento pictórico que comenzó a interpretar la relación entre la iluminación y los objetos que se pintaban, llamado Impresionismo. En la Figura 7 se observa el

mismo objeto (Catedral de Rouen, Francia), pintado por el pintor impresionista Claude Monet a distintas horas del día, es decir, sujeto a distinta iluminación.



Fig. 7. Monet. Catedral de Chartres

Fuente: http://www.everypainterpaintshimself.com/article/monets_rouen_cathedral_1892-4

Si un objeto es **opaco** (no transparente) e incide sobre él luz blanca, parte de esa radiación electromagnética es **absorbida** y el resto es **reflejada**. El ojo humano capta la **radiación reflejada**. Si un objeto es **transparente** y **coloreado**, e incide sobre él la luz blanca, parte de la radiación es **absorbida**, y parte es **trasmitida**. El ojo humano capta la **radiación transmitida**. Los colores de la **radiación absorbida** y el de la **radiación transmitida** (observada) son **complementarios**, como se observa en la Tabla 4.

Color de radiación electromagnética absorbida	Longitud de onda de la radiación electromagnética absorbida (nm)	Color observado
Violeta	400	Amarillo
Azul	450	Naranja
Azul-Verde	500	Rojo
Amarillo-Verde	530	Rojo-Violeta
Amarillo	550	Violeta
Naranja-Rojo	600	Azul-Verde
Rojo	700	Verde

Tabla 4. Relación entre el color de la radiación electromagnética absorbida y el color observado

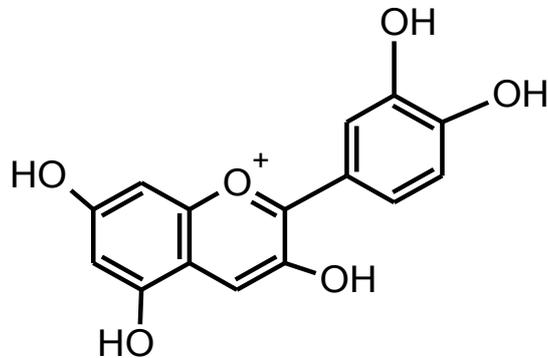
Actividad 10

Los pigmentos vegetales tienen importancia en la absorción de REM ya que permiten captar la energía radiante proveniente del sol.

- Una solución metanólica de **clorofila** es de **color verde**. Indique cuál será el valor aproximado de la longitud de onda de la REM absorbida por la solución.
- Una solución acuosa de **antocianinas** absorbe REM de longitud de onda 540 nm. ¿cuál será el color de la solución? ¿Cuál será el color de la radiación absorbida?

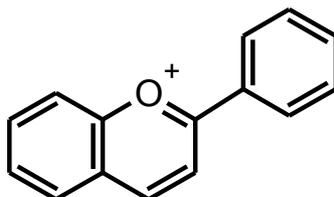
4.d. Problemas de aplicación

1. La **cianidina**, pigmento de algunas flores, presenta la siguiente estructura:



Su espectro de absorción, en ácido clorhídrico etanólico, presenta un pico de absorción a **277 nm** y otro a **535 nm**. La intensidad de este pico de absorción es el doble de la del primer pico.

- Dibuje cualitativamente el espectro.
 - Dibuje el mismo espectro considerando que se obtiene con una solución de la misma sustancia pero diluida a la mitad. ¿La absorbancia de los picos máximos en este caso, es necesariamente, la mitad de altura que la representada en el inciso **a**?
 - Indique el color del pigmento y justifique.
 - Analice las clases de orbitales presentes y señale qué transiciones electrónicas explican las absorciones.
2. El pigmento del ejercicio anterior pertenece a la familia de las antocianidinas. Éstas son hidroxiderivados de las sales de flavilio:



Cuando se unen a moléculas de azúcares, constituyen las antocianinas, muy difundidas como pigmentos vegetales. En cuanto a sus propiedades espectroscópicas, las antocianidinas presentan las siguientes características (Pomilio, 1971) en solución **ácida**, los datos espectrales son los del ejercicio anterior: en solución **alcalina**, presentan color azul.

2. a. Indique cuál será el $\lambda_{\text{máx}}$ en ese medio, y justifique basándose en la estructura de la cianidina. (Señale cromóforo/s, auxocromo/s).

2. b. Dibuje el espectro del pigmento en solución alcalina, en el mismo sistema de ejes del dibujo anterior y compárelos.

3. En un mismo eje de coordenadas, dibuje los espectros de absorción de los siguientes aminoácidos, según:

Sustancia	λ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Log ϵ
Triptofano	278	5600	
	287	4500	
Tirosina	275	1400	
Fenilalanina	258	200	

3. a. $\epsilon_{(\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1})}$ en función de $\lambda_{(\text{nm})}$

3. b. log ϵ en función de $\lambda_{(\text{nm})}$

3. c. Explique que magnitud es más conveniente usar en el eje de ordenadas y cuáles serán las unidades en que se expresen.

3. d. ¿Se puede usar la absorbancia A, como eje de ordenadas? Justifique su respuesta y en caso de ser afirmativo indique las unidades en que se expresa.

3. e. Estas sustancias ¿serán compuestos coloreados? Justifique.

3. f. ¿En qué rangos de longitud de onda (en nm) se trabaja con radiación UV y visible?

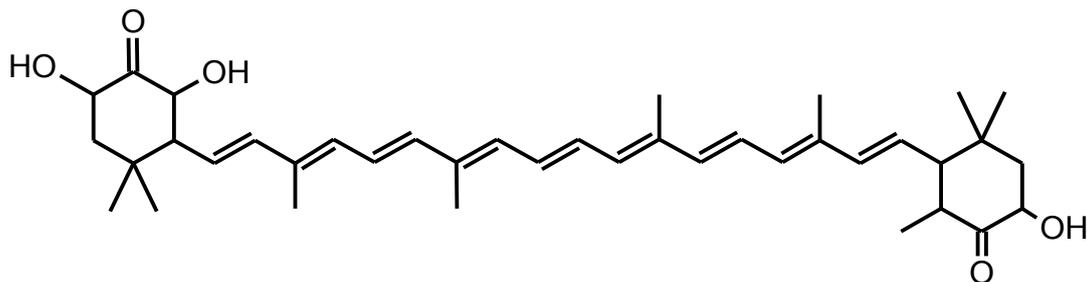
4. La Figura 6 presenta los espectros de absorción de pigmentos vegetales, como **A vs λ** .

4. a. Justifique los colores de los compuestos en base a las absorciones que se observan en el espectro.

4. b. Extraiga del gráfico los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ y de **A** de **carotenos** y de las **clorofila a y b** y compárelos con los datos experimentales obtenidos por usted en el laboratorio.

4. c. Estos colorantes ¿poseen grupos cromóforos? en tal caso, ¿qué efecto producen?

5. Considere la estructura de la **astaxantina (3,3'-dihidroxi-4,4'-diceto- β -caroteno)** pigmento mayoritario en equinodermos.



5. a. Señale el o los cromóforos y el o los auxocromos.

5. b. El compuesto es un pigmento rojo. Explique en qué zona del espectro se produce la absorción y justifique sobre la base de la estructura de orbitales que presenta.

Sección 5. Instrumental utilizado en espectroscopía Ultravioleta – Visible

Para la observación experimental de las absorciones de la REM UV-visible por parte de las moléculas de una muestra de interés se utiliza un **espectrofotómetro**. Las partes esenciales de un espectrofotómetro se observan en la Figura 8:

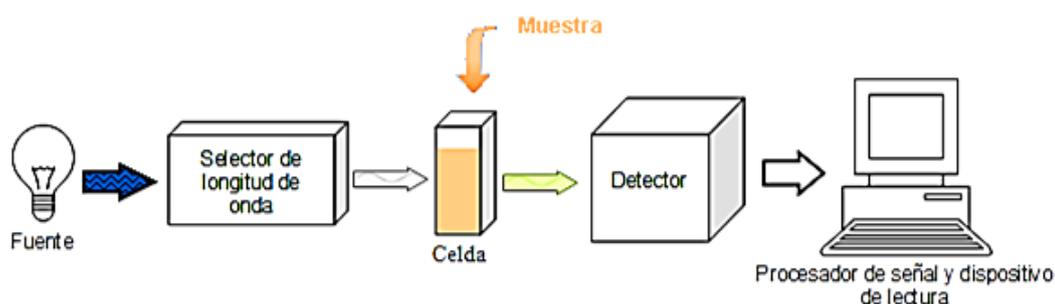


Fig.8. Diagrama de los componentes de un instrumento de espectroscopía de absorción

Fuente de radiación: consiste en una lámpara, que debe emitir REM UV y/o visible.

Para trabajar en la región del espectro **visible**, la **fuentes** es una lámpara de tungsteno. Para la zona del ultravioleta se necesitan lámparas de hidrógeno o deuterio. También existen equipos provistos con lámpara de xenón que emiten tanto en el visible como en el ultravioleta.

Selector de longitud de onda de trabajo (λ): consiste en un **sistema óptico** para seleccionar la λ de interés. El dispositivo puede estar constituido por filtros, prismas o redes de difracción.

En el caso de los **espectrofotómetros**, la longitud de onda se selecciona mediante un monocromador de red de difracción que permite:

- ✓ variar las longitudes de onda de forma continua y en un amplio rango para hacer un **barrido** del espectro (**barrido espectral**) o bien
- ✓ aislar, solamente, una porción deseada del espectro (seleccionar valor de λ determinado)

Celda o cubeta: la muestra en estudio, previamente disuelta en un solvente adecuado, se coloca en una celda cuyo material debe ser transparente al rango de λ donde se trabaja; así si se opera en la

región del visible, las celdas son de vidrio o plásticas y en la región del espectro ultravioleta la celda de lectura requerida será de cuarzo o sílice fundida porque el vidrio no transmite la radiación UV.

Detector de radiación: son dispositivos (células fotovoltaicas, fototubos, tubos fotomultiplicadores o diodos de silicio (ej: espectrofotómetro del laboratorio) que permiten amplificar y convertir señales ópticas (energía radiante que no es absorbida por la muestra) en energía eléctrica.

Dispositivo de lectura: las señales eléctricas provenientes del detector de radiación, que atravesaron la muestra, son amplificadas y presentadas en una pantalla del equipo, mediante sistemas de indicación digital o en la pantalla de una computadora, pudiendo ofrecer también una salida impresa, en la mayoría de los casos.

Sección 6. Parte cuantitativa. Ley de Lambert-Beer

6.a. Ley de Lambert-Beer

Observe la Figura 8. Recuerde que parte de la energía transportada por la REM es retenida por la muestra (**absorción**). Una manera de cuantificar la absorción es medir la intensidad de la **REM incidente** y de la **REM emergente**, es decir, la intensidad de la REM antes y después de pasar por la celda que contiene la solución de la muestra.

Para ello, se define la **transmitancia (T)**, como la relación entre la intensidad de la energía radiante que incide en la muestra (I_0) y la intensidad de la energía radiante que emerge de la muestra (I). Esta relación se expresa como porcentaje, mediante la Ecuación 5.

$$T = (I/I_0) \cdot 100 \quad \text{(Ecuación 5)}$$

Actividad 11

- ¿Qué valor toma T si la solución colocada en la celda es transparente a la REM utilizada como radiación incidente? Por ejemplo, cuando se utiliza agua o alcoholes, para el rango visible.
- ¿Qué valor toma T si la solución colocada en la celda es opaca? Esto sucede cuando se trabaja con soluciones demasiado concentradas, que pueden ser oscuras.
- ¿Entre qué valores se encontrará T cuando se trabaja con una solución de una muestra que absorbe REM incidente?

La relación entre la **transmitancia** y la **concentración** de soluto de la solución responsable de la absorción no es lineal, por lo que, para trabajar con una magnitud lineal, se define la **Absorbancia** como:

$$A = \log(1/T) \quad \text{(Ecuación 6)}$$

La **absorbancia (A)** es un concepto relacionado directamente con la muestra pues indica la cantidad de **radiación electromagnética absorbida** por la misma.

La **ley de Lambert – Beer relaciona** la Absorbancia (**A**), el espesor de la celda o cubeta que contiene la muestra y la concentración de las especies absorbentes, según la ecuación 7:

$$A = abC \quad \text{(Ecuación 7)}$$

A = absorbancia

C = concentración del soluto

b = longitud de la trayectoria de la radiación a través de la muestra: **paso óptico**

La constante de proporcionalidad **a** se llama **absortividad** y su magnitud depende de las unidades empleadas para **b** y **C**. Si **C** se expresa en moles.L⁻¹ (M) y **b** en cm, la absortividad **a** pasa a denominarse **absortividad molar** y se representa como ϵ . En ese caso, la relación entre las variables se expresa según la Ecuación 8:

$$A = \epsilon b C \quad (\text{Ecuación 8})$$

Tanto la absorbancia (**A**) como la absortividad molar (ϵ) (o el logaritmo de ϵ) se utilizan para representar los espectros de absorción.

6.b. Problemas de aplicación de la Ley de Lambert-Beer

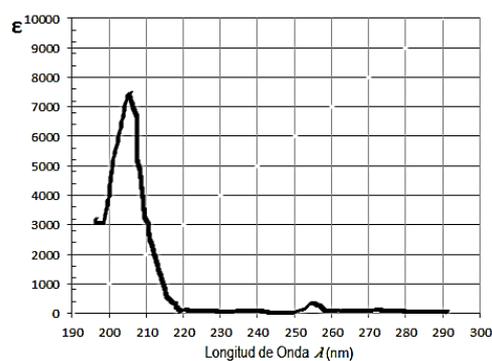
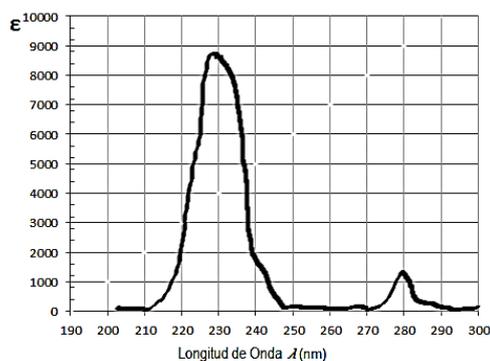
1. El valor de literatura de la absortividad molar (ϵ) del 1,3-pentadieno, medido en hexano, es de 26000 L mol⁻¹ cm⁻¹, a su máximo de absorbancia, que es de 224 nm. Se prepara una muestra y se obtiene un espectro UV, con una celda de 10 mm, encontrando que la absorbancia a 224 nm es de 0.850. ¿Cuál es la concentración de la muestra?

2. En un laboratorio se determinó el espectro de absorbancia del **benceno** y de la **anilina** pero el operador olvidó rotular los gráficos y se mezclaron.

a. Escriba la estructura de líneas de cada sustancia.

b. Identifique el espectro que correspondería a cada sustancia y justifique su elección.

c. ¿Observa efecto hiperacrómico y/o batocrómico? Justifique la respuesta.



Se desea determinar la concentración de anilina de dos muestras incógnitas. Para tal fin se adjuntan los datos para obtener la curva de calibración.

Abs. blanco: 0,015

Concentración de Anilina (mg.mL ⁻¹)	Absorbancia
0,028	0,300
0,050	0,497
0,070	0,710
0,102	1,050

d. Construya la curva de calibración en papel milimetrado.

e. Calcule la concentración de anilina en g.L⁻¹ de cada una de las muestras.

Abs. muestra nº 1 (A1): 0,650

La muestra nº 2 se preparó tomando 2,0 mL de muestra y llevándola a un volumen final de 100,0 mL. Esa solución dio una absorbancia de 0,450.

3. Se desea determinar la concentración de glucosa en una solución incógnita. La glucosa da una reacción coloreada con el reactivo de Antrona en medio de ácido sulfúrico concentrado. Se sabe que se cumple la Ley de Beer hasta una concentración de glucosa de 0,05 mg.mL⁻¹.

4. Se dispone de glucosa pura, y se desea preparar una curva de calibrado con tres estándares, cuyos datos están en la siguiente tabla, preparando 50 mL de cada estándar.

4.a. ¿Cuál de estos procedimientos es más adecuado? Justifique con cálculos.

i. Pesar la cantidad de glucosa necesaria para cada estándar, disolver y llevar a 50 mL cada uno.

ii. Preparar una solución madre pesando 100 mg de glucosa pura y llevándola a 100 mL con agua destilada. Usar luego esa solución para preparar cada estándar por dilución.

4.b. Si la muestra incógnita se preparó tomando 2 mL de muestra y llevándola a 50 mL con agua destilada, y esta solución dio una absorbancia de 0,327 unidades, calcule la concentración de la muestra original, en [mg de glucosa.mL⁻¹].

ESTÁNDAR N°	CONCENTRACIÓN (mg/mL)	ABSORBANCIA
1	0,010	0,086
2	0,020	0,174
3	0,050	0,394
4	0,075	0,930
Absorbancia del blanco: 0,030		

Bibliografía

Atkins, P.; Jones, L. (2006). Principios de la Química. Los caminos del descubrimiento. 3° edición Médica Panamericana.

Chang, R. (2010). Química. 10° edición Mc. Graw-Hill.

Christie, W. (2017). The Lipid Web. <http://www.lipidhome.co.uk>, W. (2010).

Dubois, M.; Gilles, K.A.; Hamilton, J.K.; Rebers, P.t. and Smith, F. (1956). Colorimetric method for determination of sugars and related substances. Analytical chemistry. 28(3): 350-356.

Ewing, G.W. (1978). Métodos instrumentales de análisis químicos. Mc. Graw Hill.

Hammerly; Marracino y Piagentini. (1984). Curso de Química Analítica. Librería El Ateneo Editorial.

Harbone, J.H. (1980). Phytochemical methods., A guide to modern techniques of plant analysis. Chapman and Hall – London, -New York.

Helbling, <http://www.efpu.org.ar/>

IUPAC. (2006). Compendium of Chemical Terminology, 2nd edition (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org>. created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins.

Lipid Maps. <http://www.lipidmaps.org>.

Lowry, O.H.; Rosebrough, N.J.; Farr, A.L. and Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. The Journal of Biological Chemistry. 193(1): 265-275.

Mc.Murry, J. (2005). Química Orgánica. Editorial Thomson International. 6° edición.

Morrison R. y Boyd R. (1987). Química Orgánica. Addison Wesley Iberoamericana.

Pavia, D.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. (1996). Introduction to Spectroscopy: A Guide For Students Of Organic Chemistry. Saunders Golden Sunburst Series.

Pomilio, A. (1971). Estudio de antocianinas presentes en flores de especies argentinas. Tesis Doctoral. UBA.

Stickland J.D.H. and Parsons T.R. (1972). A practical handbook of seawater analysis. Fishery Research Board of Canada. Bulletin 167 (Second Edition). 310 pp.

Stryer, L.; Berg, J. M. y Tymoczko, J. L. (2013). Bioquímica. 7° edición. Editorial Reverté, S.A.

UV-Visible. (1995). Chem Station Hewlett Packard.

Virtual Textbook of Organic Chemistry (by Prof. William Reusch). Department of Chemistry. Michigan State University. http://www.chemistry.msu.edu/Courses/Course_info.asp.

Wade, L.G. (2004). Química. Orgánica. Editorial Pearson Alhambra, 5° edición.

Zöllner, N. and Kirsch, K. (1962) Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen Lipoiden (allen bekannten Plasmalipoiden) gemeinsamen Sulfophosphovanillin-Reaktion. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 135(6): 545-561.

CAPÍTULO 9

Moléculas de importancia biológica I. Lípidos

Unidades estructurales que constituyen los lípidos: Ácidos grasos. Alcoholes de larga cadena y glicerina. Bases de larga cadena. Bases de cadena corta. Clasificación de lípidos: ácidos grasos y sus derivados. Ceras. Acilgliceroles. Glicerofosfolípidos. Gliceroglicolípidos. Esfingolípidos: ceramidas, glicoesfingolípidos (cerebrósidos y gangliósidos), fosfoesfingolípidos (esfingomielinas). Lípidos no hidrolizables: Terpenos y esteroides. Prostaglandinas. Estructuras que constituyen las diversas clases de lípidos. Uniones químicas que vinculan las estructuras. Interacciones no enlazantes. Función biológica.

Sección 1. Definiciones

Los lípidos son importantes moléculas de origen natural, constituyentes esenciales de las células que también actúan como fuente de energía para el metabolismo celular.

De acuerdo a la definición de la IUPAC (IUPAC, 2006), los lípidos son “sustancias *de origen biológico, solubles en solventes no polares*”.

En este Capítulo se estudiará la estructura química y clasificación de las diversas clases de lípidos.

Actividad 1

Las siguientes estructuras (Figuras 1.a, b, c, d, e, f y g) (Christie, 2017; Fahy et al., 2005, 2009) representan diversas clases de lípidos. Analizando las estructuras de líneas dibujadas, indique por qué pueden considerarse a la vez solubles en solventes no polares, y también, algunos de ellos, ser llamados lípidos polares. Analice posibles interacciones intermoleculares con un solvente como el n-hexano y con el agua.

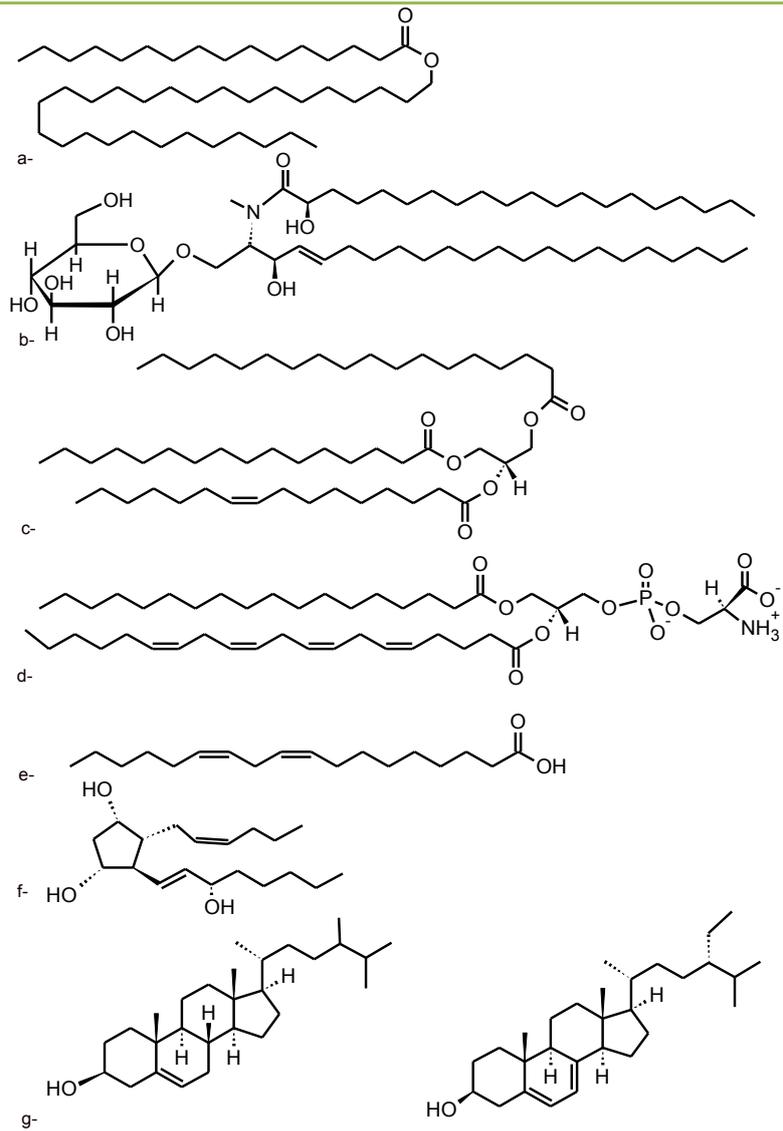


Fig. 1.a. Cera b. Cerebrósido c. Triacilglicerol d. Glicerofosfolípido e. Ácido graso
f. Prostaglandina g. Esteroles

Sección 2. Hidrólisis de lípidos

2.a. Definición de lípidos hidrolizables

En la definición completa de lípidos según la IUPAC, se lee:

“Lípidos: sustancias de origen biológico, solubles en solventes no polares. Comprenden los lípidos saponificables, como glicéridos y fosfolípidos y los lípidos no saponificables, principalmente esteroides.”

¿Qué significa el término **saponificables**? ¿Qué es una **saponificación**? ¿Qué grupos funcionales son susceptibles de ser **saponificados**? Es más general, llamar **lípidos hidrolizables** a los lípidos saponificables, y **lípidos no hidrolizables**, a los demás.

En la biosíntesis de los lípidos, así como en su catabolismo, cuando se utilizan como fuente de energía, ocurren reacciones de hidrólisis que los convierten en compuestos más sencillos.

En el Capítulo 7 se estudió la reacción de conversión de **ésteres** y **amidas** en **ácidos carboxílicos**. Si esta reacción se efectúa en medio ácido o catalizada por enzimas (como ocurre a nivel celular, catalizada por enzimas llamadas lipasas), la reacción se denomina **hidrólisis**, que significa **ruptura por el agua**. Si en cambio, la reacción ocurre en medio alcalino, se denomina **saponificación**, porque se obtienen como productos sales de ácidos grasos, que se llaman comúnmente **jabones**.

Actividad 2

Señale los grupos funcionales **éster** y **amida** en las estructuras de lípidos de la Figura 1.

Estas reacciones se producen mediante un mecanismo de **Sustitución Nucleofílica en el Acilo**, como se observa en la Figura 2, para el caso de la hidrólisis de un éster.

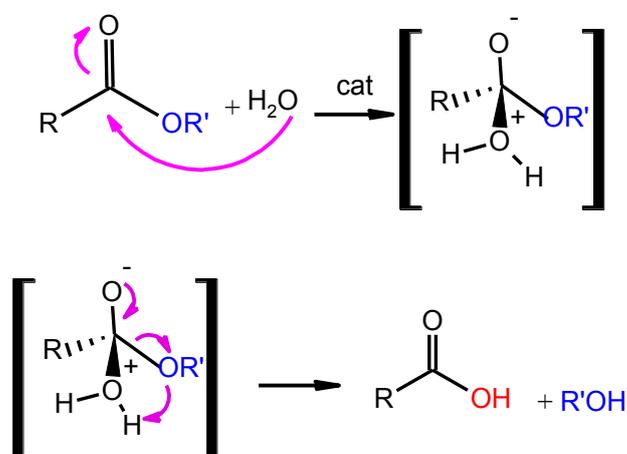


Fig. 2. Mecanismo de Sustitución Nucleofílica en el Acilo. Hidrólisis de ésteres (catálisis enzimática)

Actividad 3

- En la Figura 2 señale sustrato, grupo saliente y reactivo atacante.
- Efectúe un análisis ácido-base de Lewis sobre el sustrato, indicando si actuará como un sitio electrofílico o nucleofílico.
- Repita el análisis sobre el reactivo atacante.
- Explique el nombre del mecanismo.

Además de las funciones **éster** y **amida**, también puede encontrarse en los lípidos la **función éster del ácido fosfórico**. Los ésteres del ácido fosfórico también son funciones **hidrolizables**, liberando por hidrólisis, alcohol y aniones del ácido fosfórico (de acuerdo a la acidez del medio).

Actividad 4

Observe las estructuras representadas en la Figura 1 y señale las funciones **éster del ácido fosfórico**.

Asimismo, algunos **carbohidratos** pueden encontrarse formando parte de las estructuras químicas de los lípidos, como se observa en la estructura de la **glucosilceramida** en la Figura 1.b. En estos casos, también se producirá la hidrólisis de la **unión glicosídica** entre el monosacárido y el resto del lípido. Los carbohidratos se estudiarán en detalle en el Capítulo 10.

2.b. Definición de lípidos hidrolizables simples y complejos

La clase de **lípidos hidrolizables** comprende los **lípidos hidrolizables simples** y **complejos**. Los **lípidos hidrolizables simples**, por hidrólisis dan **sólo dos clases de compuestos**: por ejemplo, **ácidos grasos** y **glicerina**. Los **lípidos hidrolizables complejos**, por hidrólisis dan, **además de ácidos grasos** y **glicerina**, otros compuestos como **ion fosfato**, **aminoalcoholes** o **hidratos de carbono**.

En lo que resta del presente Capítulo, se estudiarán los principales constituyentes de los lípidos y las clases de lípidos más importantes.

Sección 3. Constituyentes de los lípidos hidrolizables simples con unión éster

Como se mencionó anteriormente, los lípidos que están formados por grupos funcionales **éster**, **éster fosfórico** o **amida** pueden hidrolizarse para dar los compuestos que les dieron origen. De acuerdo con Christie (2017):

“Lípidos son los ácidos grasos y sus derivados, y los compuestos relacionados con ellos ya sea biosintéticamente o funcionalmente.”

Todos los **lípidos hidrolizables** están constituidos por al menos, un **ácido graso** en su molécula, vinculado a otras estructuras mediante **unión éster** o **unión amida**. Dada su importancia en la constitución de los lípidos, se estudiarán más en detalle a continuación:

3.a. Ácidos grasos

En el caso de los lípidos, los **ácidos carboxílicos** que dan origen a las **uniones éster** o **amida**, se denominan **ácidos grasos**. En la literatura específica se suele utilizar la abreviatura **FA**, por *fatty acids*, que en inglés significa **ácidos grasos**.

Los ácidos grasos **son ácidos monocarboxílicos**, que en general, poseen larga cadena hidrocarbonada. De acuerdo al largo de la cadena hidrocarbonada, se clasifican en ácidos de:

- cadena corta: menos de 8 C
- cadena media: de 8 a 12 C
- cadena larga: de 14 a 20 C
- cadena muy larga: 21 a 32 C, aunque se conocen ácidos grasos de 36 C.

De acuerdo al grado de insaturación de la cadena hidrocarbonada, se clasifican en ácidos:

Saturados: presentan sólo enlace simple C-C. En la literatura en inglés se denominan **SFA** (*Saturated Fatty Acids*)

Monoinsaturados: cuentan con un único enlace doble C=C (**MUFA** = *Monounsaturated Fatty Acids*)

Poliinsaturados: poseen dos o más dobles enlaces C=C (**PUFA**= *Polyunsaturated Fatty Acids*).

En ciertos casos, sólo se consideran PUFA los ácidos grasos que tienen dos o tres enlaces dobles, y los de más insaturaciones se consideran:

Altamente poliinsaturados: cuatro o más dobles enlaces (**HUFA**= *Highly Unsaturated Fatty Acids*).

El análisis cualitativo (identificación) y cuantitativo (determinación de %) de los ácidos grasos presentes en los lípidos de un organismo o tejido se denomina determinación del **perfil de ácidos grasos** y es una importante herramienta de análisis en ecología trófica. Los productores primarios son la fuente inicial de ácidos grasos, y algunos de ellos se utilizan como biomarcadores tróficos, pues pasan de presa a predador sin transformación. Algunos ácidos grasos actúan como precursores en la biosíntesis de nuevos ácidos grasos, y cada especie posee diversas enzimas capaces de biosintetizar ciertos ácidos grasos específicos a partir de aquellos adquiridos de la dieta. Por ejemplo, se ha determinado que el **ácido (e)icosapentaenoico (EPA)** (nótese que, si bien la IUPAC recomienda usar el nombre **icosapentaenoico**, es más frecuente el nombre **eicosapentaenoico** en la literatura específica de lípidos, nombre que da lugar a la abreviatura EPA), un importante ácido poliinsaturado presente en alta proporción en organismos marinos, se biosintetiza en algunos erizos de mar a partir de un ácido triinsaturado de 18C (Bell *et al.*, 2001).

El grado de insaturación de la cadena hidrocarbonada determina sus propiedades físicas y su función específica como constituyentes de los distintos lípidos. Los ácidos grasos saturados se presentan generalmente en mayor proporción en los lípidos llamados **triacilgliceroles**, especialmente en los depósitos de **grasa animal**. En los **aceites vegetales**, en cambio, suelen predominar los ácidos grasos insaturados. En organismos marinos se suelen encontrar los mayores niveles de insaturación (4, 5, 6 enlaces dobles), y también predominan los **ácidos poliinsaturados** en los **lípidos polares** que constituyen las membranas lipídicas.

En la literatura biológica-bioquímica los ácidos grasos se nombran mediante nombres comunes o mediante sistemas de abreviaturas específicos, adoptados internacionalmente (IUB-IUPAC, 1967 y 1978).

Actividad 5

Lea atentamente la Tabla 1 y escriba la estructura de líneas de un ejemplo de:

- Un ácido graso saturado.
- Un ácido graso monoinsaturado.
- Un ácido graso poliinsaturado.

En el caso de los ácidos grasos insaturados, tenga en cuenta la configuración de los enlaces dobles.

Ísímbolo numérico	Estructura H ₃ C-[R]-CO ₂ H	"Raíz del"	
		Nombre Sistemático ⁱ	Nombre trivial ⁱⁱ
1. 10:0	-[CH ₂] ₈ -	Decano-	Capr- ⁱⁱⁱ
2. 12:0	-[CH ₂] ₁₀ -	Dodecano-	Laur-
3. 14:0	-[CH ₂] ₁₂ -	Tetradecano-	Miríst-
4. 16:0	-[CH ₂] ₁₄ -	Hexadecano-	Palmit-
5. 16:1	-[CH ₂] ₅ -CH=CH[CH ₂] ₇ -	9-Hexadecano	Palmitole-
6. 18:0	-[CH ₂] ₁₆ -	Octadecano-	Stear-
7. 18:1(9)	-[CH ₂] ₇ -CH=CH[CH ₂] ₇ -	<i>Cis</i> -9-Octadeceno-	Ole-
8. 18:1(11)	-[CH ₂] ₅ -CH=CH[CH ₂] ₉ -	11-Octadeceno-	Vaccén-
9. 18:2(9,12)	-[CH ₂] ₃ [CH ₂ CH=CH] ₂ [CH ₂] ₇ -	<i>cis,cis</i> -9,12-Octadecadieno-	Linole-
10. 18:3(9,12,15)	-[CH ₂ CH=CH] ₃ [CH ₂] ₇ -	9,12,15-Octadecatrieno-	(9,12,15)-Linolén-
11. 18:3(6,9,12)	-[CH ₂] ₃ [CH ₂ CH=CH] ₃ [CH ₂] ₄ -	6,9,12-Octadecatrieno-	(6,9,12)-Linolén-
12. 18:3(9,11,13)	-[CH ₂] ₃ [CH=CH] ₃ [CH ₂] ₇ -	9,11,13-Octadecatrieno-	Eleoestear-
13. 20:0	-[CH ₂] ₁₈ -	Icosano- ^{iv}	Araquid-
14. 20:2(8,11)	-[CH ₂] ₆ [CH ₂ CH=CH] ₂ [CH ₂] ₆ -	8,11-Icosadieno- ^{iv}	
15. 20:3(5,8,11)	-[CH ₂] ₆ [CH ₂ CH=CH] ₃ [CH ₂] ₃ -	5,8,11-Icosatrieno- ^{iv}	
16. 20:4(5,8,11,14)	-[CH ₂] ₃ [CH ₂ CH=CH] ₄ [CH ₂] ₃ -	5,8,11,14-Icosatetraeno- ^{iv}	Araquidón-
17. 22:0	-[CH ₂] ₂₀ -	Docosano-	Behen-
18. 24:0	-[CH ₂] ₂₂ -	Tetracosano-	Lignocér-
19. 24:1	-[CH ₂] ₇ -CH=CH[CH ₂] ₁₃ -	<i>Cis</i> -15-Tetracoseno-	Nervón-
20. 26:0	-[CH ₂] ₂₄ -	Hexacosano-	Cerót-
21. 28:0	-[CH ₂] ₂₆ -	Octacosano-	Montán-

ⁱ Ácido: Ácido + nombre sistemático + ico. Ejemplo: ácido decanoico
 Sal o Éster: nombre sistemático + ato Ejemplo: decanoato
 Radical Acilo: nombre sistemático + il/o. Ejemplo: decanoil o decanoilo

ⁱⁱ Ácido: Ácido + nombre sistemático + ico. Ejemplo: ácido cáprico
 Sal o Éster: nombre sistemático + ato Ejemplo: caprato
 Radical Acilo: nombre sistemático + oil/o. Ejemplo: caproil o caproilo

ⁱⁱⁱ No es recomendado porque se puede confundir con ácido caproico (ácido hexanoico) y ácido caprílico (ácido octanoico). Se prefiere usar: ácido decanoico.

^{iv} Anteriormente "Eicosano" (cambiado por la Comisión de Nomenclatura de Química Orgánica IUPAC, 1975)

Tabla 1. Ácidos grasos. Fuente IUPAC. IUB. 1978

Actividad 6

En la primera columna de la Tabla 1 puede observar un sistema abreviado de nomenclatura de ácidos grasos.

Considere el **ácido hexadecanoico**, el **ácido 9-hexadecenoico**, el ácido **cis-9-octadecenoico** y el ácido **9,12,15-octadecatrienoico**.

- Escriba sus respectivas estructuras de líneas (todos los dobles enlaces con configuración *cis* o *Z*).
- Observe la nomenclatura abreviada de cada uno, y explíquela en función de la estructura de cada ácido.

Como se ha podido observar, es posible denominar de manera abreviada a un ácido graso utilizando una expresión numérica **N:Y** donde **N** indica el **número de átomos de C** en la cadena e **Y**, la **cantidad de enlaces dobles** presentes en la cadena hidrocarbonada. Si existen dobles enlaces, se indica **entre paréntesis el número de cada átomo de C en el que comienza cada doble enlace**, considerando que el C-1 es el C funcional ácido carboxílico.

Existe otro sistema de nomenclatura abreviado, que puede verse en la última columna de la Tabla 2 (Christie, 2017):

Nombre sistemático	Nombre común	Nomenclatura abreviada
<i>cis</i> -9-tetradecenoico	miristoleico	9-14:1 o 1 4:1 (<i>n</i> -5)
<i>cis</i> -7-hexadecenoico		7-16:1 o 1 6:1 (<i>n</i> -9)
<i>cis</i> -9-hexadecenoico	palmitoleico	9-16:1 o 1 6:1 (<i>n</i> -7)
<i>cis</i> -6-octadecenoico	petroselínico	6-18:1 o 1 8:1 (<i>n</i> -12)
<i>cis</i> -9-octadecenoico	oleico	9-18:1 o 1 8:1 (<i>n</i> -9)
<i>cis</i> -11-octadecenoico	<i>cis</i> -vaccénico	11-18:1 o 1 8:1 (<i>n</i> -7)
<i>cis</i> -11-eicosenoico	gondoico	11-20:1 o 20:1 (<i>n</i> -9)
<i>cis</i> -13-docosenoico	erúcico	13-22:1 o 22:1 (<i>n</i> -9)
<i>cis</i> -15-tetracosenoico	nervónico	15-24:1 o 24:1 (<i>n</i> -9)
<i>trans</i> -3-hexadecenoico		3 <i>t</i> -18:1
<i>trans</i> -9-octadecenoico	elaídico	9 <i>t</i> -18:1
<i>trans</i> -11-octadecenoico	vaccénico	11 <i>t</i> -18:1

Tabla 2. Nombres sistemáticos, comunes y nomenclatura abreviada de ácidos grasos.
Adaptado de The Lipid Web (<http://www.lipidhome.co.uk/>)

Para comprender este sistema de nomenclatura, analice el Ejemplo 1.

Observe que se utiliza la misma forma de denotar el número de átomos de C y el número de dobles enlaces que en el sistema anterior, es decir, **N:Y**.

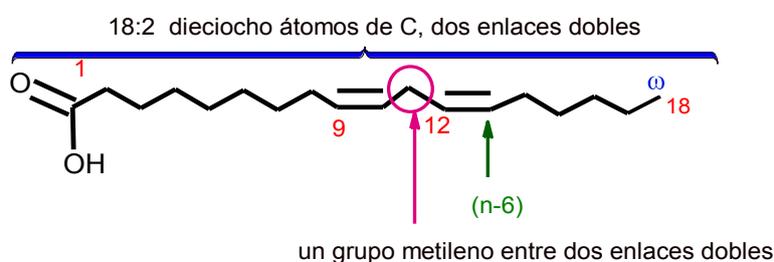
A continuación, entre paréntesis se escribe la expresión **(n-x)**. En esta expresión, se denomina **n** al **último** átomo de C de la cadena.

A partir de él, se recorre la cadena hidrocarbonada desde **ese último átomo de C hacia el primero**.

Se denomina **x** al número que indica **a cuántos átomos de C de distancia del átomo n** se encuentra un enlace doble. En el Ejemplo 1, **n= 18, x= 6**, porque al recorrer la cadena desde el átomo de **C-18**, se encuentra **un enlace doble en el sexto átomo de C contando desde el final de la cadena hidrocarbonada**.

Si existe **más de un doble enlace**, en este sistema de nomenclatura abreviada, su posición no se indica con números. Para ubicarlos, se considera que existe un grupo metileno (**-CH₂-**) separando dos enlaces dobles entre sí, como se observa en el dibujo.

Ejemplo 1



En este ejemplo se tiene:

- Nombre trivial: ácido linoleico
- Nombre IUPAC o sistemático: ácido (*9Z*, *12Z*)-9,12-octadecadienoico.
- Abreviatura N:Y (n-x): ácido 18:2 (n-6).
- Clase de ácido graso según la posición del enlace más cerca del final de la cadena: ω -6.

La cadena carbonada saturada, monoinsaturada o poliinsaturada del ácido graso define el tipo de interacciones intermoleculares que pueden presentarse entre las moléculas de los lípidos constituidos por esas cadenas hidrocarbonadas.

Actividad 7

- ¿Cuáles son las interacciones intermoleculares no enlazantes que pueden darse entre cadenas hidrocarbonadas largas como las de los ácidos grasos?
- Dibuje dos cadenas saturadas cercanas entre sí y por otra parte, dos cadenas insaturadas, cercanas entre sí. Evalúe cómo influyen las insaturaciones en la energía de las interacciones mencionadas en ítem a.
- Explique los valores de Punto de Fusión que aparecen en la Figura 3, con base en lo analizado en

los ítems anteriores.

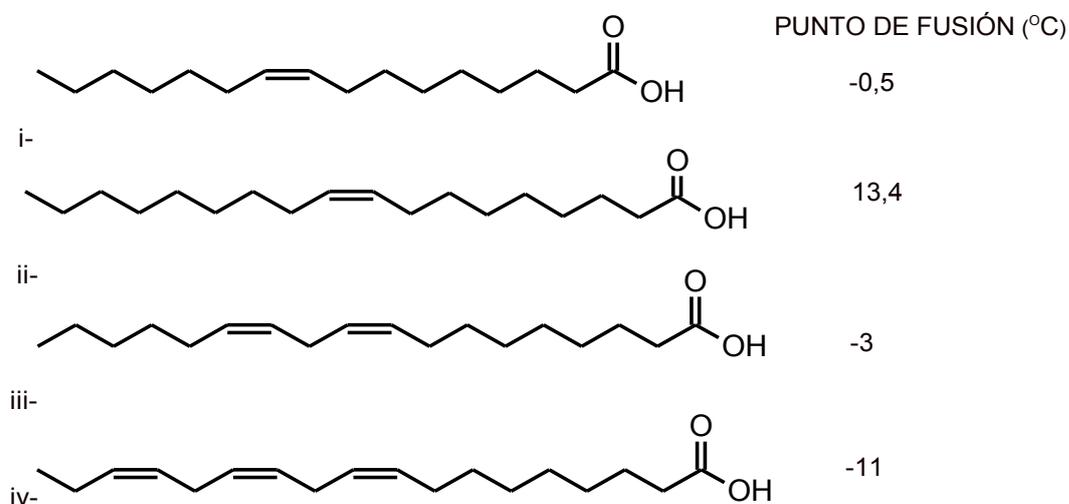


Fig. 3. Estructura y punto de fusión de ácidos grasos insaturados: a. Ácido palmitoleico b. Ácido oleico c. Ácido linoleico d. Ácido alfa linolénico

Cada insaturación de tipo **cis (Z)**, causa un doblez o pliegue en la cadena hidrocarbonada. En la Figura 4, puede observarse la estructura totalmente retorcida de la cadena hidrocarbonada del **ácido gamalinolénico (ácido (9Z,12Z,15Z)-9,12,15-octadecatrienoico)** y del **ácido oleico (ácido (9Z)-9-octadecenoico)**. La cadena hidrocarbonada más plegada, presenta menor superficie de contacto con otras cadenas hidrocarbonadas cercanas que una cadena más lineal. Al tener menor superficie de contacto entre sí, las fuerzas de London que las mantienen vinculadas, bajan su intensidad (recuerde que la energía de las interacciones de London es función de r^{-6} , por lo que la separación entre las cadenas tiene una gran influencia en la energía de la interacción). La menor energía de las interacciones no enlazantes se traduce en menor punto de fusión.

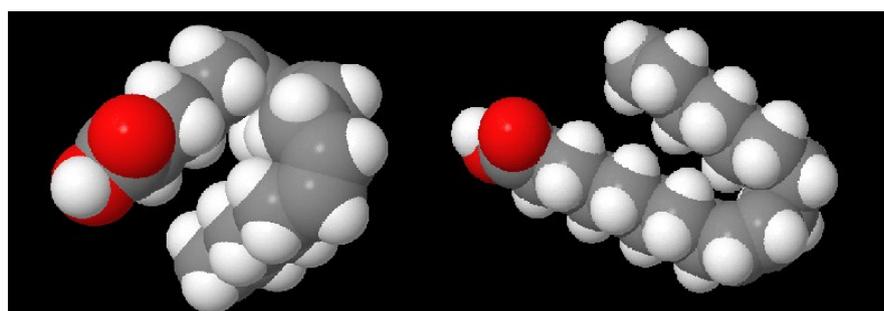


Fig. 4. Visualización en Jmol de la estructura de ácido gama-linolénico (izquierda) y ácido oleico (derecha).

Se ha observado que una adaptación de organismos marinos a ambientes de bajas temperaturas es la modificación de su **perfil de ácidos grasos** en los lípidos que constituyen las **bicapas lipídicas** de las membranas citoplasmáticas. Se ha detectado que en los organismos adaptados a menores temperaturas, el perfil de ácidos grasos muestra mayor porcentaje de **ácidos poliinsaturados**. Un

aumento en la insaturación de la cadena carbonada proveerá mayor fluidez a las membranas celulares. Al bajar el punto de fusión de las cadenas hidrocarbonadas, los lípidos que están constituidos por éstas se conservarán fluidos, sin solidificar aun a bajas temperaturas (Iverson, 2009).

Una manera alternativa de proveer fluidez a las membranas lipídicas es incorporar ramificaciones a la cadena hidrocarbonada de los ácidos grasos. Este tipo de ácidos de cadena ramificada es característico de las bacterias.

Si se presenta un grupo metilo en el anteúltimo C, se denomina cadena tipo *iso*; si el grupo metilo se presenta en el antepenúltimo C, la cadena será de tipo *anteiso*, como se observa en la Figura 5:

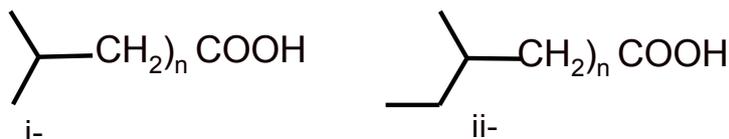


Fig. 5. Cadenas hidrocarbonadas ramificadas: i- iso ii- anteiso

3.b. Alcoholes

Para constituir la función **éster**, además del **ácido carboxílico** se requiere un **alcohol**. En los lípidos se presentan diversas clases de alcoholes, según la clase de lípido, como se verá más adelante.

3.b.I. Alcoholes de cadena larga

Los **alcoholes de cadena hidrocarbonada larga** se denominan **alcoholes grasos**. Son generalmente compuestos monohidroxilados, con cadenas hidrocarbonadas de entre 24 y 36 C, generalmente número par de átomos de C. Estos alcoholes son componentes de **CERAS** (lípidos de superficie). Se han hallado en la metamorfosis de insectos, alcoholes **C38 a C44** y sus ésteres con ácidos de corta cadena. Aparecen libres como lípidos de cutículas, pero más usualmente, esterificados formando las **ceras**, que se verán en la Subsección 2.c.I.

3.b.II. Glicerina

La **glicerina** o **glicerol (1,2,3-propanotriol)** es un **polialcohol** que constituye el esqueleto fundamental de los lípidos denominados **glicerolipidos**. La estructura de líneas y de Fischer en la glicerina se observan en la Figura 6.

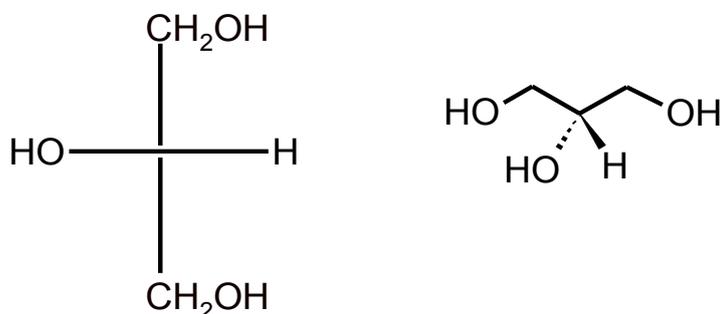


Fig.6. Estructura de líneas y cuñas y de Fischer del L-glicerol

Actividad 8

a. Determine si hay presencia de C quirales en las estructuras de líneas y cuñas, y de Fischer del *L*-glicerol dibujadas en la Figura 6.

b. Si las funciones alcohol de los carbonos 1 y 3 se esterifican con ácidos grasos diferentes o se esterifica una de ellas y no la otra, surge la presencia de un C quiral.

Los C 1, 2 y 3 de la glicerina se denominan posiciones *sn-1*, *sn-2* y *sn-3* (*sn*= *stereospecifically numbered*= numerado estereoespecíficamente), como se observa en la Figura 6.

En los lípidos que presentan C quiral, la posición *sn-2* tiene configuración *L*. Utilizando el Anexo II, determine en las estructuras de Fischer de la Figura 7, la configuración *L* del glicerol.

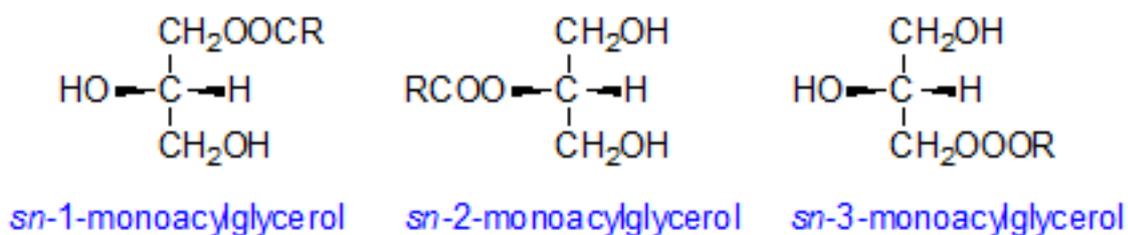


Fig.7. Glicerol esterificado en los distintos grupos OH. Tomada de The Lipid Web (<http://www.lipidhome.co.uk/>)

Sección 4. Lípidos hidrolizables simples formados por unión éster

4.a. Ceras

Las **ceras** (llamadas en la literatura específica *wax esters*), están formadas por la **unión éster** entre **ácidos grasos** de cadena larga y **alcoholes** de 20 a 34 C, como se observa en la Figura 8.

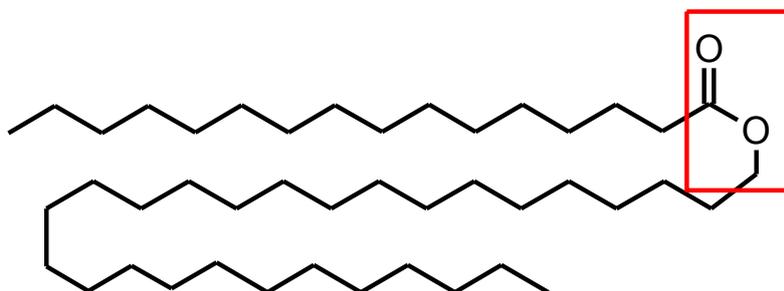


Fig. 8. Estructura química de una cera

4.b. Glicerolípidos simples. Lípidos hidrolizables simples con glicerina

Todos los **lípidos hidrolizables** que se forman por la **esterificación** de la **glicerina** con al menos una unidad de **ácido graso** se denominan **glicerolípidos**.

La glicerina es un **triol**, por lo tanto, puede esterificarse con una, dos o tres unidades de ácido graso. De acuerdo al número de grupos OH esterificados (es decir, al número de unidades de ácido graso que constituyen la molécula del lípido), los **glicerolípidos** pueden clasificarse como **mono-, di- o triacilgliceroles**.

4.b.I. Monoacilgliceroles. Diacilgliceroles

Actividad 9

Las estructuras de la Figura 9 representan: un **monoacilglicerol (MAG)** y un **Diacilglicerol (DAG)**

- Señale en cada una la función éster.
- Marque en cada una el ácido graso que formó el éster y dé su nombre común, IUPAC y abreviado.
- Indique en cada una la glicerina y reconozca la posición de la glicerina esterificada con cada ácido.
- Considere si se trata de lípidos hidrolizables simples o complejos y justifique.

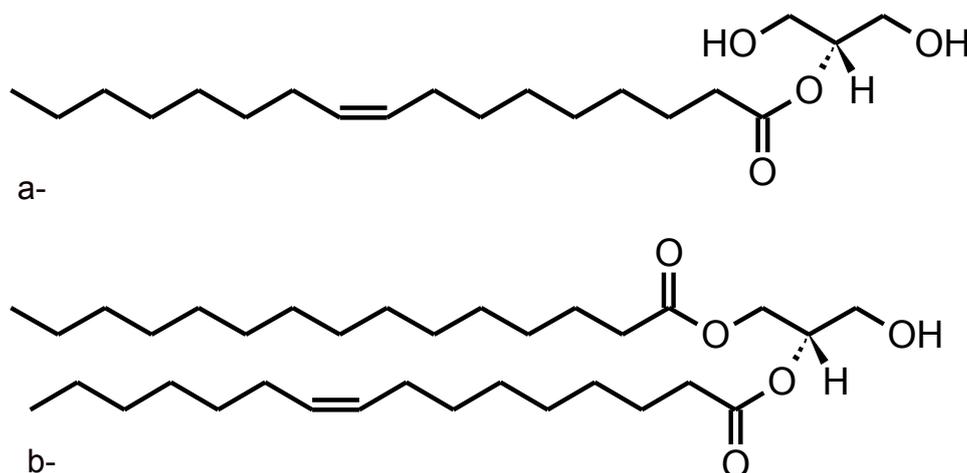


Fig. 9. Estructuras de: a. un monoacilglicerol b. un diacilglicerol. Tomada de LIPID MAPS <http://www.lipidmaps.org/>

Los **MAG** y los **DAG** se encuentran en baja proporción en los tejidos. Los **sn-1,2-diacilgliceroles** son importantes intermediarios en la biosíntesis y catabolismo de fosfolípidos e intervienen en procesos de señalización molecular. Ejemplos de MAG se observan en la Figura 7.

4.b.II. Triacilgliceroles

Los **TAG (triacilgliceroles)** constituyen la reserva energética de mediano-largo alcance de los organismos. Cuando se oxidan a CO_2 y liberan energía metabólica, liberan 36 kJ.g^{-1} . Se acumulan formando mezclas de 20 a 30 clases de TAG distintas, que difieren en sus ácidos grasos.

La **composición de ácidos grasos** varía según la especie, el estado fisiológico del organismo, la dieta y el ambiente. En tejidos animales, los ácidos grasos mayoritarios que constituyen las mezclas de TAG son 16:0 y 18:1. En los organismos marinos se observa mayor proporción de PUFA entre los ácidos grasos que constituyen los TAG. En las posiciones *sn-1* y *sn-3* del glicerol se ubican

generalmente los ácidos grasos saturados y de cadena larga, y en la posición *sn*-2, ácidos grasos insaturados o cortos. Un ejemplo de TAG puede observarse en la Figura 10.

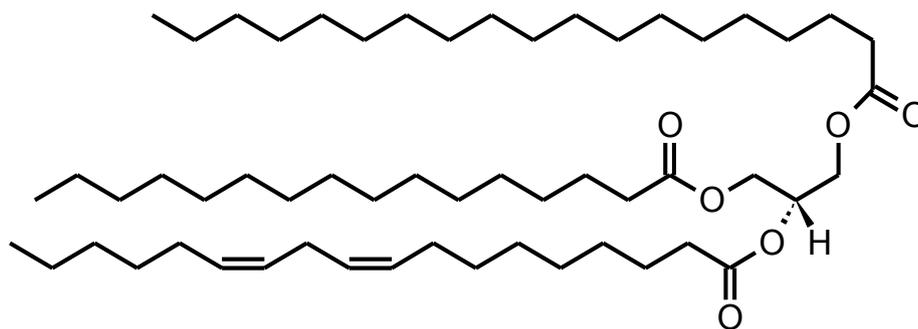


Fig.10. Estructura de un triacilglicerol. Tomada de LIPID MAPS. <http://www.lipidmaps.org/>

Actividad 10

Los TAG se denominan también **lípidos neutros**, porque **no poseen carga eléctrica neta**.

¿Con qué solventes podría extraerlos de un tejido para su estudio? Justifique y explique con base en las interacciones intermoleculares no enlazantes.

Actividad 11

Las grasas y los aceites son mezclas de TAG. La diferencia entre grasas y aceites es que las primeras son sólidas a temperatura ambiente, mientras que los aceites son líquidos en iguales condiciones. Esta diferencia en el punto de fusión de grasas y aceites se debe a la **diferente composición en sus ácidos grasos**.

En la Tabla 3 aparecen los porcentajes de cada clase de ácidos grasos presentes en las mezclas de TAG indicadas y los puntos de fusión de cada material. Analice los valores de punto de fusión de cada material, explique cuáles son grasas y cuáles son aceites. Justifique por qué.

	% SOBRE EL TOTAL DE ÁCIDOS GRASOS						
	<i>14:0</i>	<i>16:0</i>	<i>18:0</i>	<i>18:1</i>	<i>18:2</i>	<i>18:3</i>	P.F. (° C)
MANTECA	11	29	9	27	4	---	32
BALLENA	8	12	3	35	10	---	24
MAÍZ	1	10	3	50	34	---	20
OLIVA	---	7	2	84	5	---	-6
SOJA	---	10	2	29	51	7	-16

Tabla 3. Composición de ácidos grasos de algunas grasas y aceites

Sección 5. Lípidos hidrolizables complejos con glicerina

5.a. Glicerofosfolípidos

5.a.I. Ácidos fosfatídicos

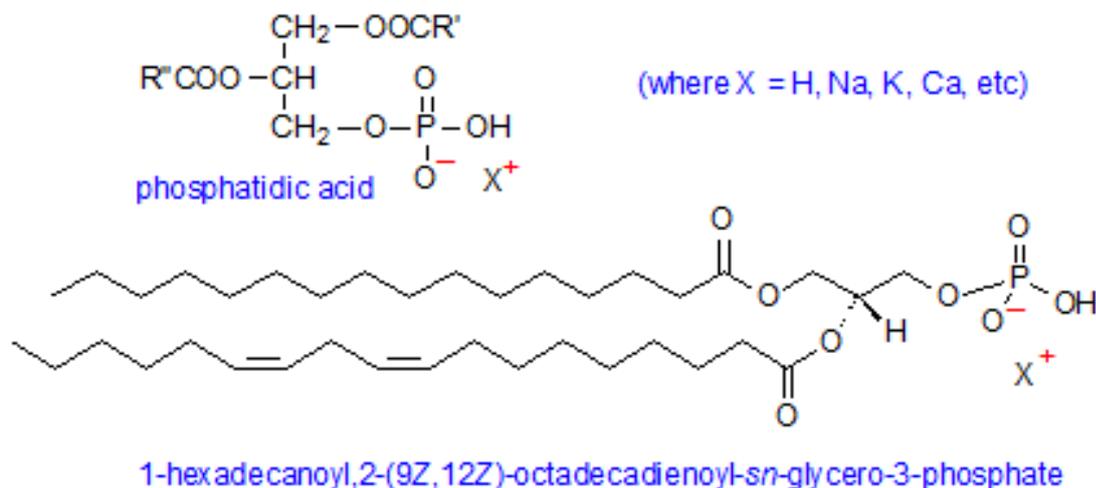


Fig. 11. Estructuras de Fischer y de líneas de un glicerofosfolípido. Tomada de THE LIPID WEB.
<http://www.lipidhome.co.uk/>

Actividad 12

Considere las estructuras representadas en la Figura 11.

- Señale en la estructura de Fischer y en la de líneas, las **funciones éster**.
- Señale en la estructura de Fischer y en la de líneas, la función **éster fosfórico**.
- Señale en cada estructura los **ácidos grasos** y el **glicerol**.
- Explique si esta clase de lípidos será **hidrolizable simple** o **complejo**.

Los compuestos como el de la Figura 11 se denominan **glicerofosfolípidos**. El prefijo **glicero** significa que poseen un esqueleto derivado de la **glicerina** en su estructura molecular y el prefijo **fosfo** significa que poseen un **ion fosfato**. Se denominan también **diacilglicerofosfatos**, porque se podría considerar que están formados por un **diacilglicerol** (glicerina esterificada en posiciones *sn-1* y *sn-2* con ácidos grasos) unido mediante **unión éster fosfórico** a un **ion fosfato**, en la posición *sn-3* de la glicerina.

Estos lípidos se incluyen globalmente dentro de los denominados **lípidos polares**, en **contraposición a los lípidos neutros**. En esa clasificación se tiene en cuenta el **carácter más hidrofílico** o **más hidrofóbico** de las estructuras que constituyen el lípido.

Los lípidos formados por un **diacilglicerol** (glicerina esterificada en posiciones *sn-1* y *sn-2* con dos ácidos grasos) y un **ion fosfato**, se denominan **ácidos fosfatídicos**. (Se habla en plural, porque en un determinado tejido, estos, como todos los lípidos, aparecen como mezclas de 20 a 30 especies moleculares formadas por el mismo esqueleto de glicerina con variedad en los ácidos grasos). Observe su estructura en la Figura 12. Tenga en cuenta que a pH fisiológico (aproximadamente 7), el

grupo fosfato se encuentra parcialmente desprotonado, por lo cual tendrá carga negativa sobre uno de los O vinculados al P, en lugar de presentar el grupo OH completo.

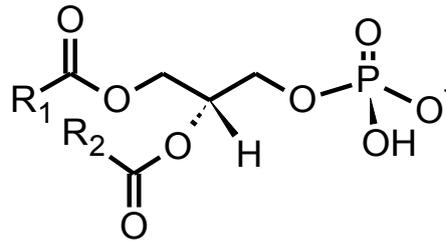


Fig. 12. Estructura genérica de un ácido fosfatídico. Tomada de LIPID MAPS <http://www.lipidmaps.org/>

Las principales funciones metabólicas de los **ácidos fosfatídicos** son:

- Por su carga neta negativa, afectan las propiedades de membranas.
- Su carga negativa también les da rol en funciones de señal. En vegetales, son el segundo mensajero celular.
- El grupo hidrógenofosfato transfiere protón a aminoácidos básicos como lisina o arginina y forma puente de hidrógeno con los aminoácidos básicos de las proteínas, estableciendo el *docking* (empaquetamiento) con las proteínas de membrana.

Actividad 13

- Señale en la estructura de líneas de la Figura 11, la parte **hidrofóbica** y la parte **hidrofilica**. Explique qué interacciones podrá dar con el agua en la parte hidrofílica.
- Explique si los ácidos fosfatídicos serán eléctricamente neutros, aniónicos o catiónicos a pH fisiológico.

5.a.II. Glicerofosfolípidos derivados de los ácidos fosfatídicos y aminoalcoholes

Aminoalcoholes constituyentes de los glicerolípidos complejos

A partir de la estructura de un **ácido fosfatídico**, pueden obtenerse lípidos aún más complejos por **unión éster fosfórico** con **aminoalcoholes** como la **colina**, la **etanolamina** y el **aminoácido serina**, que se observan en la Figura 13:

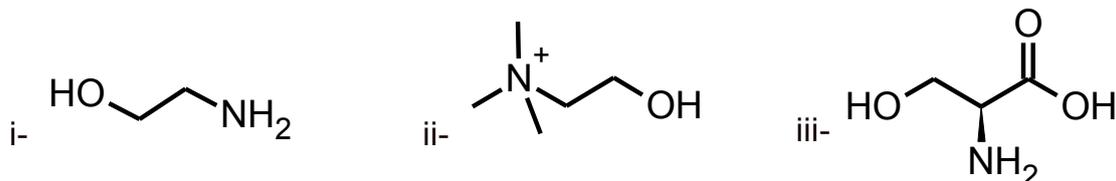


Fig.13. Aminoalcoholes de cadena corta: i- etanolamina ii- colina iii- serina

Actividad 14

Los **aminoalcoholes** se **esterifican** con el ácido fosfórico a través de los grupos **OH**. Se llaman **bases** por tener **N**, pero se vinculan por **uniones éster fosfórico** a través del **OH**, ya que el **N** presenta carga positiva a pH fisiológico. Explique porqué, utilizando el análisis ácido-base de Brönsted-Lowry para la **etanolamina** y la **serina**. Observe que la colina tiene un **N cuaternario**, similar al ion amonio NH_4^+ .

5.a.II.i. Cefalinas: fosfatidiletanolamina o glicerofosfoetanolamina

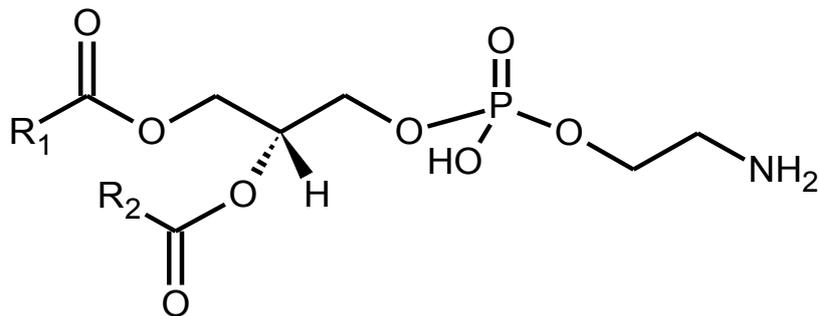


Fig. 14. Fosfatidiletanolamina. Tomada de LIPID MAPS <http://www.lipidmaps.org/>

Las **cefalinas** son el segundo fosfolípido más abundante en los lípidos animales y vegetales y el más importante en las **membranas microbianas**.

A pH fisiológico son neutros o bien presentan doble carga, positiva y negativa.

La molécula presenta forma **cónica** con pequeña cabeza polar. No forma bicapas, sino que se vincula con las proteínas (Figura 15).

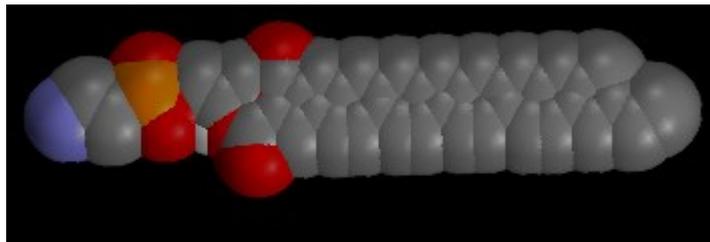


Fig. 15. Representación de la molécula de Fosfatidiletanolamina. C-gris, N-azul, P-amarillo, O-rojo, Se omiten los átomos de H para mayor claridad.

Composición:

Ácidos grasos:

En animales:

sn-2: ác.araquidónico: 20:4(*n*-6) o ácido docosahexaenoico: 22:6(*n*-3)

sn-1: ácidos saturados.

En vegetales:

sn-2: lleva los ácidos insaturados, principalmente 18:1, 18:2 y 18:3.

sn-1: ácidos saturados.

5.a. II.ii. Lecitinas: fosfatidilcolina o glicerofosfocolina

Cuando un **ácido fosfatídico** se vincula a través de una **unión éster fosfórico** con la **colina**, se obtiene una **lecitina**, como se observa en la Figura 16.

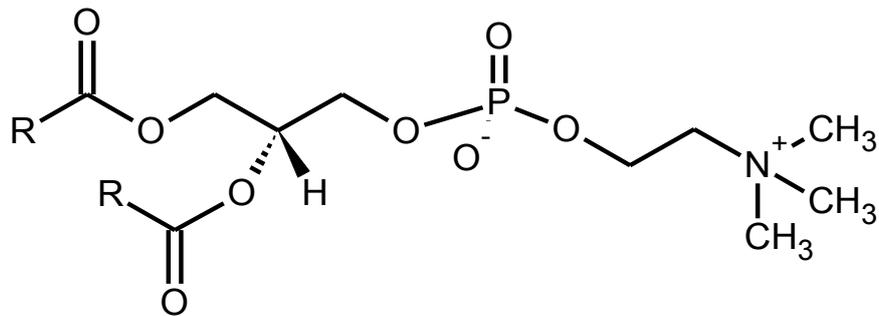


Fig. 16. Fosfatidilcolina. Tomada de LIPID MAPS <http://www.lipidmaps.org/>

Es la clase de lípido más abundante en animales y plantas: 50% del total.

Las lecitinas son el principal bloque constructivo de la bicapa lipídica y el principal fosfolípido circulante en el plasma. Son poco abundantes en bacterias.

En humanos, la colina es esencial, no se biosintetiza.

Propiedades:

Neutros o con doble carga en un amplio rango de pH.

Su forma cilíndrica le permite formar bicapas en las membranas (Figura 17).

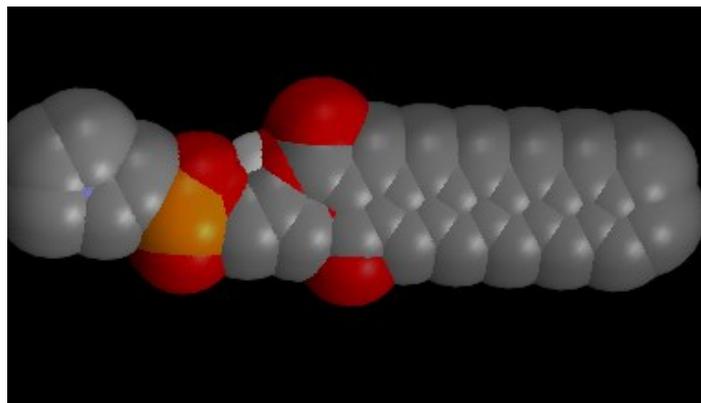


Fig. 17. Representación de una molécula de Fosfatidilcolina (lecitina). Códigos de representación: ver Fig. 15.

Composición:

Ácidos grasos:

Generalmente existen como **sn-1,2**-diacil gliceroles.

En animales, menor porcentaje de araquidónico y DHA, y mayor porcentaje de insaturados de C-18, siempre en *sn*-2. Los ácidos grasos saturados se presentan en la posición *sn*-1.

5.b Gliceroglicolípidos

Están formados por ***sn*-1, *sn*-2 diacilgliceroles** y en la posición ***sn*-3 de la glicerina** se unen, mediante **unión glicosídica** (se estudiará en el tema de carbohidratos), una o más unidades de **monosacáridos**, generalmente **D-glucosa** y **D-galactosa** (Figura 18):

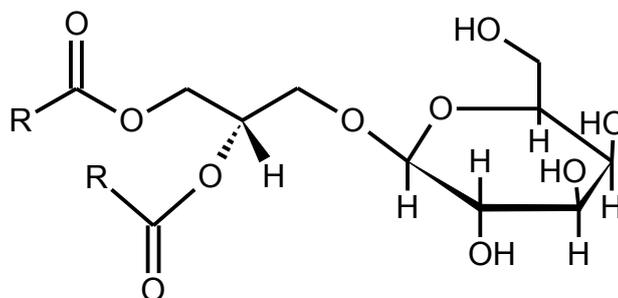


Fig. 18. Estructura química de un gliceroglicolípido.

Los gliceroglicolípidos son los principales componentes de las membranas de los cloroplastos y organelas relacionadas.

Son los lípidos más abundantes en todos los **tejidos fotosintéticos** en plantas superiores, algas y algunas bacterias.

En **tejidos animales**, son **minoritarios**: 0.1-0.6% en lípidos nerviosos y sólo trazas en otros tejidos.

Composición:

Ácidos grasos:

En tejidos fotosintéticos se encuentra alta proporción de PUFAs, mayoritariamente ácido linolénico (18:3(*n*-3)).

En animales están presentes los ácidos 16:0, 18:0 and 18:1.

Sección 6. Lípidos hidrolizables con unión amida. Esfingolípidos

6.a. Constituyentes específicos de los esfingolípidos

Bases nitrogenadas de larga cadena: esfingosina y fitoesfingosina

Actividad 15

Se mencionó en la Actividad 2, que uno de los grupos funcionales presentes en los lípidos es el grupo funcional **amida**.

a. Escriba la estructura de Lewis de ese grupo funcional.

b. Explique a partir de qué otros grupos funcionales se puede obtener una amida, y cuál actuaría como sustrato, cuál como reactivo, e indique el carácter E⁺/Nu⁻: de cada uno.

En los lípidos, el componente nitrogenado en las **uniones amida** es provisto por las llamadas **bases de cadena larga** (en inglés, LCB: *long-chain bases*). Las bases nitrogenadas de larga cadena que se encuentran más frecuentemente formando parte de los lípidos son las siguientes (Figuras 19 y 20):

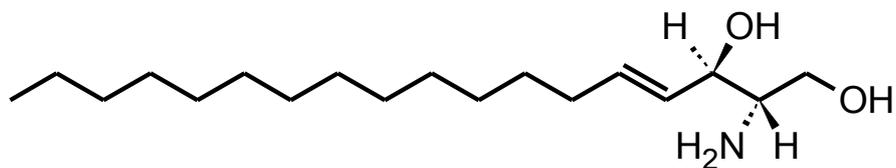


Fig.19. Estructura de líneas de la esfingosina. Tomada de LIPID MAPS <http://www.lipidmaps.org/>

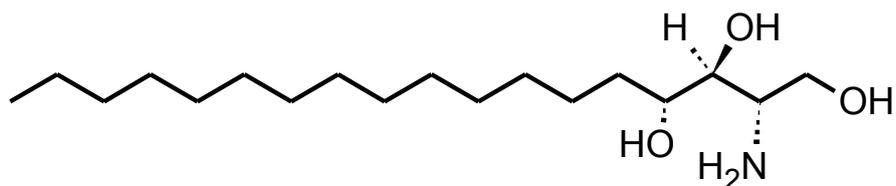


Fig. 20. Estructura de líneas de la fitoesfingosina. Tomada de LIPID MAPS <http://www.lipidmaps.org/>

Actividad 16

Señale en cada una de las Figuras 19 y 20, los grupos funcionales presentes.

Nomenclatura abreviada de las bases esfingoideas

Se utiliza un sistema similar al de los ácidos grasos (**N:Y**), precedido por la letra **d**, o por la letra **t**, según el número de grupos oxhidrilos que haya en la cadena:

d = dihidroxi. Ejemplo: esfingosina: **d18:1**

t = trihidroxi. Ejemplo: fitoesfingosina: **t18:0**

Para mostrar la posición de un doble enlace se indica con el símbolo **Δ** seguido del número del C donde comienza la insaturación y la letra **t** si la configuración de la insaturación es trans, o la letra **c** si la configuración es cis. También puede usarse otra abreviatura, formada por ese número y su configuración *E* o *Z*:

Ejemplo: Esfingosina: **4-esfingenina d18:1 Δ4t** o **4E-d18:1**.

6.b. Esfingolípidos hidrolizables simples: ceramidas

Los lípidos hidrolizables simples que presentan unión amida se denominan **ceramidas** (Figura 21):

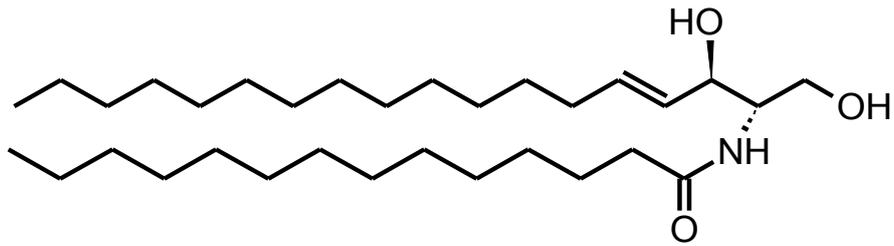


Fig. 21. Estructura de líneas de una ceramida. Tomada de LIPID MAPS <http://www.lipidmaps.org/>

Actividad 17

Señale en la estructura de la Figura 21, la **función amida**, el **ácido graso** y la **base de larga cadena** que lo integran.

Las ceramidas presentan las siguientes características:

- Se encuentran como trazas.
- Insolubles en agua.
- Forman parte de membranas y participan de la constitución de los *rafts* (microdominios de las membranas celulares, que constituyen fases líquidas ordenadas, formadas por varios lípidos complejos y colesterol).
- Importancia en señalización molecular en enfermedades como cáncer, Alzheimer, Parkinson.
- Intermediarios en la biosíntesis de esfingolípidos complejos.
- Sólo se acumulan en la piel humana.

Composición:

Ácidos grasos:

Los ácidos grasos son de cadena muy larga, con más de 24C.

En vegetales, predominan 2-OH ácidos y 2,3-dihidroxiácidos.

ESCRITURA ABREVIADA: base + ácido graso.

Ejemplo: **4E-d18:1-24:0**.

6.c. Esfingolípidos hidrolizables complejos

El grupo **amino** de las **bases de larga cadena** se utiliza para vincularlas al **ácido graso**, formando la **amida**. Sin embargo, como las bases nitrogenadas de larga cadena son moléculas polifuncionales, pueden vincularse a través de la **función alcohol primario (OH en el C-1)**, con otros compuestos para dar esfingolípidos complejos:

- con ion fosfato: **fosfoesfingolípidos**
- con hidratos de carbono: **glicoesfingolípidos**.

6.c.I.Fosfoesfingolípidos

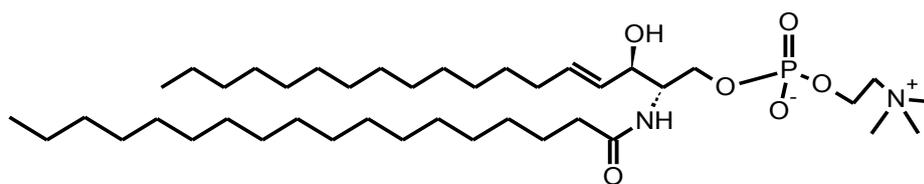


Fig. 22. Estructura de líneas de una esfingomielina. Tomada de LIPID MAPS
<http://www.lipidmaps.org/>

Actividad 18

La Figura 22 muestra la estructura de líneas de una **esfingomielina**.

- Señale las **uniones amida** y **éster fosfórico** presentes.
- Señale el ácido graso, la **base de larga cadena**, el **ion fosfato** y la **colina**.
- Recuadre sólo la **ceramida**.

Como se observa, la esfingomielina es un **lípido hidrolizable complejo, sin glicerina**. Es un **esfingolípido** porque en su estructura hay una base de larga cadena o **base esfingoidea**. Es **hidrolizable** porque la base se vincula con el ácido graso mediante una **unión amida**, que puede ser hidrolizada en ciertas condiciones. Es un **fosfolípido** porque presenta **ion fosfato** en su estructura. A su vez, el ion fosfato se vincula con el aminoalcohol **colina** mediante una unión éster fosfórico. Por hidrólisis completa del lípido se obtienen entonces **más de dos unidades simples**, y por esto es un **lípido complejo**.

Composición:

Base: esfingosina o esfinganina.

Ácidos grasos: de **muy larga cadena**, saturados y monoinsaturados, de número par e impar de C.

Casi no se hallan 2-OH ácidos.

Por su **alto grado de saturación**, la esfingomielina se vincula favorablemente con la estructura rígida del **colesterol** en microdominios de las membranas celulares que se denominan rafts, constituyendo fases líquidas ordenadas. En un raft suele haber unas 3000 unidades de esfingomielina.

También constituyen los caveolae, que son microdominios en la membrana plasmática formados por lipoproteínas, colesterol y esfingolípidos. Forman la capa externa de la bicapa lipídica de la membrana plasmática.

Actividad 19

a. Compare las estructuras de las lecitinas (Figura 16) y de las esfingomielinas (Figura 22) desde el punto de vista de su capacidad de formar puentes de hidrógeno con el agua.

b. Analice su carga eléctrica a pH fisiológico.

6.c.II. Glicosfingolípidos

Como se mencionó en la Sección 6.c., una **ceramida** puede vincularse a partir de la función **alcohol primario** de la base esfingoidea a otro compuesto, integrando un **lípid hidrolizable complejo**.

Si el otro compuesto es un **hidrato de carbono**, los lípidos resultantes se denominan **glicosfingolípidos**, donde el prefijo **glico** indica **carbohidrato**.

Existe una gran variedad de **glicosfingolípidos**, de los cuales se van a analizar dos clases:

6.c.II i. Glicosfingolípidos neutros: cerebrósidos

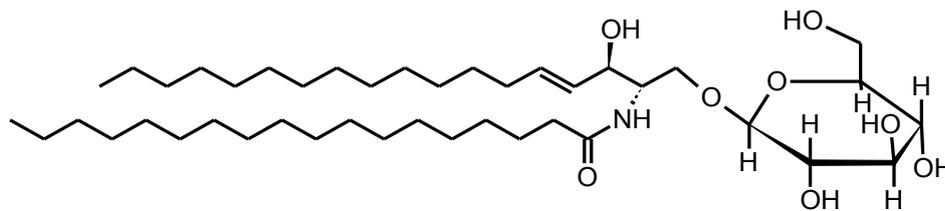


Fig. 23. Estructura de líneas de una glucosilceramida. Tomada de Christie, 2017.
<http://www.lipidhome.co.uk>

Actividad 20

En la Figura 23, que representa un **cerebrósido**, señale:

- la base de larga cadena (esfingosina).
- el ácido graso.
- la ceramida
- el monosacárido (una unidad de hidrato de carbono).

En general en los cerebrósidos, el monosacárido es la **D-galactosa** o la **D-glucosa**, aunque también pueden presentarse disacáridos como la **lactosa** (sus estructuras se estudian en el Capítulo 10).

Se encuentran en tejidos animales, en muy baja concentración.

Son precursores biosintéticos de oligoglicosilceramidas y de gangliósidos.

Cumplen funciones diversas en el sistema inmune.

Composición:

Ácidos grasos:

Poseen mayor porcentaje de ácidos grasos saturados que en otras clases de lípidos.

Se hallan 2-OH ácidos frecuentemente.

Los ácidos grasos son de cadena muy larga, usualmente de 24C, tanto 24:0 como 24:1.

Base: esfingosina y análogos en animales.

Estos compuestos pueden integrar una densa red de puente de hidrógeno intermolecular entre moléculas de la misma clase y también pueden asociarse con el agua y con proteínas.

Actividad 21

Analice en la estructura de la Figura 23, las vías por las cuales pueden darse interacciones de puente de hidrógeno intermoleculares con moléculas de agua. Dibuje las interacciones.

6.c.II.ii. Glicosfingolípidos ácidos. Gangliósidos

Están constituidos por una **ceramida** y una **cadena de varias unidades de monosacárido**, llamada **cadena de oligosacáridos** (oligos= pocos). Entre esas unidades de monosacáridos se encuentra el ácido **N-acetilneuramínico** (comúnmente abreviado **NANA** (Figura 24)).

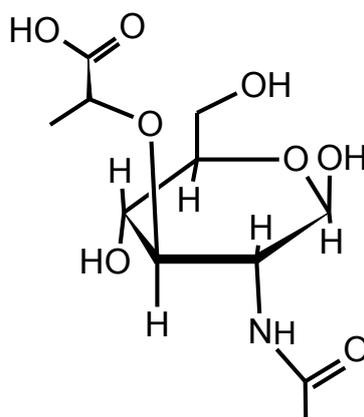


Fig. 24. Estructura de líneas y cuñas del ácido N-acetilneuramínico

Actividad 22

Analice las funciones orgánicas que se encuentran en el NANA (Figura 24) y explique por qué este compuesto da carácter ácido a la estructura que integra.

Los **gangliósidos** se agrupan en varias subclases, que dependen de la secuencia de unidades de monosacárido y de NANA (u otros compuestos similares) que integran la cadena de oligosacáridos. Un ejemplo se observa en la Figura 25:

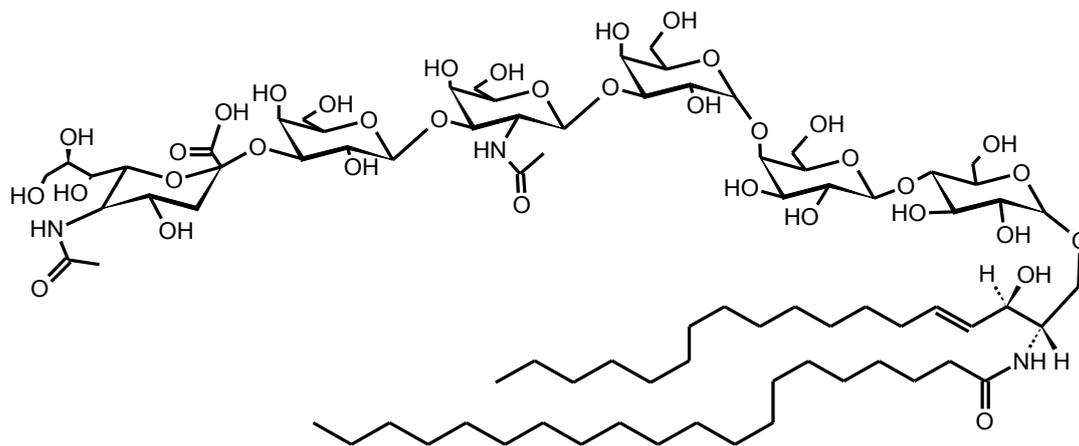


Fig. 25. Estructura de líneas y cuñas de un gangliósido. Tomada de LIPID MAPS <http://www.lipidmaps.org/>

Actividad 23

- Señale en la estructura de la Figura 25 la ceramida y la cadena de oligosacárido.
- Señale todas las unidades de NANA que presenta.

Ubicación: ganglios y en otros tejidos animales, en las superficies celulares.

Ejemplo: antígenos de grupos sanguíneos A, B, O.

Composición

Ácidos grasos: se encuentran:

Ácido Esteárico (18:0) 80-90% de los FA

Pequeñas cantidades de 16:0, 20:0 y 22:0,

Cadenas saturadas o con baja insaturación, nunca PUFAS.

Baja presencia de 2-hidroxiácidos.

Base: generalmente **esfingosina** o el análogo de C-22.

La composición de la porción **ceramida** es relevante para su función biológica.

Función: marcadores superficiales de las células para **reconocimiento celular** y **comunicación intercelular**, a través de la **cadena de oligosacárido**, que se extiende externamente a la superficie celular y participa de interacciones intermoleculares.

Los **gangliósidos** y otras **oligoglicosilceramidas** se agrupan formando *clusters* vía puente de hidrógeno a través de sus grupos -OH y amida.

Sección 7. Lípidos no hidrolizables

7.a. Ácidos grasos libres

Como se dijo anteriormente, los ácidos grasos sin esterificar sólo se encuentran a nivel de trazas en las células.

7.b. Prostanoides

Subclase de EICOSANOIDES

Prostaglandinas

Tromboxanos

Prostaciclinas

En humanos, estos lípidos están involucrados en respuestas inflamatorias. Los **prostanoides** son lípidos ubicuos en tejidos animales. Coordinan una variedad de funciones y procesos dentro de las células donde se originan o en células adyacentes, en respuesta a determinados estímulos. Tienen función homeostásica en la protección de la mucosa gástrica, gestación, parto y en condiciones patológicas: inflamación, enfermedad cardiovascular y cáncer.

Prostaglandinas

Son derivados del **ácido prostanico** (ácido 7-(2'-octilciclopropil)-heptanoico), (Figura 26):

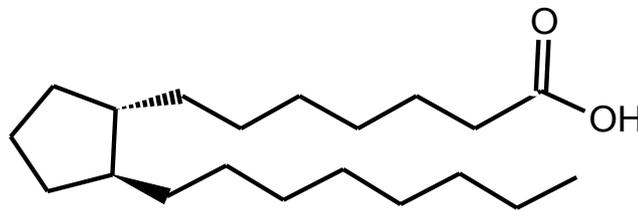


Fig. 26. Estructura de líneas y cuñas del ácido prostanico

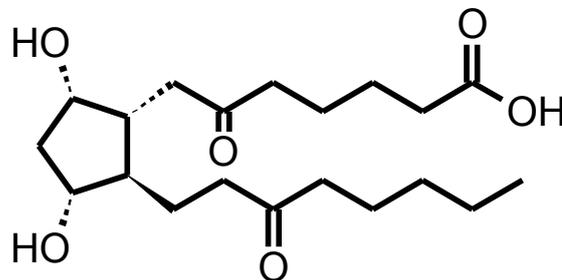


Fig. 27. Ejemplo de prostaglandina. Tomada de Tomada de LIPID MAPS
<http://www.lipidmaps.org/>

Se diferencian por los distintos grupos funcionales en el anillo (véase un ejemplo en la Figura 27) y cumplen importantes funciones biológicas. Derivan biosintéticamente del **ácido araquidónico (20:4(n-6))** y de otros ácidos poliinsaturados (**20:3(n-6)** y **20:5(n-3)**).

7.c. Esteroles

Los esteroles son alcoholes derivados del hidrocarburo esterano (Figura 28).

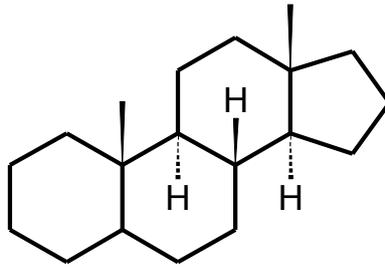


Fig. 28. Estructura de cuñas y líneas del esterano. Se dibujan los H que indican estereoquímica

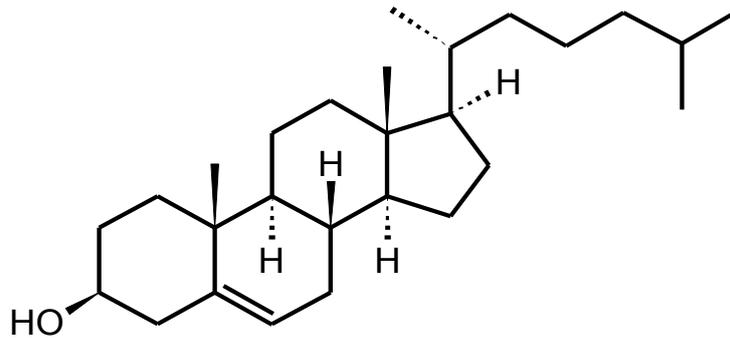


Fig. 29. Estructura de líneas y cuñas del colesterol

El **colesterol** (Figura 29), en los tejidos animales, está mayormente localizado en la membrana plasmática (30-50%). Se encuentra libre y esterificado con ácidos grasos formando **ésteres del colesterol**.

En vegetales tiende a ser un componente minoritario dentro de la mezcla de esteroides (**fitosteroides**) y también actúa como precursor de hormonas vegetales.

La parte rígida se ubica entre los lípidos de membrana con cadenas saturadas rectas.

El colesterol incrementa el orden de la membrana, **reduciendo su permeabilidad y fluidez**.

Potencialmente, restringe la difusión de las proteínas de membrana.

En las membranas se distribuye en los *rafts*.

SECCIÓN 8. CUADRO RESUMEN DE LÍPIDOS HIDROLIZABLES

CON GLICERINA						
CLASE	LÍPIDOS	Grupos Funcionales	Otros componentes	Función	Propiedades	Carga eléctrica a pH fisiológico
Simples	MAG	éster	ácidos grasos	intermediarios biosintéticos	tensoactivos, anfipáticos	neutros
	DAG	éster	ácidos grasos	intermediarios biosintéticos	tensoactivos, anfipáticos	neutros
	TAG	éster	ácidos grasos	reserva energética	hidrofóbicos	neutros
Complejos	PA*	éster éster fosfórico	ácidos grasos ion fosfato	intermediarios biosintéticos señal celular docking con proteínas	polares	(-)
	PE*	éster éster fosfórico	ácidos grasos ion fosfato etanolamina	lípidos de membrana celular	polares	(+/-)
	PS*	éster éster fosfórico	ácidos grasos ion fosfato serina	lípidos de membrana celular	polares	(+/-)
	PC*	éster éster fosfórico	ácidos grasos ion fosfato colina	lípidos de membrana celular	polares	(+/-)
	Glicosil DAG**	éster unión glicosídica	ácidos grasos carbohidratos	lípidos de membrana celular vegetal	polares	neutros

*GFL: Glicerofosfolípidos ** Gliceroglicolípidos

con BASES ESFINGOIDEAS						
Clase	Lípidos	Grupos Funcionales	Otros componentes	Función	Propiedades	Carga eléctrica a pH fisiológico
Simple	Ceramidas	amida	ácidos grasos	intermediarios biosintéticos	tensoactivos, anfipáticos	neutros
Complejos	Cerebrósidos*	amida unión glicosídica	ácidos grasos monosacárido u oligosacáridos	Integran membranas celulares Tejidos nerviosos	polares	neutros
	Gangliósidos*	amida unión glicosídica	ácidos grasos cadena de oligosacáridos NANA	señal molecular inmunología	hidrofílicos	(-)
	Esfingomielinas**	amida éster fosfórico	1 ácido graso 1 base esfingoidea 1 ion fosfato 1 base de cadena corta	estructural	polares	(+/-)

*Glicoesfingolípidos ** Fosoesfingolípidos

Bibliografía

Bell, M. V.; Dick, J. R. and Kelly, M.S. (2001). *Lipids*, 36 (1): 79-82.

Christie, W. (2017). <http://www.lipidhome.co.uk>. The Lipid Web. <http://lipidlibrary.aocs.org>

Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K ; Merrill, A. H. Jr.; Murphy, R. C.; Raetz, C.; Russell, D. W.; Seyama, Y; Shaw,W.; Shimizu, T.; Spener, F; van Meer, G.; VanNieuwenhze, M. S.; White, S.; Witztum, J. L. and Dennis, E. A. (2005). A comprehensive classification system for lipids. *Journal of Lipid Research*. 46: 839–862.

Fahy, E., Subramaniam, S; Murphy, R. C.; Nishijima, M.; Raetz, C.; Shimizu, T.; Spener, F.; van Meer, G.; Wakelam, M. and Dennis, E. A. (2009). Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *Journal of Lipid Research*. April Supplement, S9-S14.

IUPAC- IUB. (1967). *Journal of Lipid Research*, 8: 523-528.

IUPAC- IUB. (1978). *Journal of Lipid Research*, 19: 114-128.

IUPAC. (2006). Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org>. created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins.

Iverson, S. J. (2009). Tracing aquatic food webs using fatty acids: from qualitative indicators to quantitative determination. In: Kainz M, Brett MT, Arts MT (eds). *Lipids in aquatic ecosystems*. Springer, New York, NY, p 281–308.

Lipid Maps- <http://www.lipidmaps.org>

Mascaretti, Oreste A. (2003). *Chemical Biology and Bioorganic Chemistry*. Chapter 11. Lipids and membranes. Edición del autor.

CAPÍTULO 10

HIDRATOS DE CARBONO

Monosacáridos: estructuras hemiacetálica y carbonílica. Estereoisomería. Anómeros. Epímeros. Estructuras de los monosacáridos hasta hexosas. Series L- y D- Nomenclatura. Formas de representación: estructuras de Fischer, de Haworth y conformacionales. Derivados de monosacáridos: derivados por reducción y por oxidación: desoxiazúcares. Alditales. Ácidos aldónicos, urónicos y aldáricos. Aminoazúcares. Azúcares fosforilados. Reacciones de monosacáridos: Formación de hemiacetales. Anómeros. Unión glicosídica y N-glicosídica. Disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos (glicanos: homo y heteroglicanos). Análisis de las estructuras de sacarosa, lactosa, maltosa, celulosa, almidón, glucógeno, quitina, arragenanos y oligosacáridos en glicoproteínas y glicolípidos.

Sección 1. Introducción

Históricamente, se designó como **carbohidratos** o **hidratos de carbono** a compuestos cuya fórmula condensada es $C_n(H_2O)_n$, que sugiere un compuesto de hidratación del carbono, donde cada átomo de C estaría vinculado a una molécula de agua (H_2O). Sin embargo, a fines del S. XIX, con los trabajos pioneros de Emil Fischer, se llegó a la elucidación estructural de esos compuestos: se demostró que no se trata de moléculas formadas por simple hidratación del C, sino que poseen complejas estructuras propias. Los carbohidratos también han sido denominados **glúcidos** o genéricamente **azúcares**, por el sabor dulce de algunos de ellos, aunque actualmente el campo de estudio de estos compuestos excede con mucho al rol clásico de almacenaje de energía o de componentes estructurales en los seres vivos. Actualmente, el campo de estudio de los carbohidratos se denomina **glicobiología**, y su objeto de estudio son los **glicanos**.

“Los **glicanos** son la tercera mayor clase de macromoléculas de importancia biológica, junto con las proteínas y los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Están involucrados en numerosos procesos biológicos, entre ellos, el plegamiento de las proteínas y el reconocimiento intra- e intercelular” (<http://www.glycome-db.org/>). Según IUPAC (IUPAC GOLD BOOK), se denomina **glicanos** a los **polisacáridos** simples (formados por una sola clase de **monosacáridos**) y complejos (formados por más de una clase de **monosacáridos**). Asimismo, pueden encontrarse como **glicoconjugados**, vinculados a proteínas y péptidos. Cabe aclarar que los **monosacáridos** son los carbohidratos más simples, cuya estructura se estudiará en este Capítulo.

Se denomina **glicoma** al conjunto de todos los carbohidratos de un organismo (Fiezi, 2000). De acuerdo a Gimeno y Barbeito (2004), debido al rol fundamental que cumplen los carbohidratos en el reconocimiento celular y transmisión de señales, descifrar el glicoma es un objetivo fundamental de la Biología Celular y Molecular actual.

¿A qué se debe la capacidad de los carbohidratos para codificar información y ser considerados actualmente como el punto final de la codificación de la información genética (Gimeno y Barbeito, 2004)? Cuando los nucleótidos se vinculan entre sí para integrar los ácidos nucleicos ADN y ARN, (Capítulo 13) o cuando los aminoácidos reaccionan para integrar las proteínas (Capítulo 12) sólo pueden formar compuestos lineales. En cambio, la vinculación química entre los hidratos de carbono puede ocurrir en diversos sitios de cada molécula, dando como resultado una enorme capacidad de almacenaje de información.

Por otra parte, los carbohidratos simples o sus derivados integran la estructura química de importantes biomoléculas, como los **gliceroglicolípidos** y **esfingolípidos** (**cerebrósidos** y

gangliósidos), ya estudiados en el Capítulo 9, y de los **nucleótidos** y **ácidos nucleicos** (Capítulo 13).

Los **polisacáridos** presentan una amplísima distribución en la Naturaleza, ya que constituyen las paredes celulares de los vegetales (celulosa), el material del exoesqueleto de los artrópodos (quitina), y el repositorio de energía de vegetales (almidón) y animales (glucógeno).

Sección 2. Estructura de los monosacáridos

2.a. Estructuras de Fischer

Los monosacáridos son los carbohidratos más sencillos, contienen entre tres y nueve átomos de carbono. Su estructura abierta se representa mediante estructuras de Fischer (ver Anexo II).

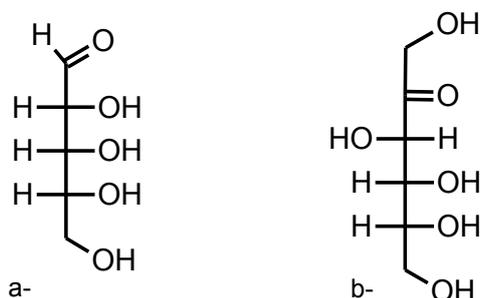


Fig. 1. Estructuras de Fischer de: a- D-ribosa b- D-fructosa

Actividad 1

Señale en las estructuras de la Figura 1, los grupos funcionales:

- Aldehído
- Cetona
- Alcohol primario
- Alcohol secundario

Los monosacáridos pueden considerarse polihidroxialdehídos y polihidroxicetonas. Los monosacáridos que presentan grupo funcional **aldehído** se denominan **aldosas** y los que presentan grupo funcional **cetona**, **cetosas**.

Las aldosas pueden considerarse derivados del gliceraldehído y las cetosas, derivados de 1,3-dihidroxiopropanona (Figura 2).

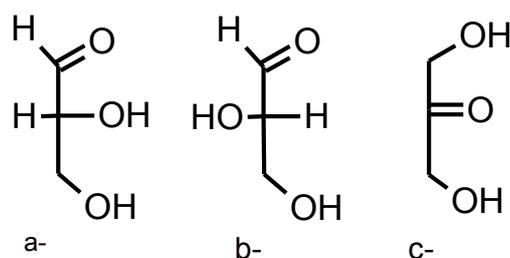


Fig. 2. a. D-gliceraldehído b. L-gliceraldehído c. 1,3-dihidroxiopropanona

Actividad 2

- Analice si los compuestos de la Figura 2 presentan C quirales.
- En caso de encontrar un C quiral, asigne su configuración con el sistema *R/S*.
- Utilizando el Anexo I, explique porqué se denomina **D-gliceraldehído** al compuesto de la Figura 2.a. y porqué se denomina **L-gliceraldehído** al compuesto de la Figura 2.b.

A partir del **D-gliceraldehído** puede escribirse la estructura de Fischer de la **serie D** de las aldosas de cuatro, cinco y seis átomos de C, llamadas respectivamente: aldotetrosas, aldopentosas y aldohexosas. A partir del **L-gliceraldehído**, puede escribirse la estructura de Fischer de la **serie L** de las aldosas de cuatro, cinco y seis átomos de C. Cada compuesto de la serie D es **enantiómero** del mismo compuesto de la serie L.

Actividad 3

- Utilizando la Tabla 8 del Apéndice:
 - Analice cuántas **aldotetrosas**, cuántas **aldopentosas** y cuántas **aldohexosas** aparecen en la tabla.
 - Cuente el número de átomos de C quirales en el **D-gliceraldehído** y en las dos **aldotetrosas** de la Tabla 8 del Apéndice. Explique cómo surgen las dos aldotetrosas a partir del **D-gliceraldehído**.
- Escriba la estructura de las dos **aldotetrosas** que se obtienen a partir del **L-gliceraldehído**.
- Compare las cuatro **aldotetrosas**: las dos derivadas del **D-gliceraldehído** con las dos derivadas del **L-gliceraldehído** (escritas en el ítem anterior). Establezca las relaciones de isomería que existen entre los cuatro compuestos.

En el caso de los monosacáridos de cuatro, cinco y seis átomos de carbono, para utilizar el sistema D/L se toma el último C quiral como centro para la asignación. Si el **último C quiral** tiene el grupo –OH orientado hacia la **derecha** (en una estructura de Fischer), el compuesto se designa como **D**. Si en cambio, el **último C quiral** presenta el grupo –OH hacia la **izquierda**, el monosacárido se denomina **L**. Cabe señalar que los compuestos de la **serie L** son **enantiómeros** de los de la **serie D**, por lo cual se puede utilizar sólo una tabla de estructuras de Fischer de monosacáridos: se utiliza la serie D y la serie L de los monosacáridos se obtiene construyendo la imagen especular de los compuestos de la serie D.

Ejemplo 1

La Figura 3 muestra las estructuras de Fischer de:

a. D- galactosa

b. L-galactosa

c. D-fructosa

d. L-fructosa

Observe que **D- y L-galactosa** son un par de **enantiómeros**, lo mismo que **D- y L-fructosa**.

Observe que no hace falta invertir el dibujo del grupo carbonilo ni de los grupos alcoholes primarios (no son quirales).

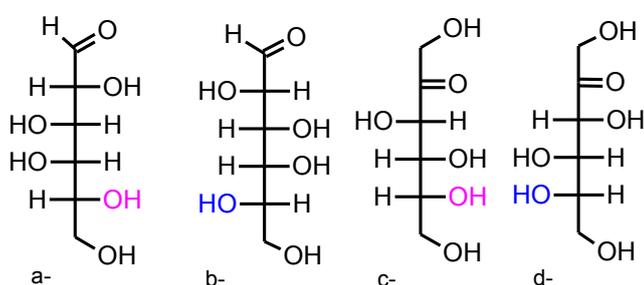


Fig. 3. Estructuras de Fischer de D- y L- aldosas y cetosas

Las aldosas más frecuentes en la Naturaleza son las aldohexosas y las aldopentosas. Monosacáridos de siete o más átomos de C suelen encontrarse como metabolitos secundarios en algunos organismos, y no son parte integrante del metabolismo celular básico.

Un caso particular de estereoisomería se da cuando una serie de monosacáridos se diferencia entre sí únicamente por la configuración de **un átomo de carbono quiral**. Estos isómeros se denominan **epímeros**. En la Figura 4 se observan las estructuras de Fischer de la D-ribosa, D-arabinosa y D-xilosa. La D-ribosa y la D-arabinosa tienen configuración opuesta en el segundo carbono: son entre sí **epímeros en C-2**. A su vez, la D-ribosa y la D-xilosa son entre sí **epímeros en C-3**.

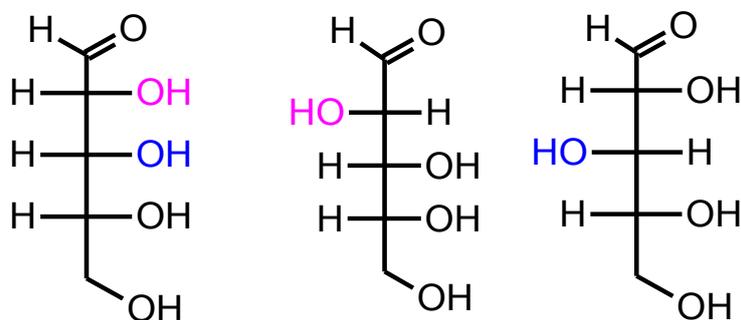


Fig. 4. Estructuras de Fischer de epímeros

2.b. Estructuras hemiacetálicas. Representación de Haworth. Anómeros

En los Capítulos 5 y 6 se analizó la formación de la estructura cíclica de monosacáridos, a partir de su estructura abierta o de Fischer. Las estructuras cíclicas se denominan **hemiacetales** y se representan mediante un sistema de representación denominado de **Haworth** (ver Anexo II). La función hemiacetal se observa en la Figura 5. El C funcional (señalado con asterisco) está vinculado a un -OR (se parece a un éter) y a un -OH (se parece a un alcohol). Sin embargo, no es ni un éter ni un alcohol, sino que es el grupo funcional **hemiacetal**.

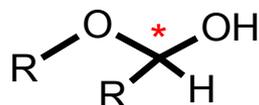


Fig. 5. Hemiacetal

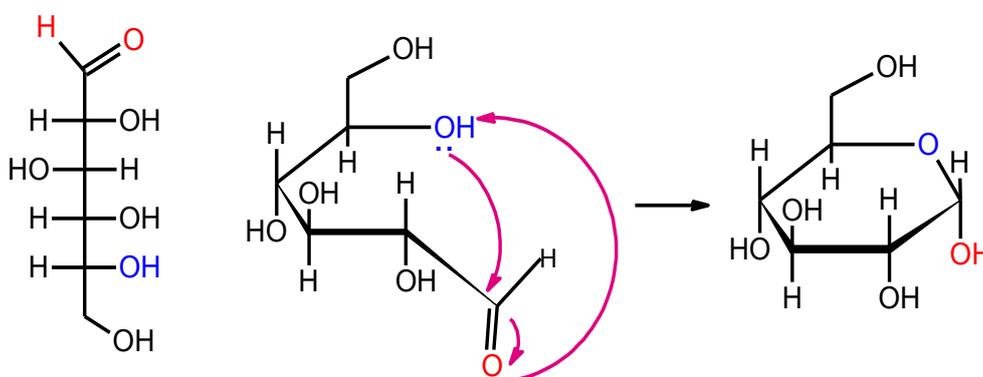


Fig. 6. Reacción de formación de la estructura de Haworth de la D-glucosa

En la Figura 6 se observa cómo la estructura abierta o de Fischer de la D-glucosa se pliega sobre sí misma, utilizando el grupo -OH del C-5 (en azul) como reactivo nucleofílico atacante y como sustrato, al grupo carbonilo (C-1, en rojo), que actúa como electrófilo.

La reacción de cierre del anillo (formación de la estructura hemiacetálica) es una reacción de Adición Nucleofílica al grupo carbonilo. En la Figura 7 se observan las etapas del mecanismo de la reacción de la D-ribosa para dar α -D-ribofuranosa, que se estudió en el Capítulo 6.

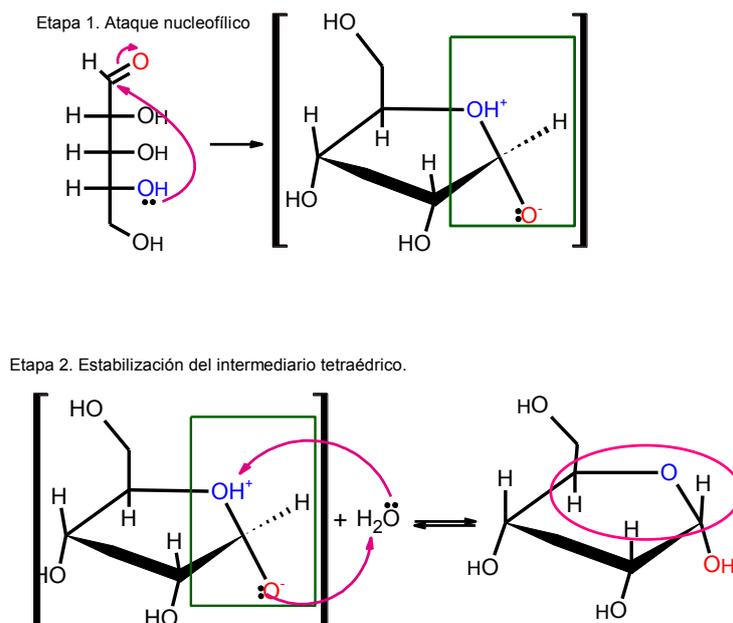


Fig. 7. Reacción de adición nucleofílica en la formación de la estructura hemiacetálica de la D-ribosa

Las aldohexosas suelen cerrarse mediante una reacción de adición nucleofílica intramolecular, dando anillos de seis átomos (cinco átomos de C y uno de O) denominados piranosas (Figura 8).

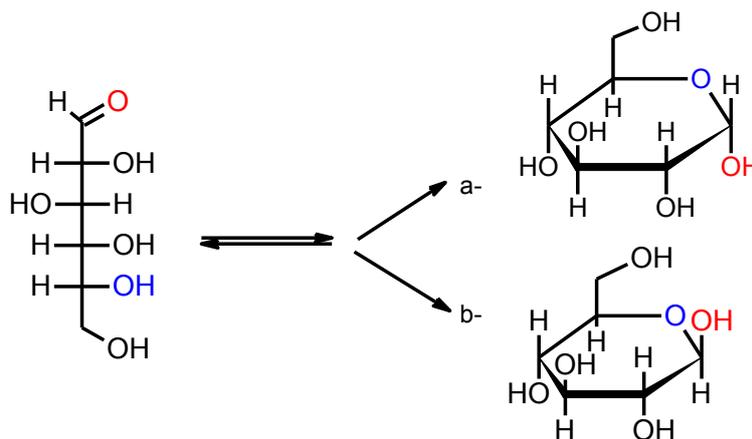


Fig. 8. Formación de hemiacetales a partir de la D-glucosa: a. α -D-glucopiranososa b. β -D-glucopiranososa

Actividad 4

Siguiendo el mecanismo formulado en la Figura 7, reescribalo para la formación del anillo hemiacetálico de la **D- glucosa** y explique cada una de las etapas del mecanismo. Para ello:

- Determine cuál es el sustrato (compuesto que pone en juego el C funcional para el nuevo grupo funcional producido en la reacción).
- Determine cuál es el reactivo.
- Explique el carácter nucleofílico o electrofílico de sustrato y reactivo.
- Aplique la teoría ácido-base de Brønsted-Lowry para explicar la última etapa de la reacción.

Los anillos de seis átomos formados en la estructura hemiacetálica de los monosacáridos se denominan **piranosas**, por similitud con el aromático pirano (Figura 9). Otra posibilidad de formación de estructuras cíclicas se da cuando los monosacáridos se cierran en anillos de cinco átomos (cuatro átomos de C y uno de O) (Figura 7), llamados **furanosas**, por su similitud con el aromático furano (Figura 9). Téngase en cuenta, sin embargo, que la similitud sólo es aparente, dado que los aromáticos son compuestos planares y los anillos piranósicos y furanósicos no lo son, porque están formados por átomos con hibridación sp^3 (geometría tetraédrica) (Figura 10).

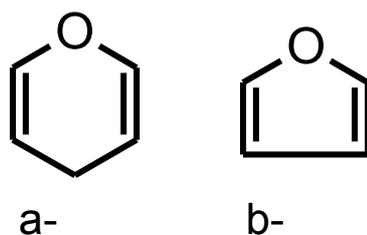


Fig. 9. Estructuras químicas de: a. pirano b. furano

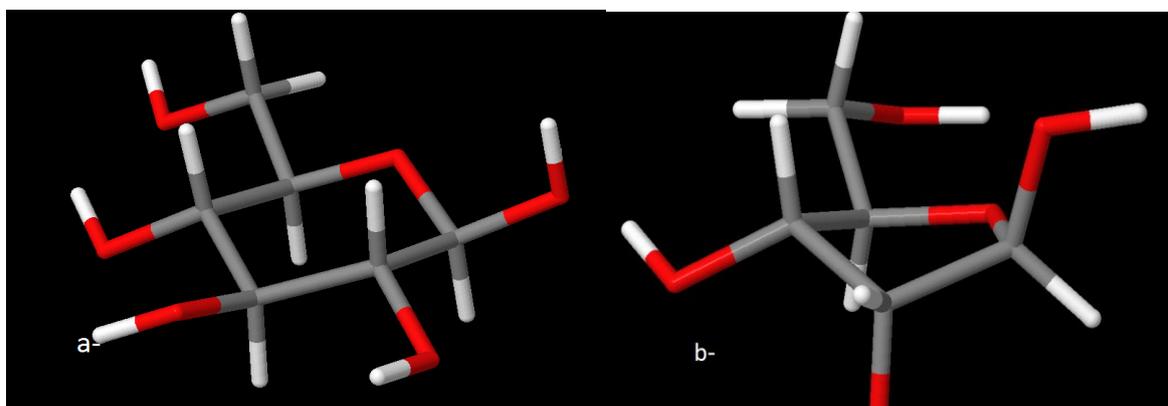


Fig. 10. Estructura de: a. β -D-glucopiranososa b. β -D-ribofuranosa

Las cetosas también se cierran formando anillos. En este cierre, se involucran el C-2 y, generalmente, el último alcohol secundario.

Actividad 5

Siguiendo el mecanismo formulado en la Figura 7, reescríbalo para la formación del anillo hemiacetálico de la **D-fructosa** para formar el anillo furanósico (**D-fructofuranosa**).

Las estructuras hemiacetálicas se escriben simplificadamente usando el sistema de representación de Haworth (Ver Anexo I).

Actividad 6

Observe la Figura 8.

- En la estructura de Fischer de la **D-glucosa**, cuente el número de C quirales y señálelos con un asterisco.
- En la estructura de la α -**D-glucopiranos**a, cuente el número de C quirales y señálelos con un asterisco.
- Repita el procedimiento con la estructura de **β -D-glucopiranos**a.
- Compare cuáles son los átomos de C quirales en la estructura de Fischer y en las piranosas.

Por la reacción de Adición Nucleofílica al carbonilo, el C funcional pasa de tener hibridación sp^2 (geometría trigonal planar) a tener hibridación sp^3 (geometría tetraédrica). Además, queda vinculado a cuatro grupos diferentes, por lo cual aparece como un nuevo centro quiral, que no está presente en la estructura de Fischer. Ese átomo de C, nuevo centro quiral, se denomina **C anomérico**.

Obviamente, este centro quiral aporta dos orientaciones posibles de los sustituyentes alrededor del mismo. Así, surgen dos estereoisómeros nuevos al formarse la estructura hemiacetálica. Los dos estereoisómeros que forman el nuevo par se denominan **anómeros**. Para distinguirlos, se los designa con las letras α y β antepuestas al nombre del compuesto, y éste, según su anillo, se nombra como **furanosa** o como **piranos**a. En la Figura 8 se observan ambos **anómeros** de la **D-glucopiranos**a.

En primer lugar, debe decidirse la ubicación del último grupo alcohol:

si el monosacárido pertenece a la **serie D**, ese grupo se escribe **hacia arriba**, fuera del anillo.

si el monosacárido pertenece a la **serie L**, ese grupo se escribe **hacia abajo**, fuera del anillo.

Luego, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

si se escribe el **anómero α** , el grupo **-OH** del **C anomérico** debe estar en **dirección opuesta** a la del último grupo alcohol que está fuera del anillo.

si se escribe el **anómero β** , el grupo **-OH** del **C anomérico** debe escribirse en la **misma dirección** que la del último grupo alcohol que está fuera del anillo.

Ejemplo 2

En la Figura 11 se observa la representación de Haworth de los dos anómeros de la **D-manosa**. Observe la orientación relativa entre el **grupo alcohol primario** (representado en rojo) y el grupo **-OH** del **C anomérico** (en azul). Como se trata de una **aldosa**, el átomo de **C anomérico** es el **C-1**.

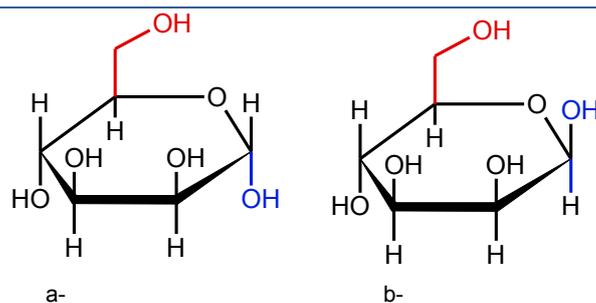


Fig. 11.a. α -D-manopiranososa b. β -D-manopiranososa

En el caso de las cetosas, al escribir las estructuras de Haworth se debe tener en cuenta que existen dos grupos alcohol primario no quirales, que no integran el anillo: el C-1 y el último C de la cadena. La decisión sobre la orientación se toma con el grupo **-OH** del **C anomérico**: **atravesado** con respecto al **último C**, si es el **anómero α** y del **mismo lado**, si se trata del **β** . Una vez que se escribe el anómero que se desea representar, se debe escribir también el C-1 (función alcohol primario), como sustituyente en el C-2.

Ejemplo 3

En la Figura 12 pueden observarse las estructuras de Haworth de los dos anómeros de la **L-fructosa**. Observe la posición relativa del **grupo alcohol primario** (C-6), que está hacia **abajo** en la serie **L** (representado en rojo), y el grupo **-OH** del **C anomérico** (en azul). Como se trata de una **cetosa**, el **átomo de C anomérico** es el **C-2**.

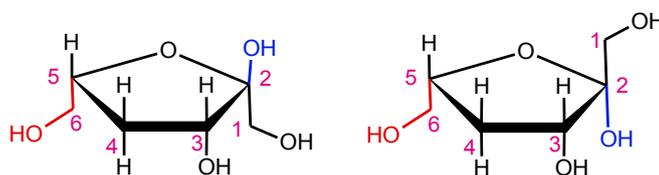


Fig. 12.a. α -L-fructofuranosa b. β -L-fructofuranosa

Las estructuras de Haworth son una representación simplificada de la real estructura cíclica de los monosacáridos. La verdadera forma de la estructura es la que surge de la unión de todos los átomos con configuración tetraédrica que constituyen cada anillo, ya sea piranósico o furanósico. Estas estructuras tienen cierta libertad de rotación de los enlaces simples. Ellas pueden adoptar formas extremas, llamadas **conformaciones de silla** o de **bote**, en el caso de las piranosas y estructuras no planares, llamadas **sobre**, en el caso de las furanosas. Existen formas intermedias que surgen de giros parciales. Generalmente, la **forma silla** es más estable que las demás para las piranosas, porque suele evitar la superposición en el espacio de los grupos funcionales voluminosos (-OH). La estructura real se conforma minimizando la superposición espacial de esos grupos, para reducir la denominada tensión estérica (es la tensión que se produce cuando dos grupos voluminosos ocupan zonas adyacentes en el espacio: estérica proviene del griego *stereos*: espacio).

Ejemplo 4

En la Figura 11. a. se observa la estructura de Haworth de la α -D-galactopiranososa.

En la Figura 11. B., la estructura de **silla** del mismo monosacárido. Observe que en la estructura de **silla**, los sustituyentes no están todos orientados verticalmente, como se presentan en la estructura de Haworth. En realidad, debido al modelo tetraédrico de cada átomo de C, algunos quedan verticales con respecto al anillo y otros, sesgados. Los sustituyentes en posición vertical se denominan **axiales** (se marcan en rosado en la figura) y los que están sesgados se denominan **ecuatoriales** (en azul en la figura). Si bien esta es la estructura real que presentan los monosacáridos cuando forman parte de estructuras más complejas, en este curso se usarán, por simplicidad, las representaciones de Haworth.

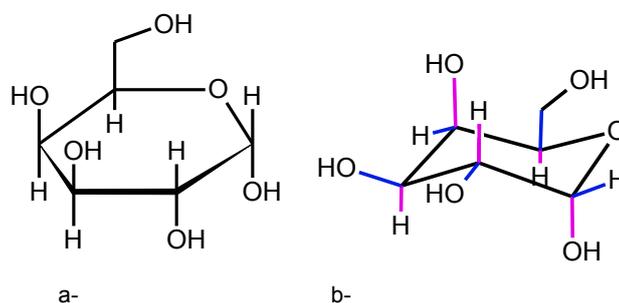


Fig. 13.a. Estructuras de Haworth b. de silla de α -D-galactopiranososa

No necesariamente las aldohexosas se cierran dando anillos de seis átomos (piranósicos) y las aldopentosas, anillos de cinco (furanósicos). Generalmente, la forma estable para las aldohexosas es el anillo piranósico y para las aldopentosas, el anillo furanósico, pero esto no es excluyente. En cuanto a las cetosas, las cetohexosas suelen dar anillos furanósicos.

Las estructuras piranósicas y furanósicas son la forma en que se presenta el monosacárido cuando se encuentra en estado sólido y también en solución. En solución acuosa, el agua compite con el -OH del C que realiza el ataque al carbonilo y la estructura hemiacetálica tiende a abrirse volviendo a dar la estructura abierta. La estabilidad de cada forma depende de la ubicación de los sustituyentes en cada C quiral y no es igual para todos los monosacáridos. Sin embargo, el equilibrio está desplazado en un altísimo porcentaje hacia las formas piranósicas. Cuando los monosacáridos se unen entre sí o a otros compuestos para integrar glicoconjugados u otras biomoléculas complejas, lo hacen también en sus formas hemiacetálicas. En el Capítulo 6 se estudió la estructura de algunos nucleótidos que proveen energía (ATP) o que intervienen en procesos redox (NAD⁺, FAD). En el Capítulo 9 se analizó la composición química de los glicolípidos: éstos pueden estar constituidos por una matriz de glicerina o de una base esfingoidea, más una o dos moléculas de ácidos grasos vinculados a éstas y una o más unidades de monosacárido. En todas esas biomoléculas, las unidades de monosacárido se encuentran como estructuras cíclicas.

Actividad 7

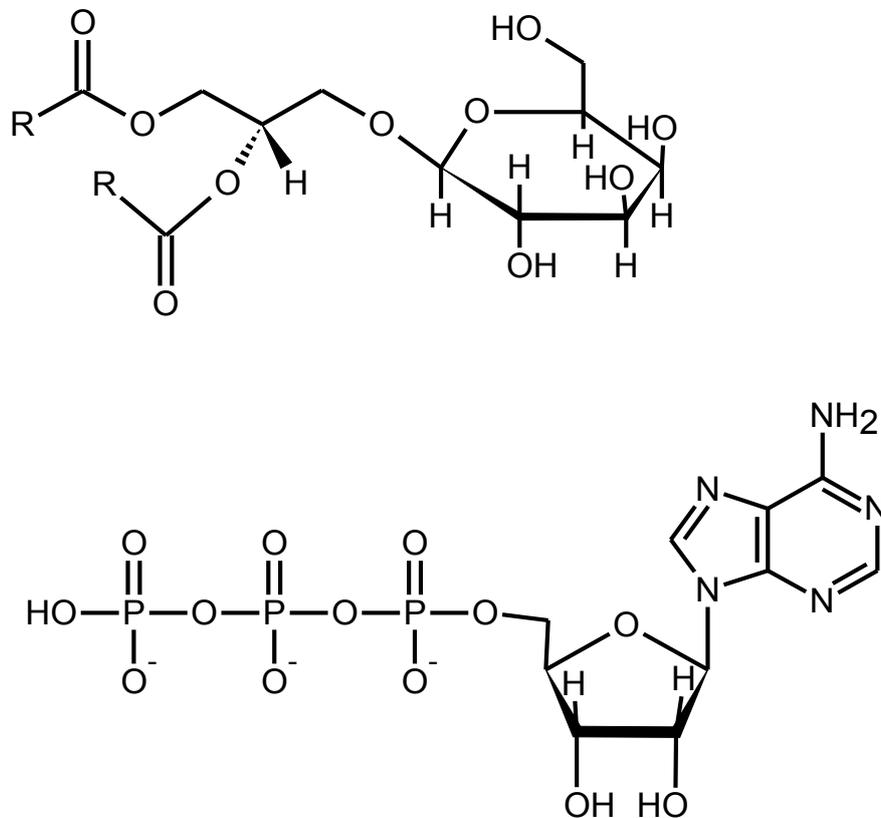


Fig. 14. Estructura química de un gliceroglicolípido y de ATP

Señale las estructuras de monosacáridos que integran cada una de las biomoléculas dadas.

Convierta cada monosacárido en una estructura abierta (de Fischer), y, con la ayuda de las Tablas 8 y 9 del Apéndice, identifique los monosacáridos.

Vuelva a las estructuras de las biomoléculas e identifique cuál anómero está presente en cada una y qué tipo de anillo presenta. Escriba el nombre completo de cada unidad de monosacárido tal como se encuentra en cada biomolécula.

Sección 3. Derivados de los monosacáridos. Azúcares fosforilados.

Desoxiazúcares. Aminoazúcares y acetilaminoazúcares. Derivados por oxidación y por reducción

3.a. Azúcares fosforilados

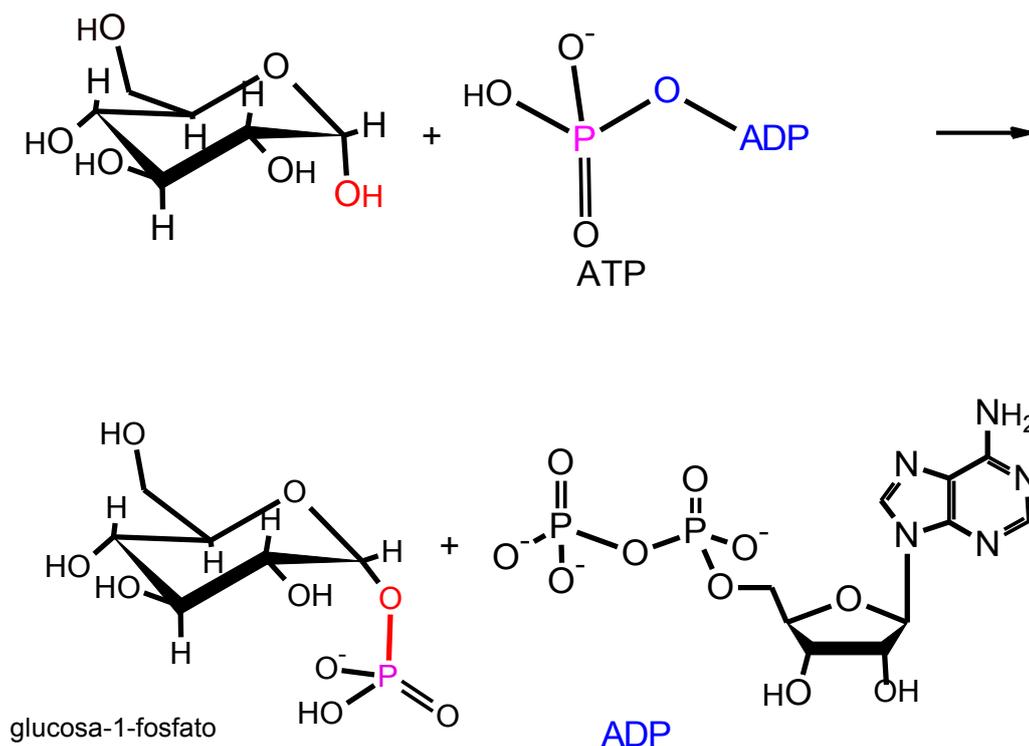
En el metabolismo de los carbohidratos es frecuente encontrar las unidades de monosacárido convertidas en ésteres del ácido fosfórico (Capítulo 7). El punto de partida para la biosíntesis del glucógeno (polisacárido de reserva energética en animales) y del almidón (polisacárido de reserva energética en vegetales), comienza con la formación de una unidad de **glucosa-6-fosfato** (se abrevia glucosa-6-P) o de **glucosa-1-fosfato** (glucosa-1-P), respectivamente.

¿Cómo se obtienen esas unidades de glucosa fosforiladas?

La biosíntesis de esos compuestos se produce a partir de la reacción química entre una unidad de D-glucosa libre con una molécula de ATP.

Actividad 8

La Figura 15 representa la reacción entre una molécula de **D-glucosa** con **ATP**, para dar **glucosa-1-P** (similar a la formación de glucosa-6-P, ya estudiada en el Capítulo 7):



- Determine sustrato y reactivo.
- Determine carácter nucleofílico y electrofílico en cada uno.
- Explique los pasos de la reacción, colocando flechas que indiquen el movimiento de electrones. Explique porqué el ADP es un buen grupo saliente.
- Dé el nombre completo de la **glucosa-1-fosfato**, indicando el tipo de anillo, la serie a la que pertenece y el anómero de que se trata.

En el Capítulo 5, se analizó que la glucosa, como cualquier alcohol, **no** tiene facilidad para perder un grupo -OH , porque éste es un pobre grupo saliente (el ion HO^- es una base fuerte). En cambio, éste puede actuar como reactivo nucleofílico ante un sustrato que tenga un buen sitio electrofílico. En el Capítulo 7, al analizar la formación de ésteres del ácido fosfórico, se vio que el **P** del grupo fosfato es un buen electrofílico, dado que está rodeado de átomos de O que le quitan electrones por resonancia y por los dipolos de enlace P-O.

Cuando se produce el ataque nucleofílico de un grupo –OH de la glucosa al P de un grupo fosfato del ATP, la glucosa fosforilada queda activada para un posterior ataque nucleofílico. Esto se debe a que el grupo fosfato es un buen grupo saliente, por ser la base conjugada de un ácido medianamente fuerte. Así, la posterior sustitución del grupo fosfato está favorecida termodinámicamente y la glucosa fosforilada puede intervenir en una reacción de sustitución que la vincule a otra unidad de monosacárido o a otro compuesto, como se verá en el apartado **Unión glicosídica**.

3.b. Derivados obtenidos por reducción. Desoxiazúcares

Cuando una de las funciones alcohol (primario o secundario) de un monosacárido se reduce dando una cadena hidrocarbonada saturada, el monosacárido correspondiente se denomina **desoxiazúcar**. Para nombrarlo, se escribe el número del átomo de C donde ha ocurrido la reducción, seguido del prefijo **desoxi** antes del nombre del monosacárido, como se observa en la Figura 16:

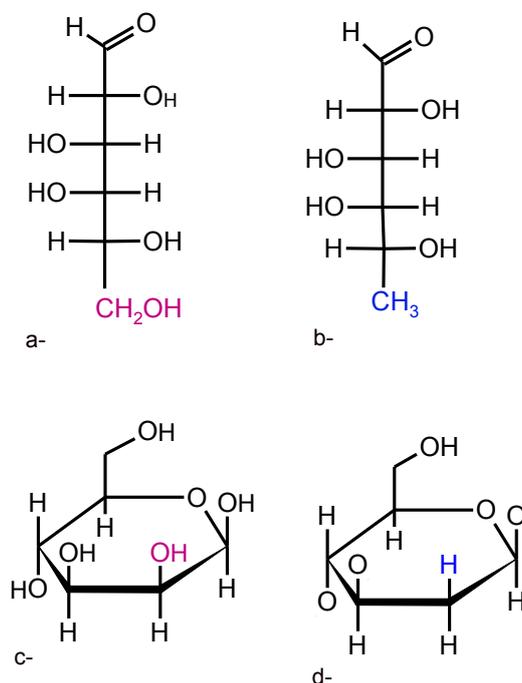


Fig.16. Estructuras de desoxiazúcares comparadas con las de los monosacáridos normales:
a. D-galactosa b. 6-desoxi-D-galactosa o fucosa c. -D-manopiranososa d.-D-2-desoximanopiranososa

3.c. Alditales

Actividad 9

Considere las siguientes estructuras de Fischer (Figura 17):

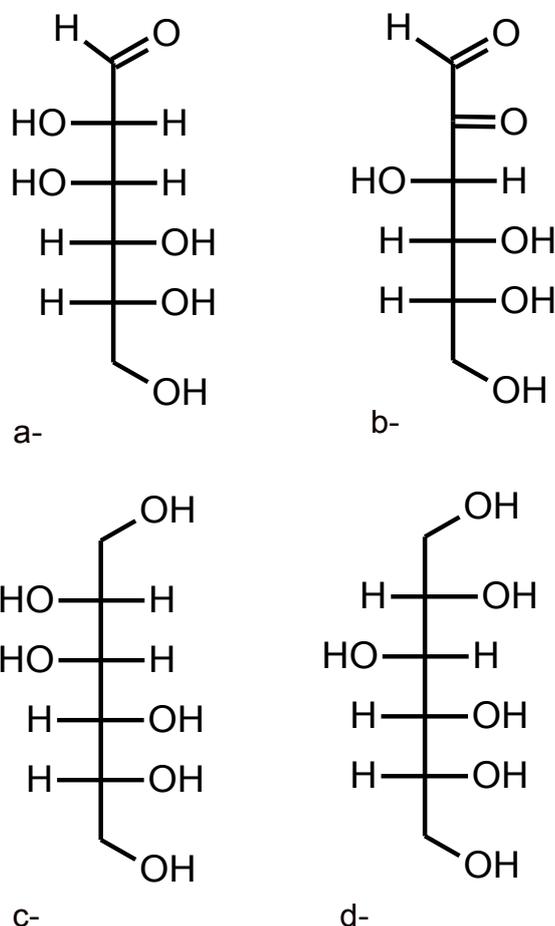


Fig.17. Estructuras de Fischer de: a. D-manosa b. D-fructosa c. manitol d. glucitol

a. Señale, cuando sea posible, el **grupo carbonilo**, e identifique si se trata de una **aldosa** o de una **cetosa**.

b. Calcule el estado de oxidación del **C carbonílico** en cada una.

c. Identifique cuáles de las estructuras que no poseen grupo carbonilo derivan por **reducción** de la respectiva aldosa o cetosa. Demuestre calculando el estado de oxidación del átomo de C que sufrió la reducción.

Los derivados de azúcares obtenidos por reducción del grupo carbonilo se denominan **alditales**. El alditol de la D-manosa es el **manitol** (se dice que era el maná que se menciona en la Biblia) y el de la D-fructosa (también se obtiene de la D-glucosa) es el **sorbitol** (utilizado como edulcorante en la industria de alimentos). El **ribitol** forma parte del FMN (Flavin Mono Nucleótido) y FAD (Flavin Adenina Dinucleótido), que actúan como aceptores de ion hidruro en procesos redox. El **mio-inositol** es importante constituyente de lípidos de membrana.

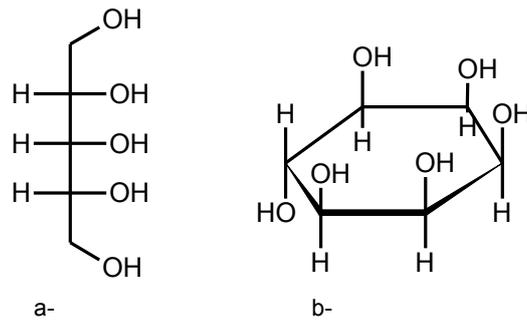


Fig. 18. Estructuras de Fischer de: a. ribitol y b. *mio*-inositol

3.d. Derivados obtenidos por oxidación. Ácidos aldáricos, aldónicos y urónicos

Los grupos aldehído y alcohol primario pueden oxidarse con facilidad, dando como resultado que los monosacáridos se conviertan en diversos derivados con grupos ácidos carboxílicos, como se observa en la Figura 19:

Actividad 10

La Figura 19 representa la estructura de Fischer de la D-galactosa y de sus derivados de oxidación:

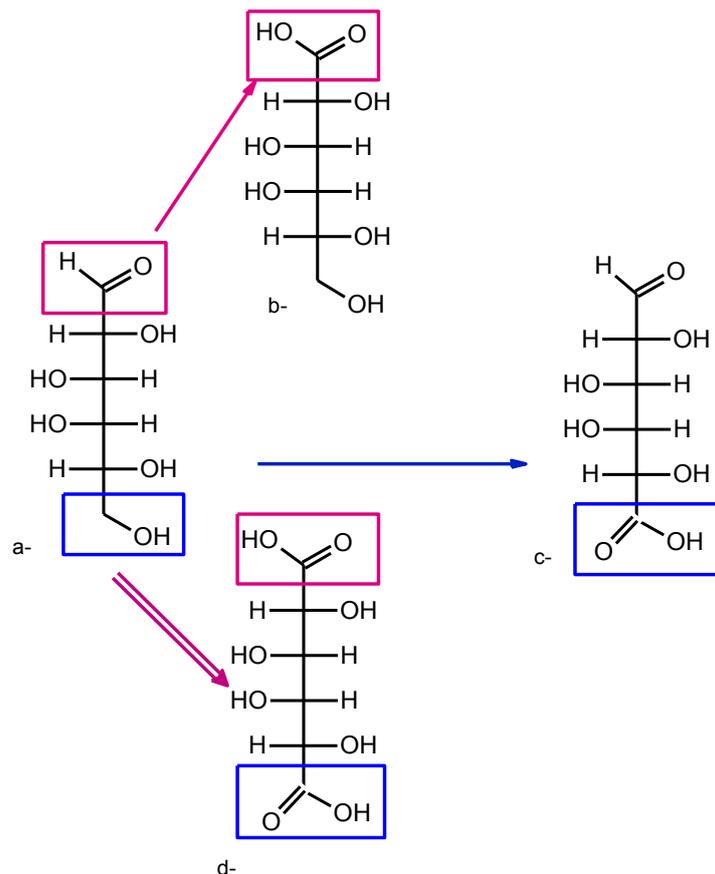


Fig.19. Derivados de oxidación de la D-galactosa: a. D-galactosa b. ácido galactónico c. ácido galacturónico d. ácido galactárico

- a. Determine los estados de oxidación de cada átomo de C señalado en la figura.
- b. Justifique que se ha producido una oxidación, en cada caso, al obtenerse cada ácido a partir de la D-galactosa.
- c. Como aplicación del tema de Estereoquímica, indique si alguna de las estructuras es una *forma meso* y justifique.

Los **ácidos aldáricos** tuvieron importancia históricamente en la determinación de la estructura de los monosacáridos. Los **ácidos urónicos** integran biomoléculas de importancia biológica, como los oligosacáridos (cadenas de unos pocos monosacáridos) que determinan los grupos sanguíneos en humanos. Los **ácidos aldónicos** son el producto que se obtiene cuando se aplica un reactivo oxidante suave a una solución de un monosacárido, para determinar la presencia de azúcares reductores, como se verá a continuación.

3.e. Azúcares reductores y no reductores

Los grupos aldehído y cetona que aparecen en las aldosas y cetosas, pueden oxidarse en medio alcalino, con oxidantes suaves, como son el Cu^{2+} o Ag^{1+} . Se denominan **azúcares reductores** los carbohidratos que dan reacción positiva con los reactivos que contienen esos iones.

La reacción positiva se debe a la presencia de los grupos aldehídos libres o potencialmente libres. Si se trata de cetosas, el medio alcalino provoca su conversión a aldosas, y desde allí, es posible la oxidación, por ello, todos los monosacáridos son reductores (Figura 20).

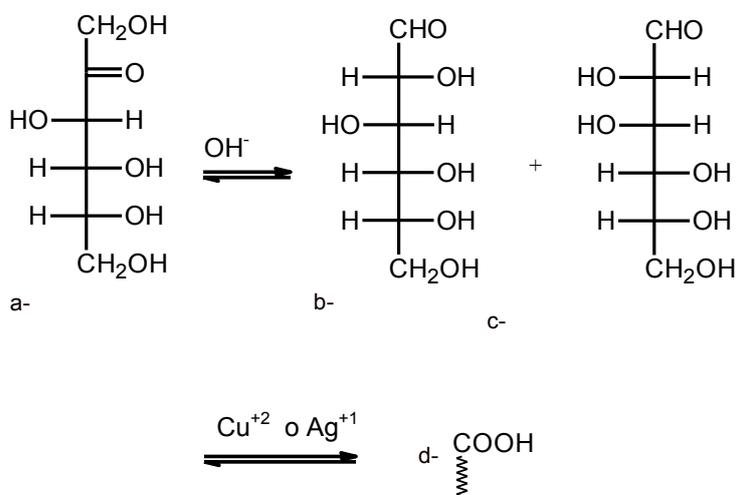


Fig. 20. Oxidación de aldosas y cetosas en medio alcalino: a. D-fructosa b. D-glucosa c. D-manosa e. grupo ácido en los ácidos aldónicos

Si se trata de cadenas de varias unidades de monosacáridos, el carbohidrato se considera **reductor** si posee un **C anomérico libre**. Así, el **hemiacetal** puede convertirse a **grupo aldehído** en solución, y luego, oxidarse. Si **todos los C anoméricos** están involucrados en uniones entre los monosacáridos (uniones glicosídicas), el compuesto resulta ser **no reductor** (Figura 21. a.).

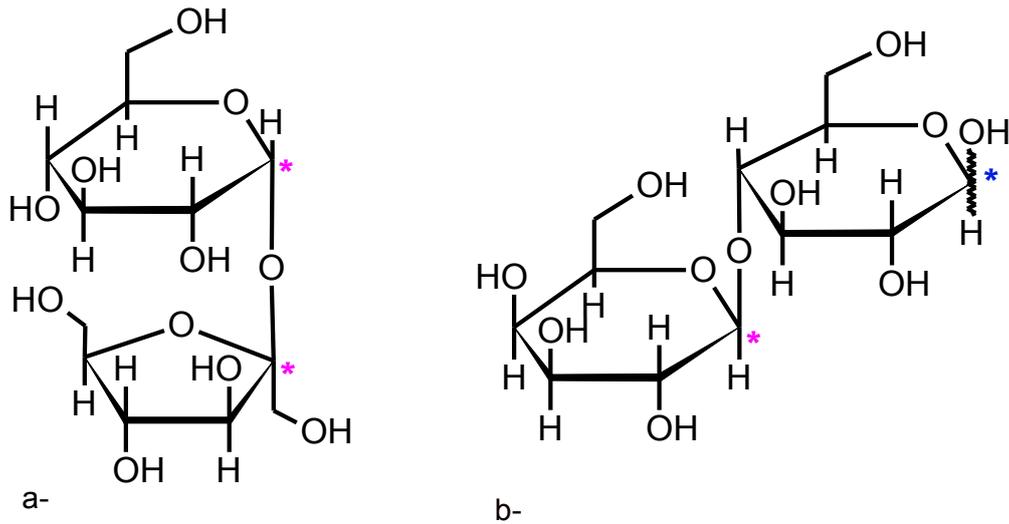


Fig. 21. Estructuras de Haworth de: a. sacarosa b. lactosa. Con *, los C anoméricos

En la Figura 21 se observan señalados con * rosa los C anoméricos involucrados en uniones glicosídicas y con * azul, el C anomérico libre, potencialmente reductor.

3.f. Derivados nitrogenados: aminoazúcares y acetilaminoazúcares

La Figura 22 representa la estructura de la **quitina**, que constituye el exoesqueleto de los artrópodos:

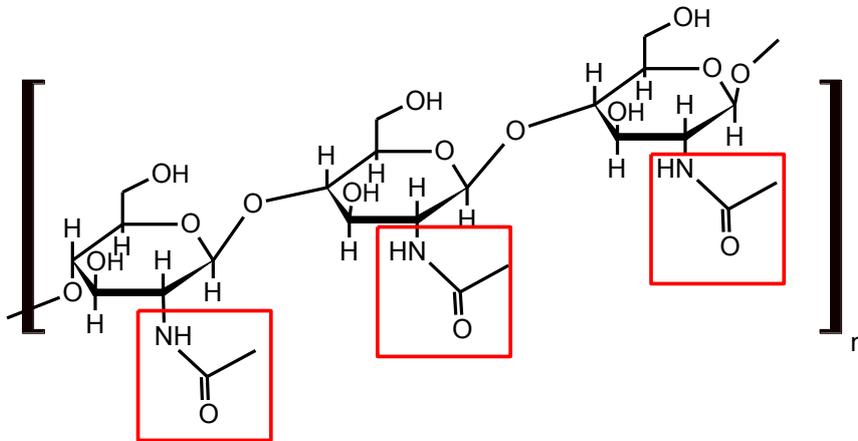


Fig. 22. Estructura de Haworth de un fragmento de quitina

Se puede observar que el grupo -OH del C-2 de cada unidad de la $\beta\text{-D}$ -glucopiranososa está sustituido por un **grupo acetamido** (recuadrado en rojo).

Cada una de esas unidades acetiladas se forma a partir de la sustitución del grupo -OH del C-2 por un grupo amino, que luego se acetila para dar la amida. La acetilación se produce por reacción entre el grupo amino de la **$\beta\text{-D-2-desoxi-2-aminoglucopiranososa}$** (comúnmente denominada **glucosamina**, Figura 23) como reactivo nucleofílico y el grupo acetilo del tioéster de la AcetilCoA (que actúa como sustrato electrofílico). Como se estudió en el Capítulo 7, la sustitución del grupo -SCoA está favorecida por ser un buen grupo saliente (el S soporta bien la carga negativa por ser un

átomo voluminoso), y así el nucleófilo amino queda unido al grupo acetilo, expulsándose la Coenzima A.

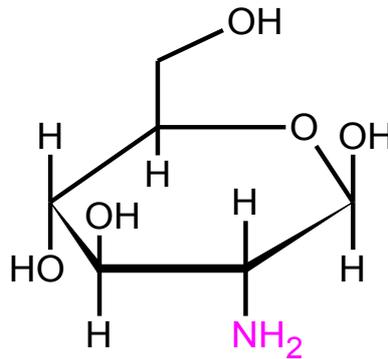


Fig. 23. Estructura de Haworth de la β -D-2-desoxi-2-aminoglucopiranososa

Sección 4. Formación de la unión glicosídica. *N*-y *O*-glicósidos

Se ha observado a lo largo de este curso que existen biomoléculas integradas por una o más unidades de carbohidratos simples o monosacáridos.

Por ejemplo, la **β -D-ribofuranosa** integra los nucleótidos NAD⁺/NADH; AMP/ADP/ATP (Figura 14, Figura 15) y el ácido ribonucleico (ARN). La **β -D-2-desoxirribofuranosa** integra el ácido desoxirribonucleico (ADN).

Como se ha estudiado en el Capítulo 9, unidades de **β -D-glucopiranososa** y de **β -D-galactopiranososa** son frecuentemente encontradas en la estructura de gliceroalcoholes (Figura 14) y de cerebrósidos. Otros azúcares derivados de monosacáridos forman parte de la estructura de los esfingolípidos más complejos: los gangliósidos.

Los monosacáridos se vinculan entre sí, formando entidades discretas, como los **disacáridos** (vinculación de dos unidades iguales o diferentes de monosacáridos). La **sacarosa** (Figura 21.a.) es el disacárido de mayor abundancia en la Naturaleza. La **lactosa** (Figura 21.b.) es el disacárido presente en la leche de los mamíferos. Las cadenas integradas por dos a veinte unidades de monosacáridos se denominan genéricamente **oligosacáridos**. Ellos forman parte de importantes entidades químicas, como las glicoproteínas u otras moléculas de importancia en reconocimiento molecular a nivel celular (por ejemplo, las diferentes cadenas de oligosacáridos vinculados a las proteínas de membrana celular de eritrocitos dan lugar a los diferentes grupos sanguíneos en humanos).

Por otra parte, existen entidades poliméricas, denominadas genéricamente **glicanos** o **polisacáridos**, formadas por más de veinte unidades de monosacáridos o derivados de éstos, como la **celulosa**, el **glucógeno**, el **almidón**, la **quitina**, los **carragenanos**, el **agar-agar**, que se analizarán en la próxima sección.

¿Cuál es la estructura química que permite la vinculación entre las unidades de monosacáridos o entre éstas y otras entidades químicas? La vinculación química entre un monosacárido y otra entidad química (que puede también ser un monosacárido), se denomina **unión glicosídica**. Si un monosacárido se vincula con otra entidad química mediante un átomo de **O**, la unión se denomina unión **O-glicosídica**, mientras que si la vinculación es a través de un átomo de **N**, la unión se denomina unión **N-glicosídica**.

Actividad 11

En la Figura 24 se observan distintas clases de biomoléculas integradas por una o más unidades de monosacáridos:

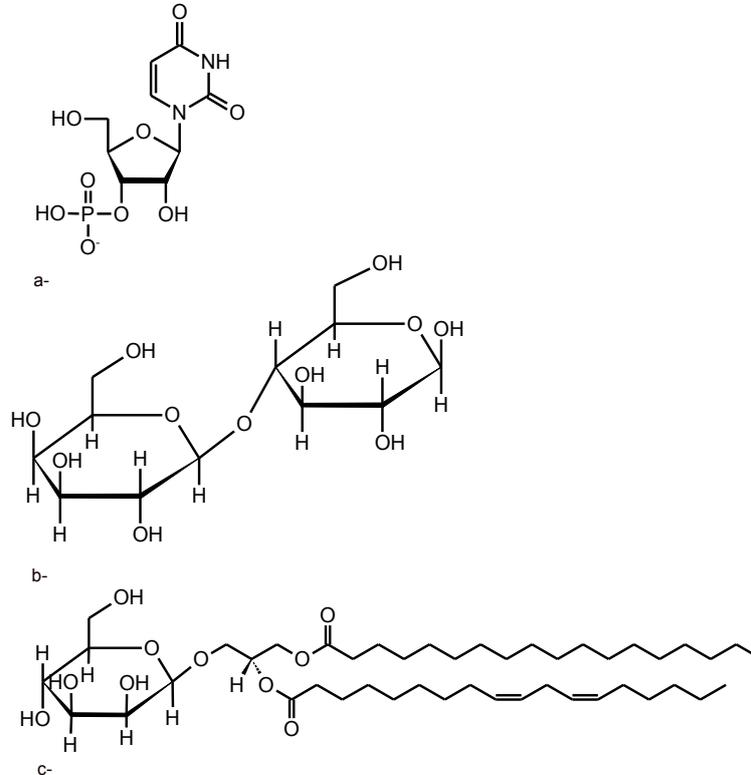


Fig.24. a.nucleótido b. lactosa c. gliceroglicólido

a. Señale e identifique cada monosacárido presente en cada biomolécula de la Figura 24.

b. Identifique las uniones O - y N -glicosídicas.

Las uniones glicosídicas se denominan indicando la configuración α o β de cada C anomérico puesto en juego en la formación de la unión, seguida de números que indican qué átomos quedaron vinculados a través del átomo de N o de O.

Ejemplo 5

La Figura 25 muestra las estructuras de los **disacáridos maltosa y celobiosa**:

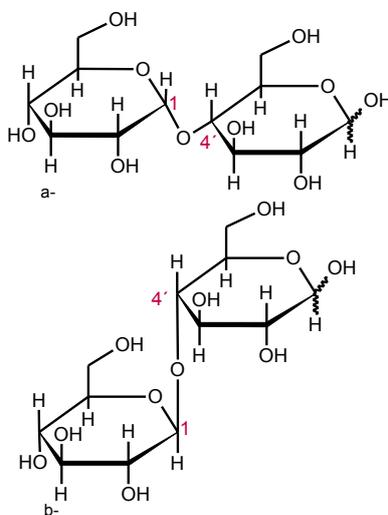


Fig. 25. A. maltosa b. celobiosa

Las dos estructuras son **disacáridos**, es decir, se constituyen a partir de la unión **O-glicosídica** entre dos unidades de monosacárido. En el caso de la **maltosa** (Fig. 25.a), las unidades estructurales que la constituyen son dos unidades de **α -D-glucopiranosas**. Una de ellas pone en juego el **C-1 (C anomérico)** y la otra, el grupo

-OH del C-4. Así, la **unión glicosídica** se denomina **α (1,4')**.

Se usa el símbolo "' " para designar el sitio de llegada (porque a la segunda unidad de monosacárido le corresponde la numeración 1', 2', etc) mientras que la numeración del sitio de partida (primera unidad de monosacárido) no lleva caracteres especiales.

En el caso de la **lactosa** (Fig. 25.b), la unión **O-glicosídica** se presenta entre dos unidades de **β -D-glucopiranosas**. La primera unidad pone en juego el C anomérico con configuración **β** y la segunda, el grupo

-OH del C-4. Así, la unión glicosídica se denomina **β (1,4')**.

Obsérvese que, como la segunda unidad de monosacárido no pone en juego el C anomérico, la configuración de éste es variable. En solución acuosa, puede presentar equilibrio entre ambos anómeros y la forma abierta. Cuando la configuración no está determinada, se la representa mediante una línea ondulada. Ese es el **extremo reductor** del disacárido.

La unión O-glicosídica constituye el grupo funcional acetal (Figura 26). Los **glicósidos (acetales)** son **estables en agua**, es decir, **no** vuelven a las formas abiertas o de Fischer en solución acuosa. Es necesario un medio ácido o catálisis enzimática para la hidrólisis de los glicósidos.



Fig. 26. Grupos Hemiacetal y Acetal

¿Cómo se produce la **unión glicosídica**? Ésta se produce mediante una reacción llamada **glicosidación**.

Actividad 12

- Considere la estructura del **gliceroglicolípido** representado en la Figura 24.c.
- Escriba la estructura de Haworth del monosacárido completo, como si se encontrara aislado.
- En la estructura de Haworth del monosacárido aislado, señale sitios ácidos y básicos según la teoría de Lewis, es decir, identifique posibles sitios electrofílicos y nucleofílicos.
- Observe la estructura de la unidad directamente vinculada al monosacárido. Escriba esa estructura en forma aislada, y efectúe el análisis de sitios ácidos y básicos de Lewis.
- Determine cuál de las dos entidades químicas (el monosacárido o la otra unidad vinculada a él) posee, cuando está aislada, el mejor sitio electrofílico. Justifique. Esa será la unidad que actuará como sustrato electrofílico en la reacción. La otra unidad, actuará como reactivo: ¿de qué clase?
- Analice si la reacción que producirá la unión glicosídica será una adición o una sustitución sobre el sustrato elegido en el punto e.

En la célula, el medio es acuoso y el pH es neutro. Si se considerase un monosacárido libre como posible sustrato electrofílico para la reacción de glicosidación, el reactivo deberá ser nucleofílico. Dado que el sustrato no posee sitios insaturados que permitan una adición, la reacción será entonces una sustitución nucleofílica, como se estudió en el Capítulo 5.

Para ello, es necesario que exista un **buen grupo saliente** en el sustrato, que será desalojado por el reactivo nucleofílico atacante. Si el monosacárido se encontrara libre, el grupo saliente a ser sustituido sería un grupo **-OH**, que debería salir como **ion HO⁻**. Éste es un **mal grupo saliente**, por ser una base fuerte. ¿Qué estrategia se ha desarrollado para que la reacción se produzca? Los monosacáridos previamente, son activados para la sustitución nucleofílica mediante la conversión en ésteres del ácido fosfórico (reacción de fosforilación), que se estudió en el Capítulo 7 y que se observa en la Figura 15 de este Capítulo.

Actividad 13

Observe el producto formado en la reacción descrita en la Figura 15 (Actividad 8) y justifique porqué la **glucosa-1-P** está activada para la sustitución nucleofílica, es decir, porqué será más favorable una sustitución sobre el C-1 de la **glucosa-1-P** que sobre el C-1 de una unidad de **glucopiranososa** sin fosforilar.

Para analizar cómo se vincula la **glucosa-1-P** con otra unidad de monosacárido, formando la unión glicosídica, realice la Actividad 14:

Actividad 14

La Figura 27 representa la reacción entre la **glucosa-1-P** y otra unidad de **glucosa** (ambas, en forma piranósica).

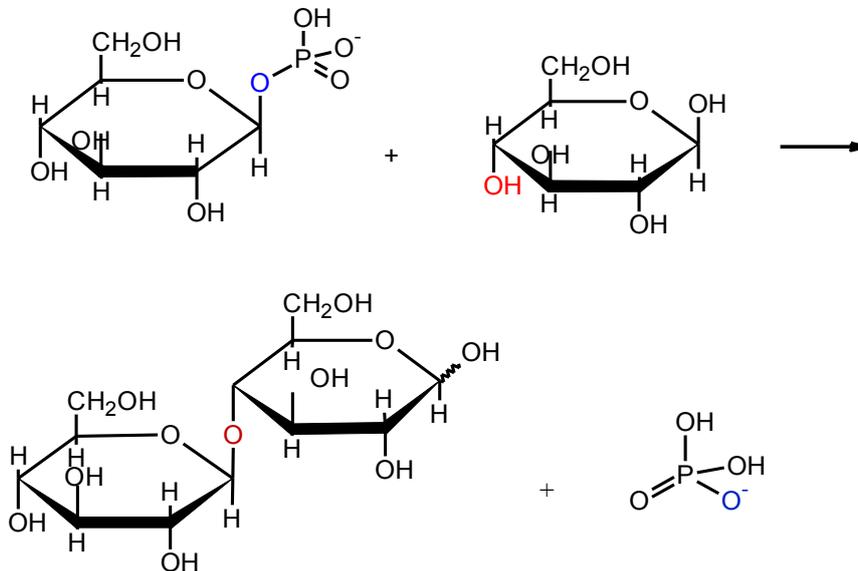


Fig.27. Reacción de formación de la unión glicosídica

- Señale **sustrato** y **reactivo**, e indique el carácter **nucleofílico/electrofilico** de cada uno, fundamentando con un análisis de los sitios ácidos o básicos de Lewis.
- Agregue los pares de electrones libres que faltan y señale con flechas curvas el flujo de electrones.
- Explique si la reacción procede mediante un mecanismo de **adición** o de **sustitución**.
- Señale el **grupo saliente** en el sustrato y explique si es buen o mal grupo saliente.
- Señale la **unión glicosídica** formada e indique su nombre.
- Explique si el disacárido formado es reductor o no reductor.

La unidad de glucopiranososa activada como **glucosa-1-P** actúa como **sustrato**, formando un intermediario carbocatión, que es estable por resonancia, como se observa en la Figura 28. Por ello, el mecanismo de la reacción es de tipo S_N1 (estudiado en el Capítulo 5).

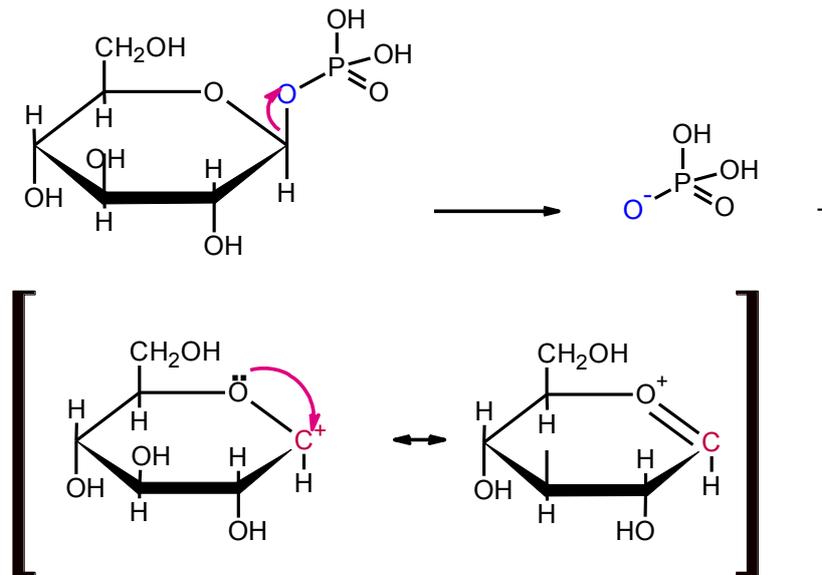


Fig. 28. Primer paso de la reacción: formación de un carbocatión estable por resonancia

Finalmente, la segunda unidad, actuando como reactivo nucleofílico, ataca al carbocatión y se forma la unión glicosídica (Figura 29):

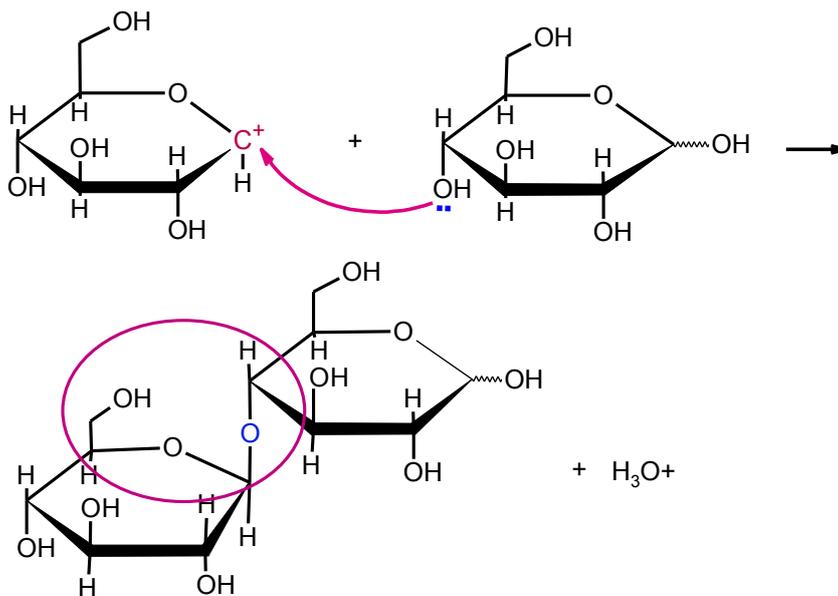


Fig. 29. Ataque nucleofílico sobre el carbocatión

Sección 5. Glicanos

El nombre más actual de las estructuras poliméricas integradas por unidades de carbohidratos o sus derivados es **glicanos**, antes llamados **polisacáridos**. Éstos pueden estar constituidos por unidades del mismo monosacárido (o derivado), que se denominan **homoglicanos** u **homopolisacáridos**, o bien por unidades diferentes. En este último caso, se denominan

heteroglicanos o **heteropolisacáridos**. Por otra parte, los carbohidratos pueden vincularse a otras entidades, formando **glicoconjugados**. Los **glicoconjugados** son asociaciones entre cadenas de oligosacáridos con proteínas y péptidos. Finalmente, también constituyen parte de la estructura molecular de lípidos complejos: gliceroglicolípidos y glicoesfingolípidos (cerebrósidos y gangliósidos), que se estudiaron en el Capítulo 9.

5.a. Homoglicanos: estructuras químicas de almidón, celulosa, glucógeno y quitina

En el caso del **almidón** y del **glucógeno**, la unidad de monosacárido es la **α -D-glucopiranososa**. En el caso de la **celulosa**, es la **β -D-glucopiranososa**. La **quitina** es, como se mencionó más arriba, un polímero de **β -D-2-acetamido-2-desoxiglucopiranososa**.

El almidón (en vegetales y hongos) y el glucógeno (en animales) (ambos polisacáridos se encuentran también en bacterias) constituyen reserva energética para los organismos: suministran unidades de glucosa para entrar en el ciclo de la glicólisis y producir energía. Los dos permiten el almacenamiento de energía en poco volumen, ya que permiten la acumulación de un alto número de unidades de glucosa en un volumen menor que si el mismo número de unidades de glucosa se encontraran aisladas. Esto se debe a la pérdida de una unidad de H_2O por cada unión glicosídica formada. Además, la alta proporción de grupos $-OH$ permite establecer una densa red de puente de hidrógeno entre los constituyentes del polisacárido, permitiendo un empaquetamiento más denso.

El **almidón** está constituido por dos clases de polímeros: la **amilosa** y **amilopectina**. La **amilosa** es lineal y está formada exclusivamente por entre doscientas a dos mil quinientas unidades de **α -D-glucopiranososa** vinculadas por **unión O-glicosídica $\alpha(1,4')$** . La **amilopectina**, polímero ramificado, está formada por aproximadamente treinta mil unidades de **α -D-glucopiranososa** vinculadas entre sí mediante uniones **O-glicosídicas $\alpha(1,4')$ y $\alpha(1,6')$** . En la Figura 30 se observa un fragmento de polisacárido mostrando ambas clases de unión glicosídica. En la **amilopectina**, las ramificaciones se producen aproximadamente cada veinticinco unidades de glucosa. Cada ramificación contiene quince a veinticinco unidades de glucosa. La **amilopectina** contiene entre trescientas y seis mil unidades de glucosa. En el **glucógeno**, las ramificaciones son más próximas entre sí, cada ocho a doce unidades de glucosa. La molécula de glucógeno contiene unas cincuenta mil unidades de glucosa.

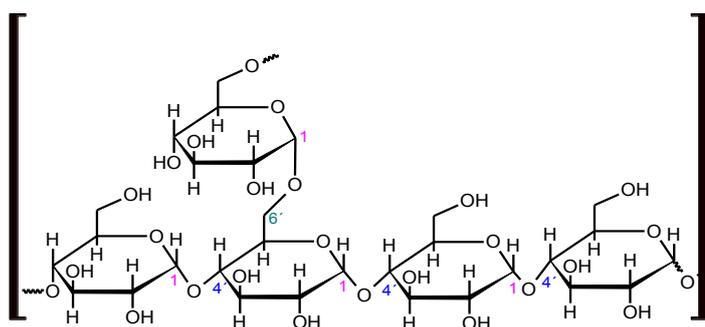


Fig. 30. Vinculación de unidades de α -D-glucopiranososa en amilopectina y en glucógeno

La **celulosa** está formada por la unión **O-glicosídica** tipo **$\beta(1,4')$** entre unidades de **β -D-glucopiranososa** (unas trescientas a quince mil unidades) (Figura 31). Por la forma de la unión glicosídica, se origina un polímero lineal, que constituye fibras que se vinculan entre sí por

interacciones de puente de hidrógeno intercatenarios. Este polisacárido tiene función estructural: forma parte de la pared celular de los vegetales.

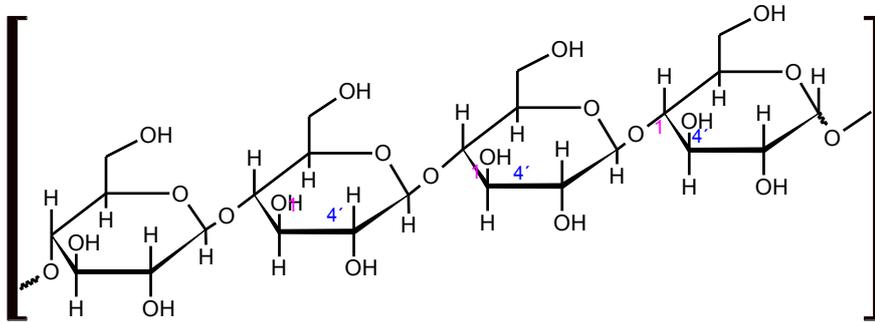


Fig. 31. Estructura de Haworth de una fibra de celulosa

La **quitina** (Figura 22) es un **homoglicano** formado, como se mencionó anteriormente, por **β -2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosas (comúnmente llamada N-acetilglucosamina)**. Las uniones **O-glicosídicas** son todas **β (1,4')**, por lo cual se constituye un polímero lineal, sin ramificaciones. Este polisacárido tiene función estructural: forma parte del exoesqueleto de los artrópodos y de la pared celular de hongos y de algunas algas.

5.b. Heteropolisacáridos o heteroglicanos

Carragenanos y agar-agar

Los **carragenanos** son glicanos preparados por extracción alcalina y modificación a partir de algas rojas (Rhodophyceae). Son polímeros lineales, de unas veinticinco mil unidades de derivados de la **D-galactosa**. La estructura depende de la fuente y de las condiciones de extracción.

Las unidades de derivados de **D-galactosa** que se encuentran son: **β -D-galactopiranosas-4-sulfato** y **3,6-anhidro- α -D-galactopiranosas** (Figura 32):

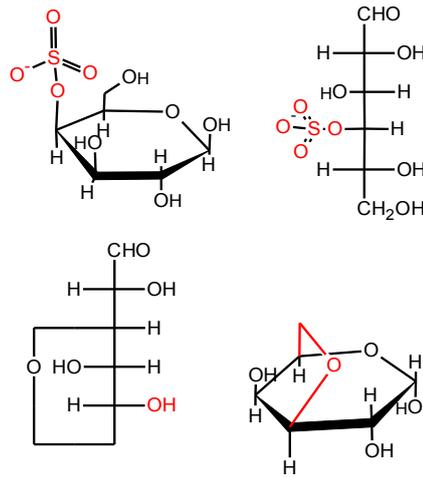


Fig.32. Estructuras de Fischer y de Haworth de: a. β -D-galactopiranososa-4-sulfato b. 3,6-anhidro- α -D-galactopiranososa

Los **carragenanos** son polímeros lineales formados por la alternancia de ambas unidades: **β -D-galactopiranososa-4-sulfato-(1,4')**-**3,6-anhidro- α -D-galactopiranososa-(1,3')**.

El **agar-agar** es un gelificante obtenido a partir de algas. Estructuralmente, es un **heteroglicano** formado por dos entidades diferentes: **agarosa** y **agaropectina**.

La **agarosa** es un polímero lineal, de masa molar relativa del orden de 120.000 Da, formada por unidades de **β -D-galactopiranososa** y de **3,6-anhidro- α -L-galactopiranososa** (Figura 33). Ambas unidades se vinculan a través de uniones **α (1,3')** y **β (1,4')**. La **agarosa** forma dobles hélices, por vinculación de las fibras mediante puentes de hidrógeno. Gelifica fácilmente, por absorción de agua.

La **agaropectina** es una mezcla heterogénea de moléculas más pequeñas, similares a las de agarosa, con mayor número de ramificaciones y con grupos sulfato ($-\text{OSO}_3^-$).

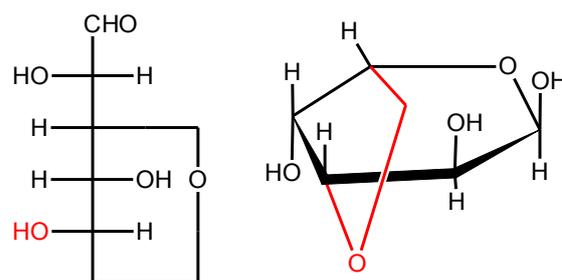


Fig. 33. Estructuras de Fischer y de Haworth de 3,6-anhidro- α -L-galactopiranososa

5.c. Glicoconjugados

Los **glicoconjugados** son compuestos de estructura compleja, formados en todos los casos, por cadenas de oligosacáridos vinculados a una cadena de aminoácidos.

La vinculación entre la parte de oligosacárido y la parte proteica se da mediante uniones **O-glicosídicas**, entre el C anomérico de una unidad de monosacárido y el grupo –OH de la cadena lateral de un aminoácido (generalmente, serina o treonina) (Figura 34).

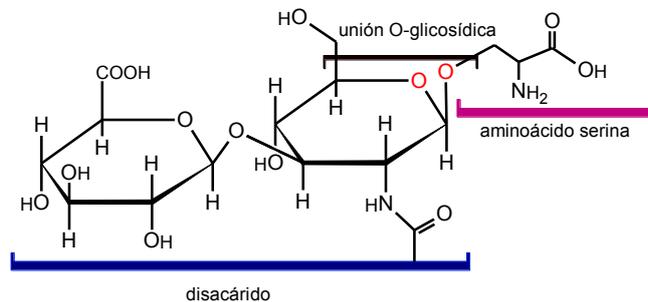


Fig. 34. Unión *O*-glicosídica con serina

En algunos casos, la vinculación se da a través de una unión **N-glicosídica**, que se forma entre el C anomérico de una unidad de monosacárido y un grupo –NH₂ de la cadena lateral de un aminoácido (generalmente, asparagina) (Figura 35).

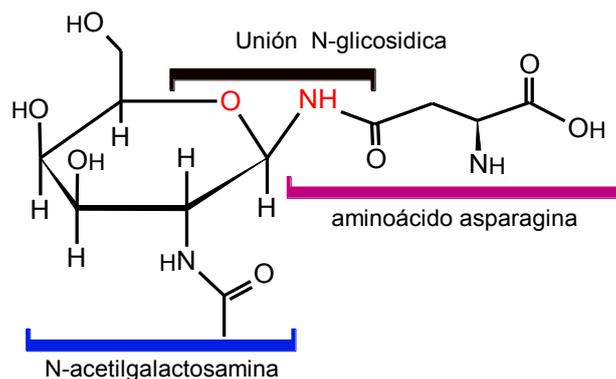


Fig. 35. Unión *N*-glicosídica entre *N*-acetilgalactosamina y asparagina

Las cadenas de oligosacáridos están integradas por derivados de los monosacáridos: los más frecuentes son **N-acetilglucosamina**, **ácido glucurónico**, **ácido N-acilmurámico** (Figura 36) y por unidades de monosacáridos simples como **D-galactopiranos**a y **D-manopiranos**a.

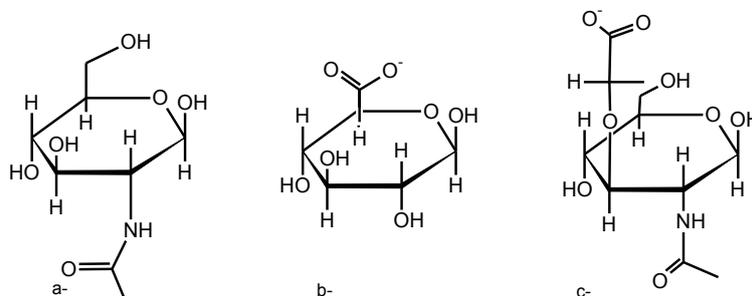


Fig. 36. Estructuras de Haworth de: a. *N*-acetilglucosamina b. ácido glucurónico c. ácido *N*-acilmurámico

Los **glicoconjugados** puede clasificarse en **glicoproteínas**, **peptidoglicanos** y **proteoglicanos**. Las **glicoproteínas** constituyen importantes biomarcadores que juegan roles en el sistema inmunológico. Los **peptidoglicanos** forman la pared celular de varias clases de bacterias, y los **proteoglicanos** forman tejidos conectivos, como por ejemplo, el ácido hialurónico. Sus estructuras complejas caen fuera del alcance de este libro.

Bibliografía

Fiezi, T. (2000). Progress in deciphering the information content of the 'glycome'- a crescendo in the closing years of the millennium. *Glycoconjugate Journal*.17, 553-565.

German Cancer Research Center Heidelberg, Central Spectroscopic Division Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg, Germany. <http://www.glycome-db.org/>.

Gimeno, E. J. y Barbeito, C. G. (2004). Conferencia: Glicobiología, una nueva dimensión para el estudio de la Biología y de la Patología. Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria. Tomo LVIII. ISSN 0327-8093.

González Mañas, J. M. Universidad del País Vasco. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. <http://www.ehu.eus/biomoleculas/hc/sugar6.htm>

IUPAC GOLD BOOK. <http://goldbook.iupac.org/>

Mascaretti, O. (2003). Chemical Biology and Bioorganic Chemistry. Edición del autor.

CAPÍTULO 11

FUNCIONES ORGÁNICAS NITROGENADAS I. Aminoácidos

Estructura de aminoácidos: análisis de las cadenas laterales. Interacciones intermoleculares no enlazantes entre cadenas laterales. Acidez y basicidad: equilibrios ácido-base de Bronsted de los aminoácidos. Zwitterión. Punto isoelectrico. Péptidos.

Sección 1. Introducción

Las **proteínas** son las biomoléculas más versátiles en cuanto a la multiplicidad de funciones fisiológicas que cumplen. Son macromoléculas, cuya estructura tridimensional determina su comportamiento físico-químico y biológico. La diversidad de cadenas proteicas se debe a la clase de compuestos simples que las integran, que son los **aminoácidos**. En el Ejemplo 1 se observa en la Figura 1, la representación tridimensional (usando software Jmol), de la proteína Ferritina (Código de Protein Data Bank 1R03 (Corsi et al., 2003)). Esta proteína actúa como transportadora de Fe. La macromolécula, formada por una sola cadena proteica en este caso, se enrolla en forma helicoidal. También se observa en el Ejemplo 1, Figura 2, la representación de un fragmento de los diez primeros aminoácidos de la cadena, con sus nombres y abreviaturas.

Ejemplo 1

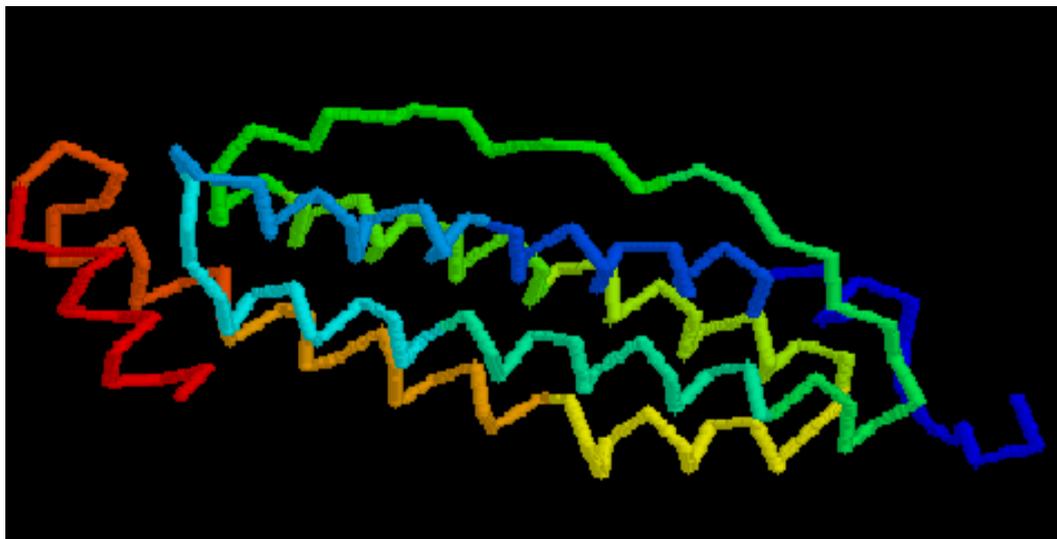


Fig. 1. Cadena proteica de la proteína 1R03 (Ferritina)

*****	S	R	V	R	Q					
(No identificados)	SER	ARG	VAL	ARG	GLN					
	SERINA	ARGININA	VALINA	ARGININA	GLUTAMINA					
	N	F	H	P	D	S	E	A	A	I
	ASN	PHE	HIS	PRO	ASP	SER	GLU	ALA	ALA	ILE
	ASPARAGINA	FENILALANINA	HISTIDINA	PROLINA	ASPÁRICO	SERINA	GLUTAMINA	ALANINA	ISOLEUCINA	
	N	R	Q	I	N				
	ASN	ARG	GLN	ILE	ASN				
	ASPARAGINA	ARGININA	GLUTAMINA	ISOLEUCINA	ASPARAGINA					

Figura 2. Secuencia de los diez primeros aminoácidos de la cadena proteica de la Ferritina

Sección 2. Formación de la unión peptídica

La **cadena polimérica** de las **proteínas** se denomina **secuencia de aminoácidos** o **cadena polipeptídica**. Para poder comprender la formación de estas secuencias y su estructura tridimensional, así como su comportamiento fisicoquímico, en este Capítulo se estudiará la estructura química de los aminoácidos y en el Capítulo 12, la estructura química de las proteínas.

Los **aminoácidos** son **ácidos carboxílicos** con, al menos, un grupo **amino** en la cadena. Los aminoácidos que forman parte de las proteínas son llamados **α -aminoácidos** porque el grupo amino se encuentra en el **C-2**, denominado **C- α** .

Fisiológicamente, los aminoácidos no suelen encontrarse libres, sino integrando cadenas poliméricas llamadas **cadena polipeptídicas** ¿Cómo se forman estas cadenas?

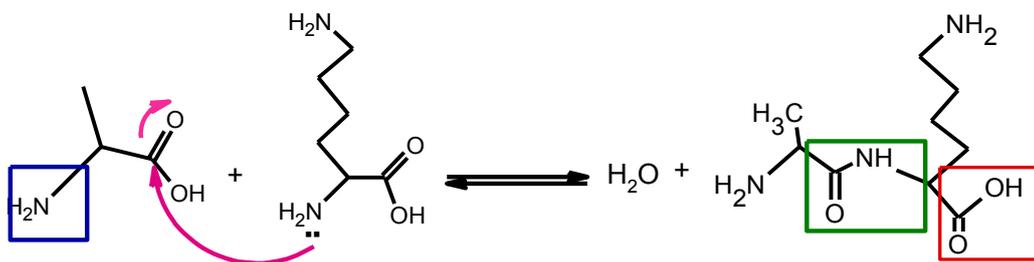


Fig. 3. Formación del enlace peptídico

Actividad 1

- Analice la unión peptídica (recuadrada en rosado) en la Figura 3. Explique de qué grupo funcional se trata.
- Analice los dos aminoácidos que son punto de partida para la formación del producto (péptido). Explique cuál está actuando como sustrato y cuál como reactivo atacante, y cuál es el carácter electrofílico/nucleofílico de ambos.

El producto formado por reacción química entre dos aminoácidos se denomina **péptido**. Como se observa, quedan en el péptido: un grupo **α -amino libre** (en azul) y un grupo **carboxilo libre** (en rojo). Estos grupos se denominan respectivamente, grupo **N-terminal** y grupo **C-terminal**. Cada dos aminoácidos, se forma una **unión peptídica (amida)** y se libera una molécula de agua. La formación de la amida ocurre por un mecanismo de Sustitución Nucleofílica en el Acilo (Capítulo 7).

Existe una nomenclatura internacional para escribir las estructuras de los péptidos y sus nombres. Los residuos de aminoácidos se dibujan desde el grupo amino libre (grupo **N-terminal**) hacia el grupo carboxilo libre (grupo **C-terminal**), en forma horizontal. La cadena lateral se escribe hacia arriba. El extremo **N-terminal** suele representarse en color azul, el extremo **C-terminal** en rojo, y la gradación de colores representa la secuencia de aminoácidos recorriendo la cadena en ese orden. Esta representación es la usada en la Figura 1. Los residuos de aminoácidos se enumeran desde el extremo **N-terminal**, usando sus nombres como radicales (ejs.: alanil, serinil, etc).

Como aplicación, resuelva la Actividad 2

Actividad 2

- Dé el nombre del péptido dibujado en la Figura 3.
- Escriba la estructura de líneas y cuñas del péptido que se obtendría si se vincularan los mismos dos aminoácidos en el orden inverso al de la Figura 3 y dé su nombre.

Un **péptido** puede elongarse por ataque del grupo amino de otro aminoácido sobre el **C-terminal** del péptido. Esta secuencia de reacciones permite la formación de largas **cadena polipeptídicas (polipéptidos)**. Si la cadena está formada por más de cincuenta aminoácidos, se denomina **proteína**.

Una primera causa de la diversidad de las cadenas poliméricas que forman los aminoácidos al vincularse entre sí se debe al número de aminoácidos diferentes que pueden integrar las proteínas. Como comparación, piense en la estructura de los polisacáridos celulosa y amilosa (Capítulo 10) (integrante del almidón). Ambos son compuestos poliméricos (macromoléculas), pero están integrados por moléculas idénticas (**β -D-glucopiranososa** en el caso de la **celulosa**, y **α -D-glucopiranososa** en el caso de la **amilosa**). Con sólo dos posibles monómeros, surgen dos clases de macromoléculas: **celulosa** y **amilosa**. En cambio, en el campo de las **proteínas**, existen veintidós aminoácidos diferentes que pueden integrar las cadenas poliméricas para formar las proteínas. Todas las cadenas de proteínas están formadas por la unión química de esos veintidós constituyentes fundamentales. Al ser posible la vinculación química de ese gran número de moléculas distintas, puede obtenerse una amplia variedad de polímeros.

Sección 3. Clasificación de aminoácidos según su cadena lateral

Para comenzar a estudiar la estructura química de los aminoácidos, realice la Actividad 3:

Actividad 3

- Con base en la Tabla 10 del Apéndice, escriba la estructura general de los α -aminoácidos (aminoácidos que forman parte de las proteínas), como una estructura de líneas.
- Buscando los distintos grupos laterales **R**, escriba la estructura de líneas de un aminoácido no quiral, de uno quiral con configuración *R* y de uno quiral con configuración *S*.
- Utilizando el sistema D-L, indique si los aminoácidos de la Tabla 10 del Apéndice, son D o L-aminoácidos.

Un factor que determina la forma tridimensional de las proteínas y que su comportamiento fisicoquímico y función sean únicos, es el hecho de que sean moléculas quirales. Como se observó en la Actividad 1, todos los aminoácidos excepto la glicina son quirales. Algunos tienen sólo un C quiral y otros, más de uno. La quiralidad de la estructura de cada aminoácido determina la orientación en el espacio de la cadena polimérica que se formará.

Por otra parte, es posible observar que los aminoácidos comparten una misma estructura fundamental, en tanto poseen un **grupo carboxilo** en **C-1** y un **grupo amino** en **C-2**. Sin embargo, los aminoácidos se diferencian por poseer grupos funcionales diversos en el resto de la molécula, que se denomina, genéricamente **cadena lateral**.

Actividad 4

Con base en la Tabla 10 del Apéndice, escriba la estructura de líneas completa de:

- Un aminoácido con cadena lateral hidrocarbonada saturada
- Un aminoácido con cadena lateral aromática
- Un aminoácido con cadena lateral que presente un grupo alcohol
- Un aminoácido con cadena lateral que presente la función tiol
- Un aminoácido con cadena lateral que presente la función tioéter
- Un aminoácido con cadena lateral que presente un grupo amida
- Un aminoácido con cadena lateral que presente un ciclo no aromático
- Un aminoácido con cadena lateral que presente un grupo carboxilo
- Un aminoácido con cadena lateral que presente un grupo amino

Teniendo en cuenta la diversidad de cadenas laterales, es posible clasificar a los aminoácidos según distintos criterios. Un criterio es considerar si las cadenas son más **hidrofóbicas** o más **hidrofílicas**. Según ello, se pueden inferir las clases de interacciones intermoleculares no enlazantes que pueden darse cuando los grupos funcionales de las cadenas laterales se encuentran próximos entre sí, al formarse las cadenas poliméricas. También se puede inferir la afinidad que tendrán con las

moléculas de agua, que es el solvente en el medio celular. La afinidad o repulsión con el medio acuoso será un factor influyente en cuanto a la conformación espacial de las cadenas poliméricas de aminoácidos.

Actividad 5

Observando las cadenas laterales de los aminoácidos en la Tabla 10 del Apéndice, en la separe los aminoácidos en dos grupos: a.hidrofilicos y b.hidrofóbicos y justifique.

Ya habrá detectado, al realizar la Actividad 4, que existen grupos **potencialmente ácidos** (que pueden desprotonarse a pH fisiológico) y grupos **potencialmente básicos** (que pueden protonarse a pH fisiológico) entre los grupos funcionales que aparecen en las cadenas laterales de los aminoácidos.

Actividad 6

Busque en la Tabla 9 del Apéndice, los valores de pKa del grupo funcional de la cadena lateral de cada aminoácido que mencionó al realizar la Actividad 4, escriba sus pares conjugados y decida cómo se encontrará presente a pH fisiológico.

Teniendo en cuenta lo realizado en las Actividades 4, 5 y 6, se pueden considerar las interacciones no enlazantes que se producirán entre las cadenas laterales de los aminoácidos cuando se vinculen entre sí, o con moléculas de agua.

Actividad 7

Utilice la Tabla 10 del Apéndice y analice las estructuras químicas de las cadenas laterales, para encontrar pares de aminoácidos que puedan vincularse entre sí (mediante sus cadenas laterales exclusivamente) por:

- fuerzas de London (si bien siempre están presentes, en este ejercicio se pide considerar solo los grupos **R** que ÚNICAMENTE pueden intervenir en ese tipo de interacción)
- interacciones areno-areno
- interacciones dipolo-dipolo
- punto H
- interacciones ion-dipolo
- interacciones ion-ion

Sección 4. Propiedades ácido-base de los aminoácidos

4.a. Aminoácidos neutros

Como se mencionó antes, los aminoácidos poseen grupos funcionales que pueden ionizarse a pH fisiológico, porque se pueden comportar como ácidos o bases de Brønsted–Lowry. Sin embargo, en el tratamiento ácido-base de los aminoácidos, es importante partir siempre de la **especie más protonada posible**, que actuará como un **ácido poliprótico**, capaz de ir cediendo (uno por vez), los iones H^{1+} al agua, en equilibrios sucesivos.

Actividad 8

a. Utilice la estructura de Fischer de la Figura 4, considerando el grupo amino protonado, (forma catiónica del aminoácido) y escriba la estructura de Fischer del aminoácido leucina.

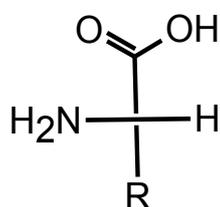


Fig. 4. Estructura de Fischer del aminoácido protonado totalmente

b. Adjunte a cada grupo funcional así escrito, el valor del pKa respectivo utilizando la Tabla 9 del Apéndice. Ordene todos los grupos que actuarán como ácidos, en orden decreciente de acidez, utilizando los valores de pKa.

c. Comenzando con la especie que es el ácido más fuerte, escriba el primer equilibrio de Brønsted-Lowry considerando como ácido a la especie escrita en el ítem a, con el agua actuando como base, para formar los respectivos pares conjugados. Asigne a ese equilibrio el pKa que corresponda.

d. Continúe la desprotonación, siguiendo con el siguiente grupo ácido, escribiendo el segundo equilibrio ácido-base de Brønsted-Lowry, frente al agua. Asigne a ese equilibrio el pKa que le corresponda.

e. Señale la forma aniónica del aminoácido.

Genéricamente, para todos los aminoácidos que no poseen grupos ionizables en la cadena lateral (se verá más adelante que se denominan **aminoácidos neutros**) los equilibrios de Brønsted–Lowry se pueden representar como se observa en la Figura 5:

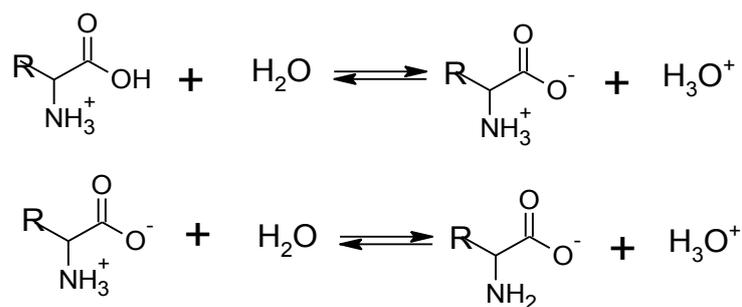


Fig. 5. Equilibrios ácido-base para aminoácidos neutros

Puede observarse en los equilibrios escritos en la Actividad 7 y en la Figura 5, que existe un caso en el que coexisten en la misma estructura, el grupo carboxilo desprotonado (**carboxilato, -COO⁻**) y el grupo amino protonado (**alquilamonio, RNH₃⁺**), por lo cual el aminoácido así conformado no es ni anión ni catión. Esta especie se denomina **zwitterion**.

Actividad 9

Señale en la Figura 5, las formas **catiónica**, **zwitteriónica** y **aniónica** del aminoácido.

Cuando un ácido débil se encuentra en solución con su base conjugada, ambos en iguales proporciones, la solución amortigua los cambios de pH y se comporta como solución *buffer* o amortiguadora. El pKa de los grupos carboxilo oscila en un valor aproximado de 2, por lo que la forma catiónica de los aminoácidos se comporta como un ácido medianamente débil y puede dar un buffer con su base conjugada. El pH de las soluciones amortiguadoras se calcula utilizando la Ecuación de Henderson-Hasselbalch (Ecuación 1), donde [HA] representa la concentración molar de la especie ácida y [A⁻], la de su base conjugada.

Actividad 10

Explique, en función del primer equilibrio ácido-base de la Figura 5, cuáles (**catión**, **zwitterion**) serían los integrantes del primer buffer del aminoácido.

Aplique la ecuación de Henderson-Hasselbalch (Ecuación 1) al buffer así formado, y diga cuál será el valor de pH (genérico) al cual el buffer se comportará como tal.

$$\text{pH} = \text{pKa} - \log [\text{HA}]/[\text{A}^-] \text{ (Ecuación 1)}$$

A su vez, el **zwitterion** actúa como ácido más débil aun, en el segundo equilibrio del aminoácido.

Actividad 11

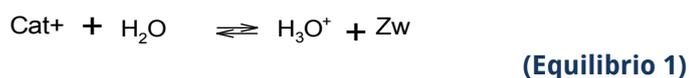
Repita lo hecho en la Actividad 10, pero utilizando el segundo equilibrio del aminoácido.

Los **aminoácidos neutros** en solución acuosa, según lo planteado en los equilibrios de Brønsted-Lowry (Figura 5), pueden encontrarse como **catión**, **zwitterion** o **anión**. Para distintos valores de pH de la solución, predomina una u otra forma. Para obtener cuál especie predomina a un valor determinado de pH se puede aplicar la Ecuación 1. Es necesario tener en cuenta que se debe aplicar la Ecuación 1 al equilibrio que sea compatible con el valor de pH que se está considerando.

Ejemplo 2

Si se aplica la Ecuación 1 al primer equilibrio de la Figura 5, se puede obtener la relación entre las especies que existe a un determinado valor de pH.

Si HA es la forma catiónica del aminoácido (Cat+) y A⁻ es el zwitterion (Zw), se puede calcular la relación $R=[\text{Cat}^+]/[\text{Zw}]$ a distintos pH, aplicando la **Ecuación 1** al equilibrio que relaciona ambas especies, esto es, el **equilibrio 1**, que puede representarse así:



$$\text{pH} = \text{pK}_{a1} - \log R$$

$$R = 10^{\text{pK}_{a1} - \text{pH}}$$

Si se considera que en general, el pK_{a1} vale aproximadamente 2,

$$R = 10^{2 - \text{pH}} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Para distintos pH, se obtienen los siguientes valores de R (**Tabla 1**):

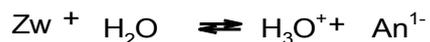
pH	R= [Cat+]/[Zw]
0	100
1	10
2	1
3	0,1
4	0,01

Tabla 1. Valores de R para distintos valores de pH de la solución acuosa zona ácida

De los valores de la tabla se observa que:

- ✓ R disminuye al aumentar el pH, es decir el predominio del catión solo se da a pH muy ácido.
- ✓ Existe un valor de pH al cual $R=1$, esto es, $[\text{Cat}^+] / [\text{Zw}] = 1$, (es decir, la forma ácida y su base conjugada se encuentran en concentraciones molares iguales). Este es el valor de pH en el cual el aminoácido se comporta como un buffer (en realidad, para un comportamiento buffer puede considerarse el intervalo de pH en el cual la R valga entre 10 y 0,1, es decir entre valores de pH de 1 a 3).

Para poder considerar al aminoácido como anión (An⁻), es necesario aplicar la **Ecuación 1** al Equilibrio 2, representado así:



(Equilibrio 2)

$$pH = pKa - \log [Zw]/[An^{-}]$$

Esto tiene sentido químicamente, dado que para que el aminoácido se comporte como anión, deberá aumentarse la alcalinidad del medio para que se desprotona el grupo **alquilamonio**.

Considerando que el valor promedio del pKa_2 es aproximadamente 9, se puede deducir de la Ecuación 1, una ecuación similar a la **Ecuación 2**, pero ahora $R' = [Zw]/[An^{-}]$

$$R' = 10 \exp (9-pH) \quad (\text{Ecuación 3})$$

Utilizando la **Ecuación 3**, se obtienen los siguientes valores de R' (**Tabla 2**):

pH	$R' = [Zw]/[An^{-}]$
7	100
8	10
9	1
10	0,1
11	0,01

Tabla 2. Valores de R' para distintos valores de pH de la solución acuosa zona alcalina

De los valores de la tabla se observa que:

- ✓ R' disminuye al aumentar el pH, es decir, el predominio del An^{-} ocurre a valores altos de pH.
- ✓ Existe un valor de pH al cual $R=1$, esto es, $[Zw]/[An^{-}] = 1$ a $pH=9$. Este es el valor de pH en el cual el aminoácido se comporta como un buffer (en realidad, para un comportamiento buffer puede considerarse el intervalo de pH en el cual la R' vale entre 0,1 y 10, es decir, entre valores de pH de 8 a 10).

Cuando el aminoácido se encuentra presente mayoritariamente en su forma de **zwitterion**, puede considerarse que éste es el anión de una sal de un ácido poliprótico. En ese caso, el pH **no** se calcula con la ecuación de Henderson-Hasselbalch (que sólo se aplica cuando el aminoácido está presente como buffer), sino utilizando el **promedio de los dos pKa de los equilibrios en los cuales aparece el zwitterion (ya sea como reactivo o como producto)**.

El **valor de pH** al cual **predomina el zwitterion** se denomina **punto isoeléctrico** o **punto**

isoiónico (pI) del aminoácido o del péptido que se considere, y se calcula con la expresión siguiente:

$$pI = (pKa_1 + pKa_2) / 2 \quad (\text{Ecuación 4})$$

Para los aminoácidos neutros, considerando sólo valores de pKa aproximados,

$$pI = (2+9) / 2 = 6,5$$

Este valor de pH cae cerca del valor de neutralidad, por lo cual los aminoácidos que no contienen grupos ionizables en la cadena lateral se denominan **aminoácidos neutros**.

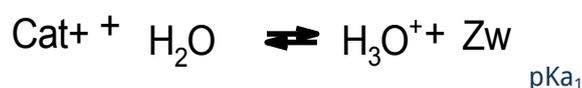
En conclusión:

- ✓ Un **aminoácido neutro** puede presentarse en solución en tres formas diferentes, que difieren en su grado de protonación: **cación, zwitterion y anión**.
- ✓ El predominio de una u otra forma depende exclusivamente del pH de la solución.
- ✓ Utilizando los valores de pKa de las distintas especies del aminoácido y el valor de pI, es posible identificar rangos o intervalos de pH de la solución, en los que el aminoácido puede encontrarse mayoritariamente bajo una u otra forma.

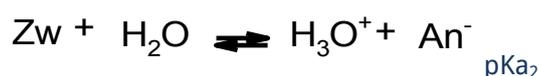
Ejemplo 3

Considerando genéricamente, un **aminoácido neutro** actúa como un ácido diprótico en solución acuosa y presenta dos equilibrios ácido-base de Brönsted-Lowry sucesivos:

Equilibrio 1:



Equilibrio 2:



Las ecuaciones pertinentes son:

Para el punto isoeléctrico:

$$pI = (pKa_1 + pKa_2) / 2 \quad (\text{Ecuación 4})$$

Para las soluciones amortiguadoras que forma el aminoácido:

$$pH = pKa_1 - \log [Cat^+] / [Zw] \quad (\text{Ecuación 5})$$

$$pH = pKa_2 - \log [Zw] / [An^-] \quad (\text{Ecuación 6})$$

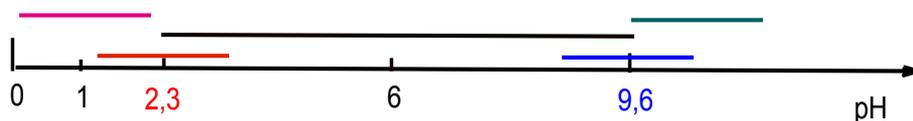
Si se aplican a esas ecuaciones al aminoácido **valina**, por ejemplo, los siguientes valores de pH son relevantes: **pKa₁=2,3; pKa₂=9,6** y **pI=6**.

Estos valores indican que el aminoácido se presenta formando **soluciones amortiguadoras** en los rangos de pH 1,3 a 3,3 y 8,6 a 10,6 (considerando que relaciones 10:1 entre las especies que

integran la solución amortiguadora). A pH=6, el aminoácido se encontrará predominantemente como **zwitterion**.

A valores de pH menores que 2,3 (pH más ácido), predominará la **forma catiónica**. A valores de pH mayores que 9,6, predominará la **forma aniónica**.

Así, es posible representar gráficamente en una línea de valores de pH, las formas en que se encontrará el aminoácido.



En rosado, se representa el intervalo de pH en el que predomina o está presente el **catión**.

En rojo, el rango de pH en el que se forma la **primera solución amortiguadora**. En negro, el intervalo de pH en el cual se encuentra el **zwitterion** (ya sea en equilibrio con el **catión** o con el **anión** o predominando (pH=6)).

En azul, el intervalo de pH en el que se forma la **segunda solución amortiguadora**. En verde, el rango de pH en el que predomina o está presente el **anión**.

Esos rangos pueden calcularse, aplicando para cada rango de pH, la **Ecuación 5** al equilibrio pertinente.

Así, para pH ácido, se aplica la **Ecuación 5** al **equilibrio 1** y se puede considerar una relación $[Cat^+]/[Zw] = 1000; 100; 10; 1; 0,1; 0,01$ y $0,001$ para calcular los valores de pH correspondientes, como se observa en la Tabla 3:

R=[Cat+]/[Zw]	pH
1000	-1
100	0,3
10	1,3
1	2,3
0,1	3,3
0,01	4,3
0,001	5,3

Tabla 3. Valores de R para distintos valores de pH de la solución acuosa zona ácida

De los valores obtenidos se observa que la concentración de **catión** pasa a ser irrelevante a pH cercano a 5. Es por eso que sólo se considera el **primer equilibrio** cuando se calculan datos en el **rango ácido**.

Para el **rango alcalino**, se aplica la Ecuación 6 al **segundo equilibrio**, donde la **forma ácida** será el **zwitterion** y la **base conjugada**, el **anión**. Así, se determina el pH de predominio de esas especies, jugando con los valores de la relación $R' = [Zw]/[An^-]$, como se observa en la Tabla 4:

$R=[Zw]/[An^-]$	pH
1000	6,7
100	7,7
10	8,7
1	9,7
0,1	10,7
0,01	11,7
0,001	12,7

Tabla 4. Valores de R para distintos valores de pH de la solución acuosa zona ácida

De los valores obtenidos se observa que la concentración de **zwitterion** pasa a ser irrelevante a pH cercano a 12.

4.b. Aminoácidos ácidos

Actividad 12

a. Con los datos de la Tabla 10 del Apéndice, repita la **Actividad 8** con el aminoácido **ácido glutámico**. Tenga en cuenta que existen **tres valores de pKa**, porque existen **tres grupos ionizables**, por lo cual deberá escribir tres equilibrios de Brønsted-Lowry sucesivos, en lugar de solo dos.

b. Señale en cada equilibrio, las formas **catiónica**, **zwitteriónica** y **aniónicas** que aparecen.

Para los aminoácidos que poseen **grupos ácidos** en la cadena lateral, aparecen una forma **catiónica**, un **zwitterion** y **dos aniones**, genéricamente representados en la Figura 6.

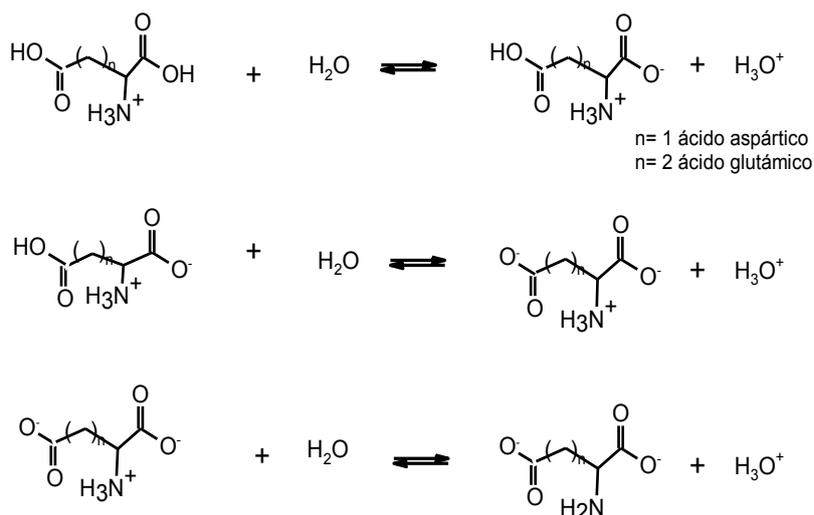


Fig. 6. Equilibrios de Brønsted-Lowry de aminoácidos ácidos

Actividad 13

Utilizando los equilibrios de la Figura 6, aplicados al **ácido glutámico**, con los datos de la Tabla 9 del Apéndice:

- Determine los rangos de pH en los cuales ese aminoácido se puede comportar como solución amortiguadora.
- Calcule el pI del aminoácido.
- Con los datos de los ítems a. y b., determine aproximadamente, qué especies predominarán en cada rango de pH. Para ello, grafique las especies cualitativamente, sobre una recta horizontal, con escala de pH entre 0 y 14, como se hizo en el **Ejemplo 3**, para la valina.
- Compruebe sus estimaciones, aplicando a cada rango de pH, la ecuación de Henderson-Hasselbalch a los equilibrios pertinentes, y calcule la relación de especies presentes en cada rango. Para ello, considere por ejemplo, pH=1, pH=7 y pH=11.

Estos aminoácidos presentan un valor de pI **menor** que 7, por lo cual se clasifican como **aminoácidos ácidos**.

4.c. Aminoácidos básicos

Para los aminoácidos que poseen **grupos básicos** (grupos con N) en la cadena lateral, aparecen **dos formas catiónicas**, un **zwitterion** y un **anión**, representados en la Figura 7 para el aminoácido **histidina**.

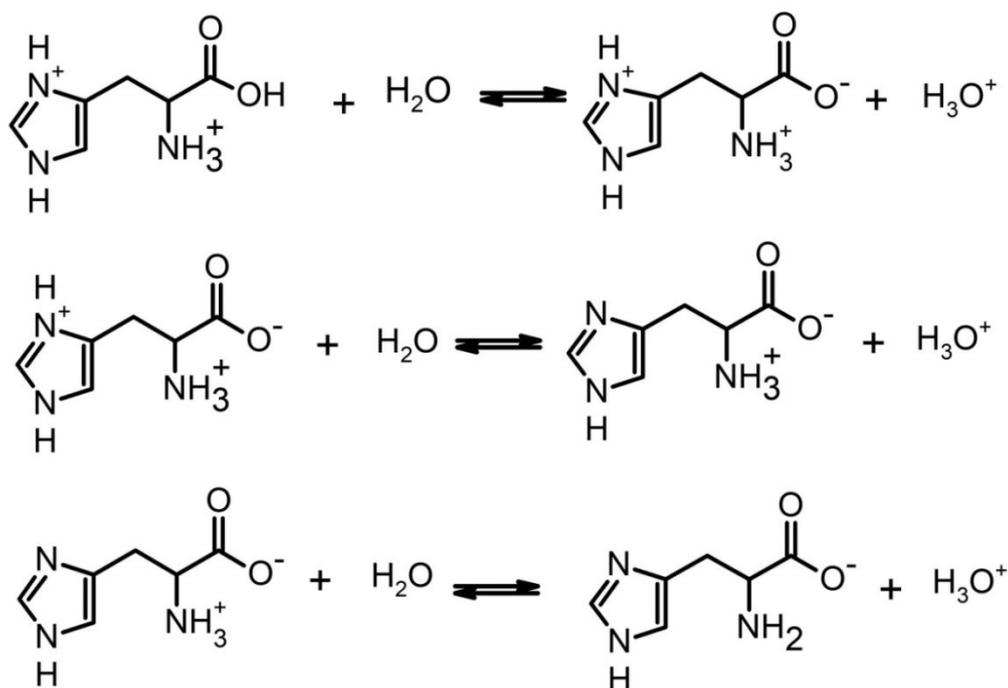


Fig. 7. Equilibrios de Brønsted-Lowry de histidina

Actividad 14

Utilizando los equilibrios de la Figura 7, repita todos los pasos de la **Actividad 13**.

Electroforesis de aminoácidos

Finalmente, se puede considerar la migración en una celda electroforética (Figura 8) que ocurrirá con cada clase de aminoácido (**neutros, ácidos, básicos**) según el valor de pH en el que se trabaje. Muy sintéticamente, se puede decir que en una celda electroforética se logra una separación de componentes de una mezcla de partículas cargadas eléctricamente (en este caso, aminoácidos) por aplicación de una diferencia de potencial a una matriz de gel adonde se aplica la solución de aminoácidos a separar y un *buffer* conveniente. Las especies catiónicas migrarán al cátodo, las aniónicas, al ánodo y los zwitteriones no migrarán. El método se aplica también a la separación de péptidos.

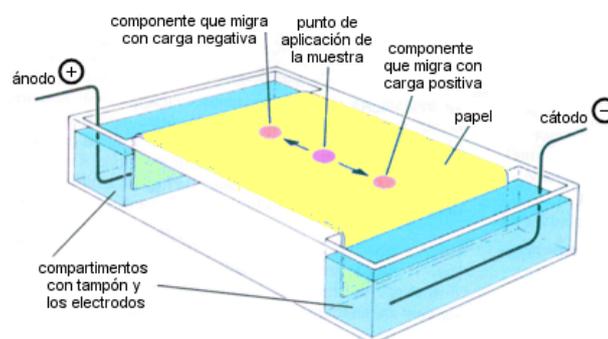


Fig. 8. Celda electroforética básica horizontal. Tomada de <http://biomodel.uah.es/tecnicas/elfo/inicio.htm>

Actividad 15

Considere que se dispone de una solución de **valina**, **ácido aspártico** e **histidina** de igual concentración.

- Determine gráficamente, sobre la línea de pH, un rango de valores de pH en el cual se logren separar entre sí.
- Demuestre realizando cálculos para cada zona de pH.

Distribución de especies según el pH para péptidos

Los cálculos efectuados para cada aminoácido individual, pueden aplicarse a un péptido.

Actividad 16

- Escriba la estructura según normas del **péptido leuciniltriptofano**.
- Señale la **unión peptídica**, el grupo **N- terminal**, el grupo **C- terminal** y las **cadena laterales**.
- Busque en la Tabla 9 del Apéndice, el pKa de los grupos libres (terminales y de cadenas laterales) que aportan al intercambio de protones y escriba el par conjugado de cada grupo.
- Escriba todos los equilibrios de Brønsted-Lowry sucesivos del péptido en solución acuosa.
- Calcule el punto isoiónico del péptido.
- Determine en qué rangos de pH el péptido se comportará como una solución amortiguadora.
- Determine en qué rangos de pH predominarán las formas **catiónicas**, **zwitterion** y **aniónicas** que pueda dar el péptido en agua y gráfiquelo en una línea de pH.
- Prediga cómo se encontrará el péptido a pH fisiológico.

Bibliografía

Biomodel <http://biomodel.uah.es/tecnicas/elfo/inicio.htm>

Corsi, B., Santambrogio, P., Arosio, P., Levi, S., Langlois d'Estaintot, B., Granier, T., Gallois, B., Chevallier, J.M., Precigoux, G. (2003). Crystal structure of a human mitochondrial ferritin. DOI: 10.2210/pdb1r03/pdb.

JMOL <http://Jmol.sourceforge.net/index.es.html>

Nelson, D. y Cox, M. M. Lehninger (2007). Principios de Bioquímica. 5ª edición. Editorial Omega.

Stryer, L., Berg, J. M. y Tymoczko, J. L. Bioquímica (2013). 7ª edición. Editorial Reverté, S.A.

CAPÍTULO 12

ESTRUCTURA QUÍMICA DE PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS

Moléculas de importancia biológica II. Péptidos. Proteínas: Arquitectura tridimensional. Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. Clasificación, tipos y propiedades de las proteínas en relación con su estructura tridimensional.

Sección 1. Introducción

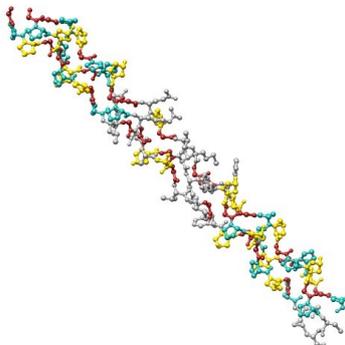
Las **proteínas** son **macromoléculas** de altísima importancia biológica, formadas por la **unión química** entre **aminoácidos**. En este Capítulo se hará foco sobre la estructura química de **péptidos** y **proteínas**, donde se visualiza con gran claridad que **la composición química determina la estructura y que la estructura determina la función biológica**.

Si el número de aminoácidos que integran la **cadena polipeptídica** es menor que cincuenta, se habla de **péptidos**. Si es de más de cincuenta aminoácidos, se habla de **proteínas**.

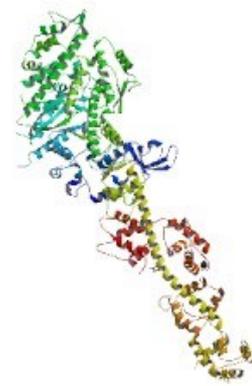
El hecho de que la **cadena polipeptídica** esté integrada por cincuenta o más aminoácidos permite el **ordenamiento espacial** de la cadena, dando una **arquitectura tridimensional** característica de cada proteína, que es la que le confiere su función específica en la célula. Así, las **proteínas** con estructura tridimensional **fibrosa** tienen una **función estructural** y constituyen **tejidos conectivos** (por ejemplo la proteína **colágeno**), o tejido fibroso (por ejemplo, la **miosina** de los músculos).

Otras **proteínas** se ordenan espacialmente dando **estructuras globulares**, que pueden dar suspensiones coloidales en el agua y así en medio acuoso pueden actuar como enzimas, catalizando diversos procesos biológicos o como moléculas de **transporte** de iones o de otras moléculas menores o bien pueden integrar el sistema inmune.

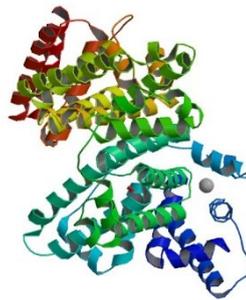
En la Figura 1 se observa la representación de la estructura tridimensional de colágeno, de miosina y de una albúmina. Existe un repositorio de estructuras de proteínas, denominado **Protein Data Bank**, de acceso libre. En ese repositorio pueden encontrarse las estructuras químicas de las proteínas así como la información acerca de qué método se usó para determinar esa estructura y de qué organismo se extrajo la proteína en cuestión.



a-



b-



c-

Fig. 1. a- 4GYX Parte de la estructura de colágeno humano b- 3I5G. Estructura de la miosina de calamar c- 5IJF. Estructura de albúmina de suero humano. Tomadas de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>)

Sección 2. Formación de la cadena polipeptídica

Como se estudió en el Capítulo 11, los **aminoácidos** se vinculan entre sí mediante la formación de **amidas (unión peptídica)** entre el grupo **α -carboxilo** de un aminoácido y el grupo **α -amino** del siguiente (Figura 2). Esta vinculación se produce mediante un mecanismo de **Sustitución Nucleofílica en el Acilo**, tal como se estudió en el Capítulo 7.

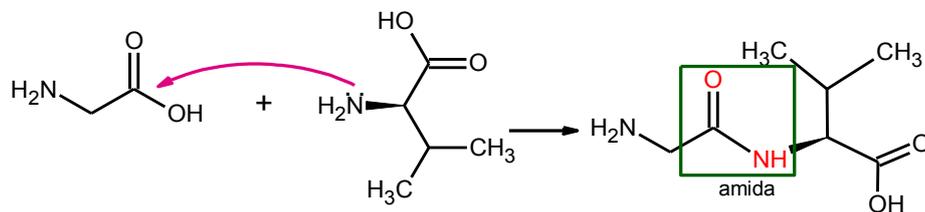


Fig. 2. Formación de la unión peptídica entre dos aminoácidos

Los **péptidos** son **cadena de aminoácidos** que **no** tienen arquitectura tridimensional, como tienen las proteínas.

Sin embargo, esas secuencias de aminoácidos (generalmente cortas) son importantes agentes bioactivos, que tienen una diversidad de funciones: actúan como neurotransmisores, como hormonas, como agentes vasoactivos y también se han desarrollado industrialmente péptidos bioactivos que actúan como antibióticos, como antitumorales, como promotores de crecimiento, entre otras funciones.

Estos péptidos no solo están presentes en el cuerpo humano, sino que se encuentran péptidos bioactivos en diversos *taxa*. Algunos, llamados neuropéptidos, que son pequeñas cadenas polipeptídicas producidas y secretadas por las neuronas, tienen importantes funciones como neurotransmisores (J. Peter y H. Burbach, 2011).

Ejemplo 1

El **Protein Data Bank** es un repositorio de información estructural de proteínas y péptidos, de libre acceso. En dicho repositorio, actualmente, se encuentran depositados péptidos aislados de diversos organismos, entre ellos, veinte estructuras de péptidos provenientes de *Homo sapiens*. Como ejemplo, se presenta la estructura de una hormona peptídica, cuyo código es 2RMF:



Fig. 3. Representación de la estructura del péptido 2RMF Human Urocortin 1. Tomado de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>)

Este péptido tiene una secuencia de cuarenta aminoácidos:

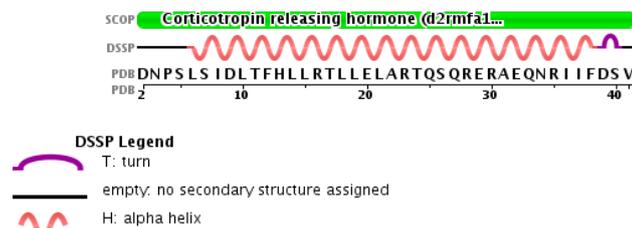


Fig. 4. Secuencia de aminoácidos del péptido 2RMF. Tomada de Protein Data Bank. (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/remediatedSequence.do?structureId=2RMF>)

La **secuencia de aminoácidos** en las **cadenas polipeptídicas** se designa con una serie de letras que corresponden a las **abreviaturas de una letra** para los aminoácidos, que es una nomenclatura internacional y se visualiza en la Tabla 9 del Apéndice.

Actividad 1

- Utilizando la Tabla 9 del Apéndice, escriba el nombre de la secuencia de los diez primeros aminoácidos del péptido de la Figura 4.
- Escriba la estructura del tripéptido formado por los tres primeros aminoácidos (desde el extremo **N-terminal** al extremo **C-terminal**).
- Señale las uniones peptídicas.

Sección 3. Arquitectura tridimensional de las proteínas

3.a. Estructura primaria de las proteínas

Como ya se ha mencionado, la **cadena polipeptídica** se forma mediante la vinculación química entre el grupo **α -carboxilo** de un aminoácido y el grupo **α -amino** del siguiente (Figura 2).

La **secuencia de aminoácidos** en la cadena se denomina **estructura primaria** de las proteínas. La vinculación entre los aminoácidos es la **unión amida**. Como se estudió en el Capítulo 7, este grupo funcional tiene una estabilidad excepcional frente a la hidrólisis, lo que confiere a su vez, estabilidad a la estructura primaria de la proteína. A su vez, la **unión peptídica (amida)** tiene una geometría particular: el carácter de doble enlace parcial entre N-C-O impide la rotación de los enlaces, así, la **unión peptídica** es **rigida** y **plana** (Figura 5) y esa rigidez determina estructuras tridimensionales definidas.

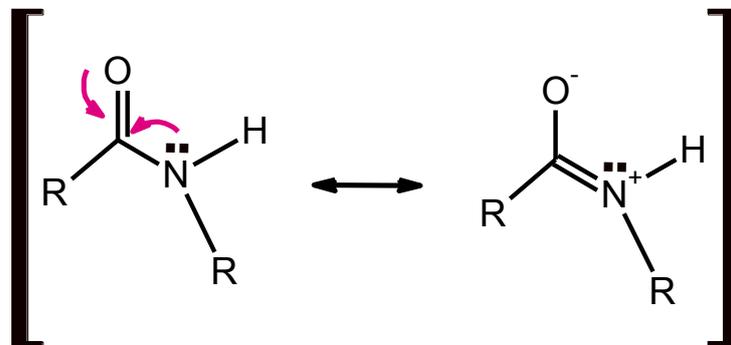


Fig. 5. Estructuras de resonancia de la unión peptídica

Los grupos **vecinos al carboxilo** y al amino (**grupos α**) están en posición *trans* con respecto al doble enlace parcial C=N. Los otros enlaces (simples) tienen libre rotación: esto produce distintas conformaciones y dobleces en las cadenas.

La secuencia de aminoácidos está determinada genéticamente: cada aminoácido está codificado por una o varias secuencias de 3 nucleótidos

La **secuencia de aminoácidos** es la conexión entre el mensaje genético codificado en el ADN y la configuración tridimensional de la proteína, que le da la función biológica.

Ejemplo 2

A continuación se muestra la representación de la estructura tridimensional de la desoxihemoglobina humana (Código Protein Data Bank 2DXM):

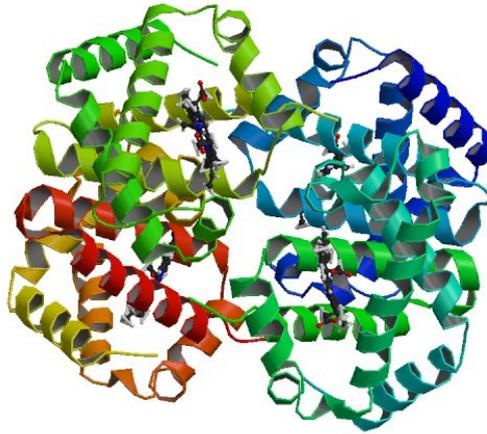


Fig. 6. Estructura tridimensional de desoxihemoglobina humana (2DXM). Tomada de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2DXM>)

La proteína está formada por una cadena polipeptídica de ciento cuarenta y un aminoácidos. La secuencia de aminoácidos puede visualizarse en la Figura 7: los primeros cinco aminoácidos son: valina, leucina, serina prolina y alanina (VLSPA).

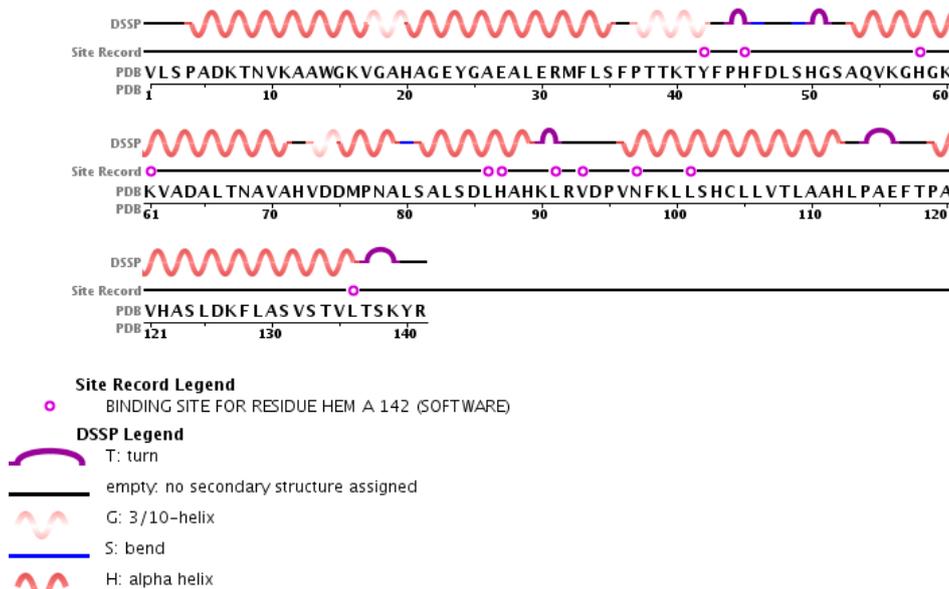


Fig. 7. Secuencia de aminoácidos en la desoxihemoglobina. Tomada de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2DXM>)

3.b. Estructura secundaria de las proteínas

La cadena polipeptídica de las proteínas se pliega y adquiere una **forma tridimensional** que está directamente relacionada con la posibilidad de que se produzcan **interacciones de puente de H** entre los grupos **carbonilo** y **amino** de **aminoácidos cercanos**.

Existen dos formas principales de arquitectura tridimensional: la **hélice α** y la **hoja plegada β** (Pauling, Corey y Branson, 1951), conectadas entre sí por estructuras más desordenadas, llamadas **giros β** . Estas formas tridimensionales constituyen lo que se **denomina estructura secundaria de las proteínas**. En las Figuras 6 y 7 (Ejemplo 1), se visualiza la representación de las estructuras secundarias tipo **hélice α** . En el Ejemplo 3 se visualiza la estructura tridimensional de una proteína constituida únicamente por **hojas plegadas β** .

Ejemplo 3

A continuación se muestra la representación de la estructura tridimensional de citokina humana (Código Protein Data Bank 3B93):

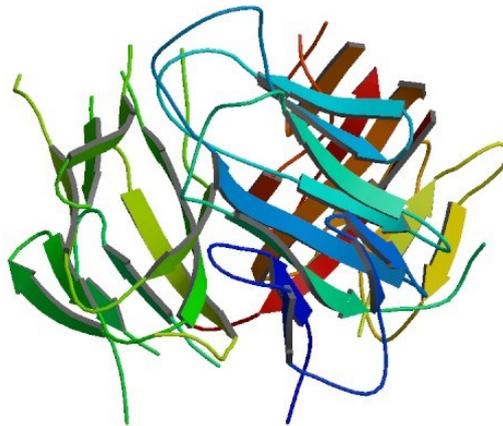


Fig. 8. Estructura tridimensional de citocina /3B93). Tomada de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3B93>)

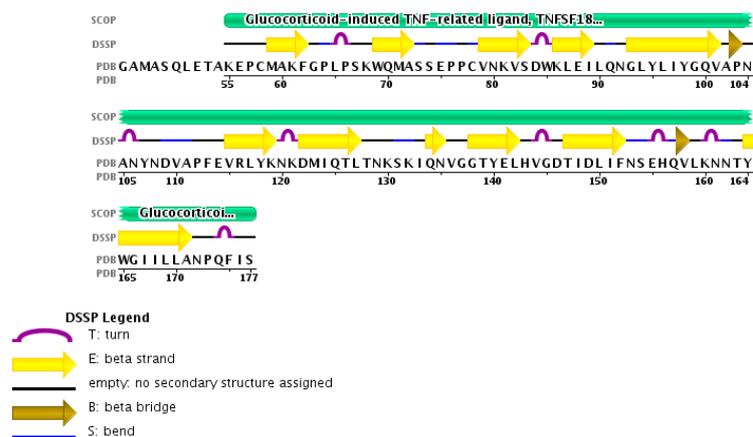


Fig. 9. Estructura secundaria de citocina Tomada de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/remediatedSequence.do?structureId=3B93>)

La mayoría de las proteínas muestran ambos tipos de estructura secundaria, además de partes desordenadas y giros (turns), como se observa en el Ejemplo 4.

Ejemplo 4

A continuación se observa la estructura de la enzima tirosina-fosfatasa (Código Protein Data Bank 4H34)

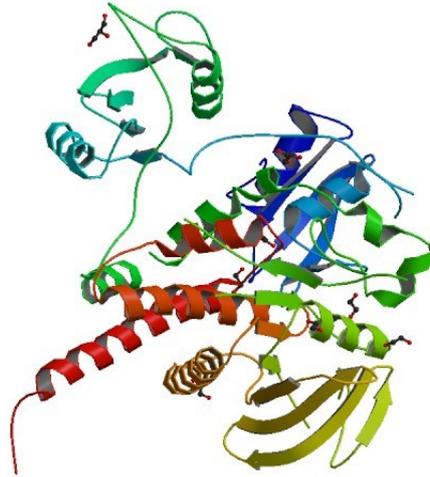


Fig. 10. Estructura tridimensional de tirosina-fosfatasa (4H34). Tomada de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=4H34>)

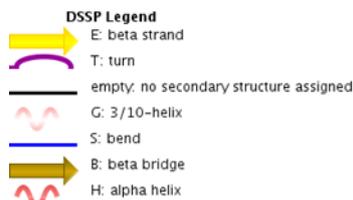
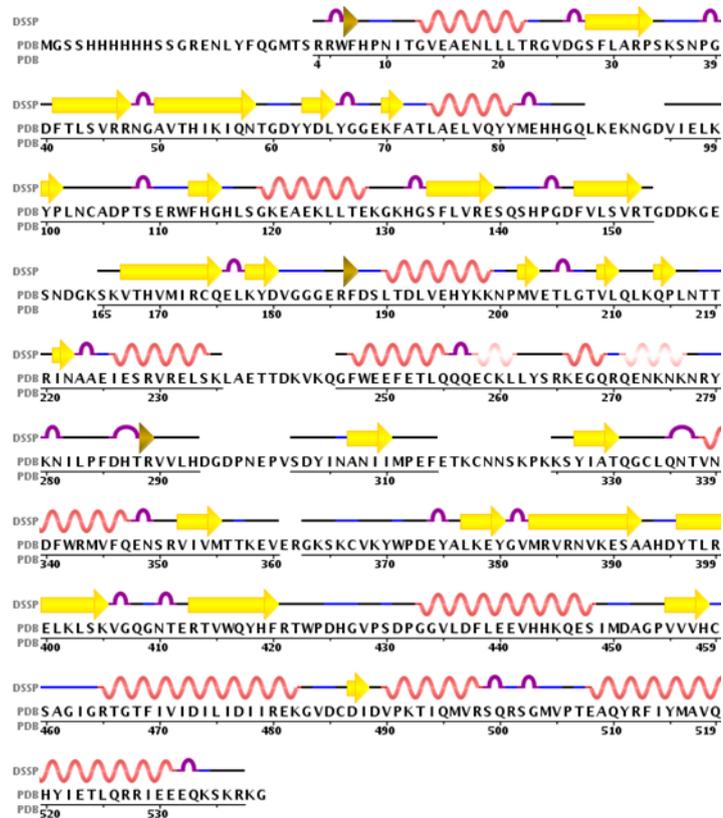


Fig. 11. Estructura primaria y secundaria de la tirosina-fosfatasa. Tomada de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/remediatedSequence.do?structureId=4H34>)

¿Cómo se forman estas estructuras secundarias?

La **hélice α** se estabiliza por **punto de H** dentro de la **misma cadena polipeptídica**. Cada aminoácido forma un puente de H con otro que se encuentra en relación (**$n + 4$**) con él (Figura 12), dando una estructura helicoidal dextrógira

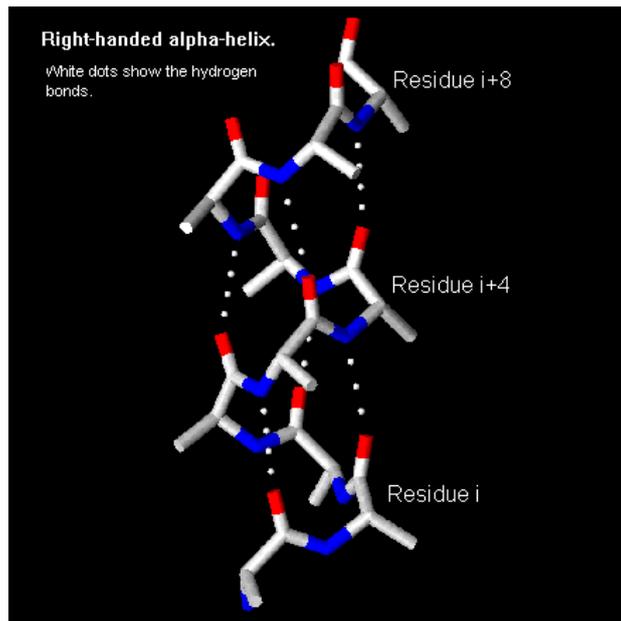


Fig. 12. Puentes de H entre grupos carbonilo y amino en la hélice α . Tomada de Protein Data Bank (http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS95/course/3_geometry/helix1.html)

La **hélice α** se encuentra sobre todo en secuencias de aminoácidos con cadenas laterales voluminosas, puesto que éstas se ubican hacia la parte externa de la hélice (Figura13).

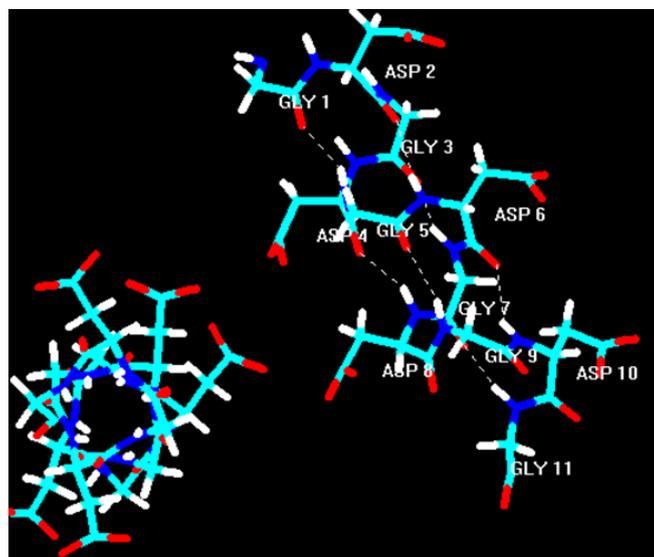


Fig. 13. Modelo del péptido (Gly-Asp)₅ que muestra la orientación de las cadenas laterales en la hélice α

La segunda clase de estructura secundaria es la **hoja plegada β** (Figura 14)

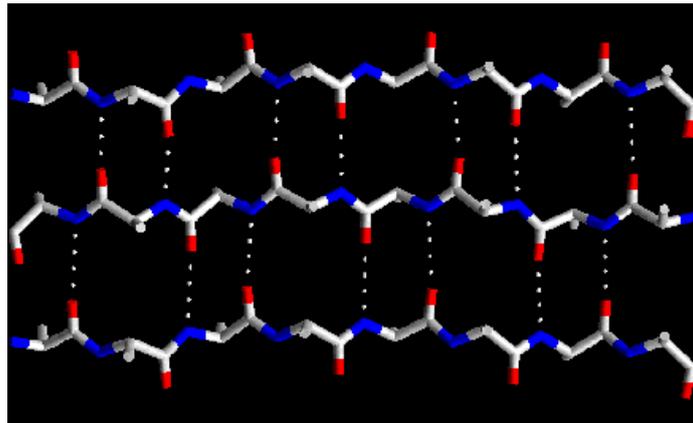


Fig. 14. Estructura secundaria de hoja plegada Tomada de Protein Data Bank (http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS95/course/3_geometry/sheet.html)

La Figura 14 muestra una **hoja plegada β** de **cadenas antiparalelas**: la cadena de más arriba está orientada desde el extremo **N-terminal** hacia el grupo **C-terminal**, y la siguiente, en sentido contrario. Esto permite la formación de numerosos puentes de H entre los grupos **α -amino**, que actúan como donadores (**D-H**), y los grupos **α -carbonilo**, que actúan como aceptores (**A**). Esta estructura secundaria se encuentra en la **fibroína** de la seda y de las telarañas. La hoja plegada requiere que los aminoácidos que la integran tengan grupos laterales pequeños, que no impidan el acercamiento entre las cadenas, para permitir la formación de los puentes de H. Por ejemplo, la **fibroína**, está formada por tres capas de **hojas plegadas β antiparalelas**. Cada cadena está formada por la secuencia: **(gly-ser-gly-ala-gly-ala)n** y 46% de los aminoácidos son **glicina**. Los otros aminoácidos tienen cadenas laterales poco voluminosas.

Los **giros β** permiten que las cadenas se plieguen y se compacten, por lo cual se encuentran frecuentemente en las proteínas de **estructura globular**. En estos giros generalmente aparecen aminoácidos con cadena lateral pequeña y también el aminoácido **prolina**, que por su peculiar anillo cíclico, provoca un giro en la cadena que integra.

3.c. Estructura terciaria de las proteínas

La estructura terciaria implica la **conformación tridimensional** completa de la molécula. Involucra **vínculos entre cadenas polipeptídicas** formadas por **hélices** y/o por **hojas plegadas** y **giros**, que coexisten en la proteína, disponiéndose en el espacio para darle su arquitectura tridimensional. Esos vínculos entre las diversas cadenas polipeptídicas se producen por **interacciones no enlazantes** entre las cadenas laterales de los aminoácidos. Las interacciones pueden ser:

- **punto de hidrógeno**: entre residuos de aminoácidos con grupos OH o NH en la cadena lateral, como tirosina o glutamina.
- **ion-ion**: entre residuos de aminoácidos con grupos ionizables a pH fisiológico, como ácido aspártico (cadena lateral aniónica a pH fisiológico) y lisina (cadena lateral catiónica a pH fisiológico).
- **ion-dipolo**: entre residuos de aminoácidos con grupos ionizables a pH fisiológico, vinculados a residuos de aminoácidos con grupos polares en la cadena lateral, como la metionina.

- **interacciones areno-areno:** entre residuos de aminoácidos con cadenas laterales aromáticas (fenilalanina, triptófano, histidina).
- **interacciones de London:** entre residuos de aminoácidos con cadenas laterales apolares (valina, leucina, alanina).

Además, las cadenas polipeptídicas se vinculan entre sí mediante la formación de **puentes disulfuro**. Estos puentes son en realidad enlaces covalentes que se producen por oxidación de las cadenas laterales de dos residuos de **cisteína**, que se vinculan entre sí por la formación del grupo funcional **disulfuro**, dando **cistina** (Figura 15).

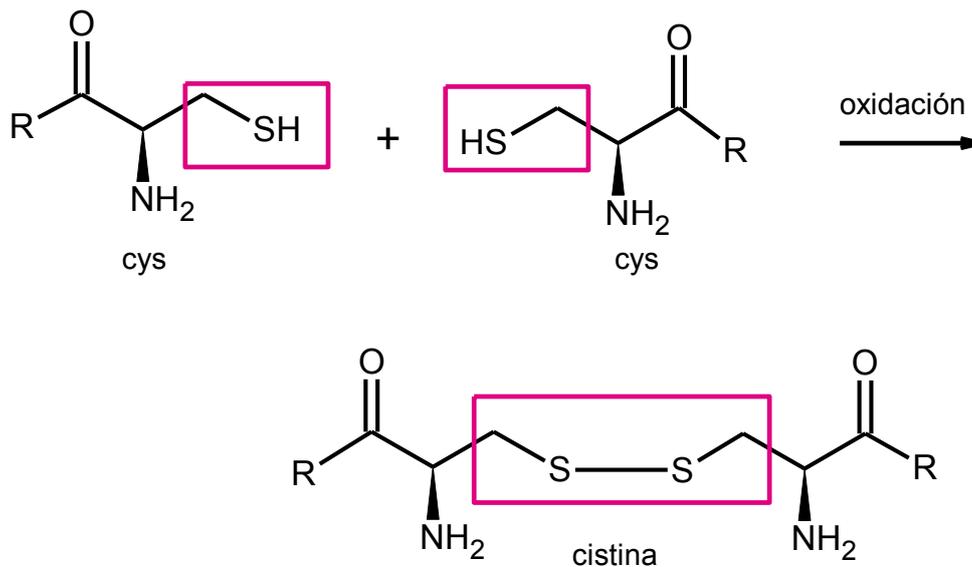


Fig. 15. Formación del puente disulfuro

Los puentes disulfuro son enlaces covalentes y contribuyen en gran manera a la estabilización de los pliegues de las cadenas polipeptídicas, para dar la **estructura terciaria**. Es tal la energía liberada por la formación de esos enlaces covalentes, que permite que las cadenas se plieguen de modo que los residuos de **cisteína** que inicialmente no se encuentran próximos, se acerquen hasta que la reacción puede tener lugar (Figura 16). Estos puentes disulfuro pueden producirse dentro de una misma cadena polipeptídica (puentes **S-S intracatenarios**) o pueden vincular entre sí dos cadenas distintas (puentes **S-S intercatenarios**).



Fig. 16. Vista parcial de la estructura de la seroalbúmina humana (Código Protein Data Bank 1AO6, <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1AO6>), mostrando los puentes disulfuro (en amarillo)

Como ya se mencionó, atendiendo a su configuración espacial, las proteínas pueden ser **fibrosas** o **globulares**.

Proteínas fibrosas

El **colágeno** presenta una estructura diferente del resto de las proteínas, dado que en su estructura secundaria no existen ni **hélices α** ni **hojas β** . La fibra de colágeno se forma por la vinculación de varias protofibrillas de cadenas polipeptídicas que presentan una estructura helicoidal provocada por los giros que induce en la cadena la presencia de los aminoácidos **prolina** e **hidroxiprolina**, que tienen el grupo α -amino involucrado en un anillo tipo ciclopentano.

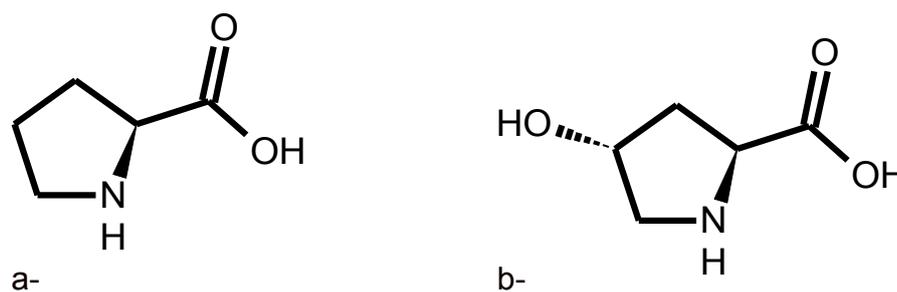


Fig. 17.a. Prolina b. hidroxiprolina

La Figura 18 muestra la estructura fibrilar helicoidal del colágeno humano. La fibra se constituye por el enroscamiento de tres cadenas polipeptídicas, formando lo que se denomina una estructura de **triple hélice** (Figura 19). Las tres cadenas se vinculan entre sí mediante interacciones de puente de hidrógeno.

Las **queratinas** son proteínas fibrosas constituyentes del pelo, uñas y de la epidermis, a la que proveen soporte mecánico. Están constituidas por cadenas con estructura secundaria de hélice α , que se vinculan de a cuatro entre sí formando **protofibrillas** (Figura 21), que a su vez, se vinculan de a ocho entre sí, formando **microfibrillas**. La vinculación entre cadenas se da a partir de diferentes interacciones intermoleculares, como ion-ion, puentes de hidrógeno y contactos hidrofóbicos, y su superficie exhibe carga eléctrica o polaridad alta (Lee et al., 2012). Presentan un alto porcentaje de **cisteína**, por lo que presentan **puentes disulfuro** que les confieren rigidez.

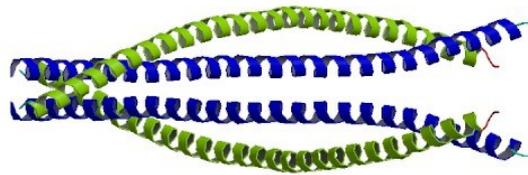


Fig. 21. Estructura tridimensional de queratinas. (Código Protein Data Bank 3TNU). Tomada de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3TNU>)

Proteínas globulares

Un ejemplo de **proteína globular** es la **ovoalbúmina**, cuya estructura tridimensional se aprecia en la Figura 22.

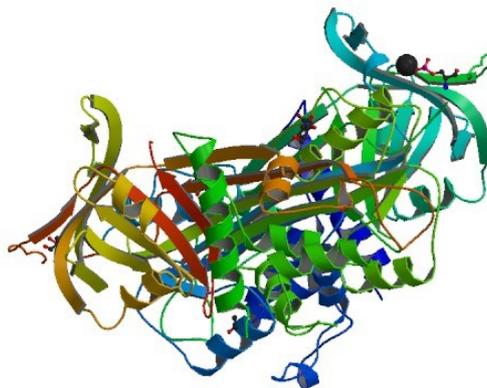


Fig. 22. Estructura tridimensional de ovoalbúmina (Código Protein Data Bank 1OVA). Tomada de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1OVA>)

Si bien se denominan **proteínas globulares**, esto no significa exactamente que su forma tridimensional sea esférica. Por el contrario, implica que las cadenas polipeptídicas se enrollen y plieguen dando una estructura compacta, que generalmente expone la **cara más polar** hacia la superficie exterior y la cara **hidrofóbica** hacia el interior.

De este modo, la proteína se vincula mediante interacciones no enlazantes favorables con las moléculas de agua. Se suele decir que son **proteínas solubles**. Sin embargo, por su altísima masa molar, las proteínas son todas macromoléculas y, por ende, insolubles en agua. Sin embargo, pueden dar suspensiones coloidales en ésta si exponen a la solución acuosa, una superficie lo suficientemente hidrofílica. En la Figura 23.a. se observa la superficie que la proteína **ovoalbúmina** expone al agua, y los residuos de **aminoácidos polares**. Como puede verse, éstos están cercanos a la superficie. En la Figura 23.b., se observan los residuos de **aminoácidos no polares**, que ocupan la parte más interna de la proteína, más alejados de la superficie expuesta al agua.

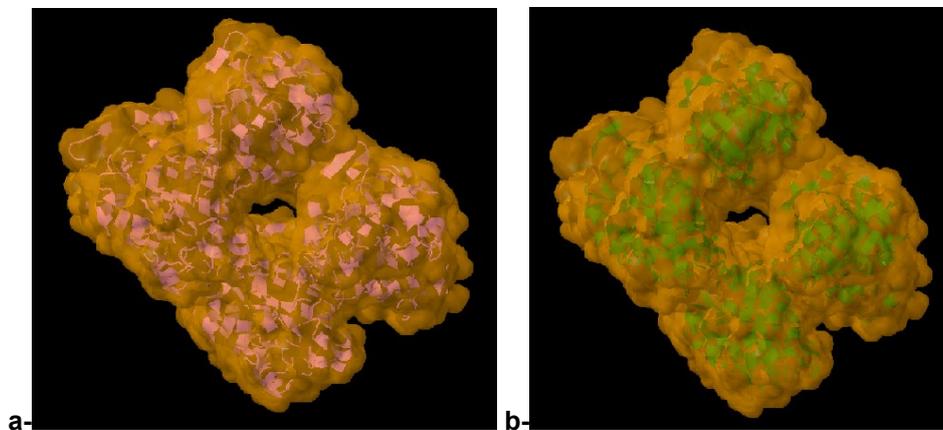
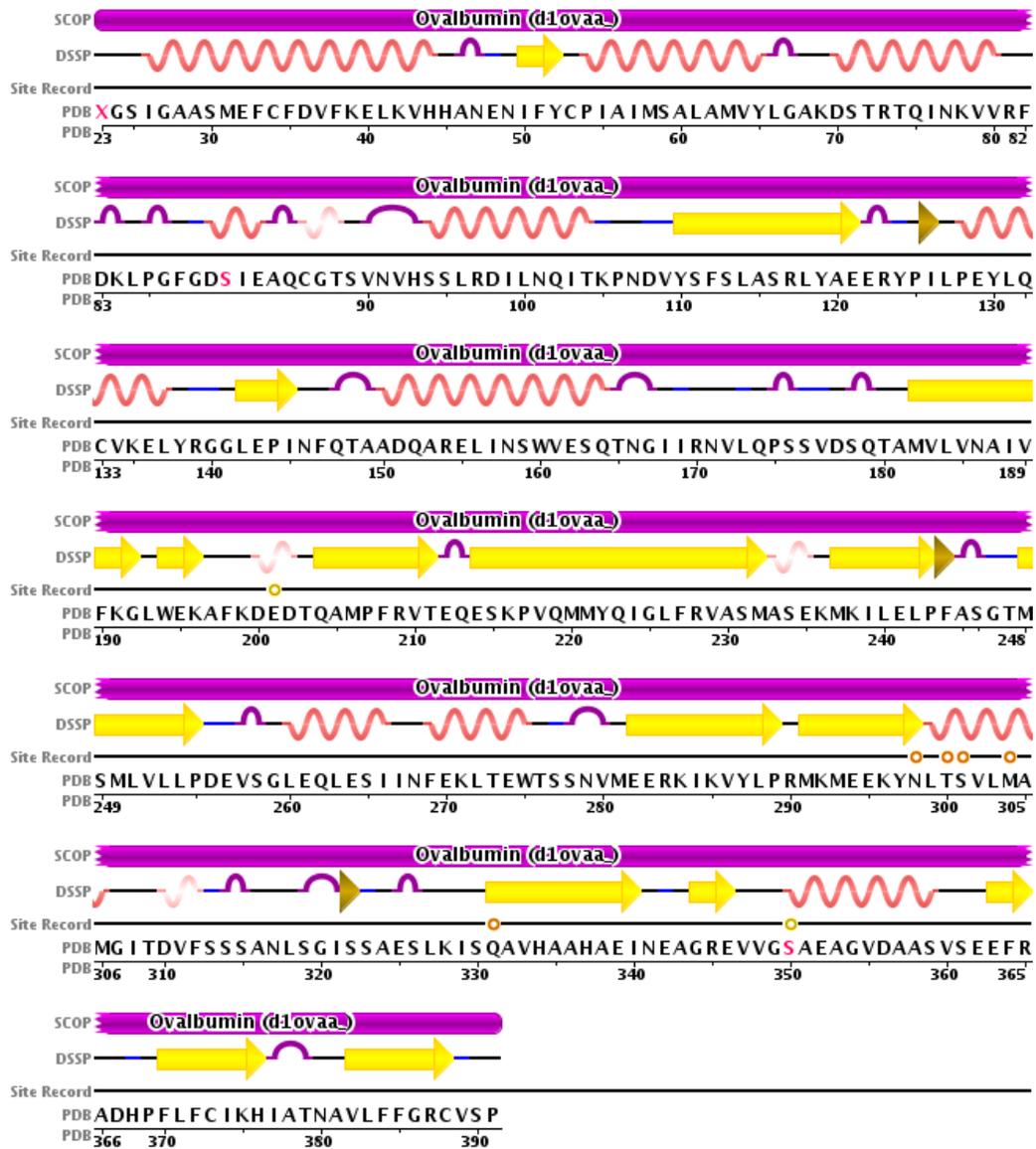


Fig. 23.a. Área superficial de ovoalbúmina (en amarillo) y residuos de aminoácidos polares (en rosa) b. residuos de aminoácidos no polares (en verde) Código Protein Data Bank 1OVA

La Figura 24 muestra la secuencia de aminoácidos de la misma ovoalbúmina:



Site Record Legend

- BINDING SITE FOR RESIDUE NAG A 393 (SOFTWARE)
- BINDING SITE FOR RESIDUE CA A 500 (SOFTWARE)

DSSP Legend

- E: beta strand
- ↪ T: turn
- empty: no secondary structure assigned
- ⌢ G: 3/10-helix
- ↪ B: beta bridge
- ↪ S: bend
- ⌢ H: alpha helix

Fig. 24. Estructura primaria y secundaria de ovoalbúmina. Código de Protein Data Bank 1OVA.

Tomadas de Protein Data Bank

<http://www.rcsb.org/pdb/explore/remediatedSequence.do?structureId=1OVA>

Actividad 2

- a. Utilice la Tabla 10 del Apéndice y la Figura 24, para identificar los aminoácidos de la secuencia de la ovoalbúmina.
- b. Seleccione cinco aminoácidos polares que formen parte de la secuencia y dibuje su estructura de Fischer completa. Señale la parte polar de la cadena lateral.
- c. Seleccione cinco aminoácidos no polares que formen parte de la secuencia y dibuje su estructura de Fischer completa. Señale la parte apolar de la cadena lateral.

3.d. Estructura cuaternaria de las proteínas

La mayor parte de las proteínas posee más de una **cadena polipeptídica**. Las proteínas que están formadas por **más de una cadena polipeptídica** a menudo muestran una interacción entre estas cadenas, que dan origen a una superestructura, denominada **estructura cuaternaria**, que es generalmente la que está implicada en la función que cumple la proteína. Cada una de las cadenas independientes se denomina **monómero**. Si la molécula posee dos cadenas, se llama **dímero**; si posee tres, **trímero**; si posee cuatro, **tetrámero**. En general, se denominan **proteínas oligoméricas**. Por ejemplo, el **colágeno** posee una **estructura cuaternaria**, que consiste en la interacción entre las tres cadenas polipeptídicas para formar la protofibrilla. Otras proteínas fibrosas presentan dos o tres cadenas polipeptídicas unidas para formar fibras (**miosina**, **α -queratina**).

En el caso de las proteínas globulares, los monómeros pueden ser iguales, similares o diferentes entre sí.

En todos los casos, el vínculo entre los monómeros se da por las **interacciones no enlazantes** entre las cadenas laterales de los aminoácidos y también puede darse mediante **puentes disulfuro** intercatenarios.

3. e. Proteínas conjugadas

Algunas proteínas presentan, además de las características cadenas polipeptídicas, algunas moléculas asociadas, generalmente pequeñas, que no constituyen cadenas polipeptídicas ni son aminoácidos. Estos grupos se denominan **grupos prostéticos**. Por ejemplo, la **hemoglobina** es una proteína que posee estructura cuaternaria (en este caso se trata de un tetrámero por tener cuatro cadenas polipeptídicas) y como grupo prostético, el grupo **hemo**.

El grupo **hemo** está constituido por un anillo aromático (planar) heterocíclico llamado **porfirina** y un ion Fe (II) (Figura 25).

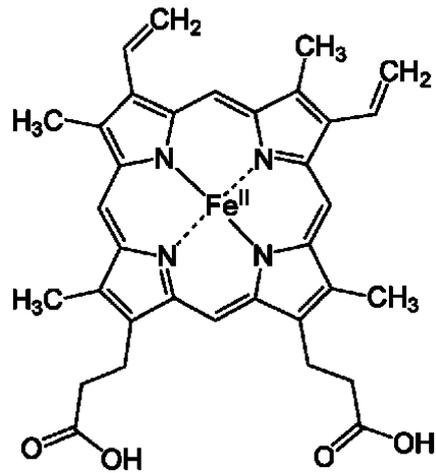


Fig. 25. Estructura del grupo hemo. Tomada de [[User:William Sam Yikrazuul]] -
Template:Defender 007 uss, Dominio público
(<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11081791>)

Cada uno de los cuatro monómeros de la hemoglobina se une a un grupo **hemo** (Figuras 26 y 27).

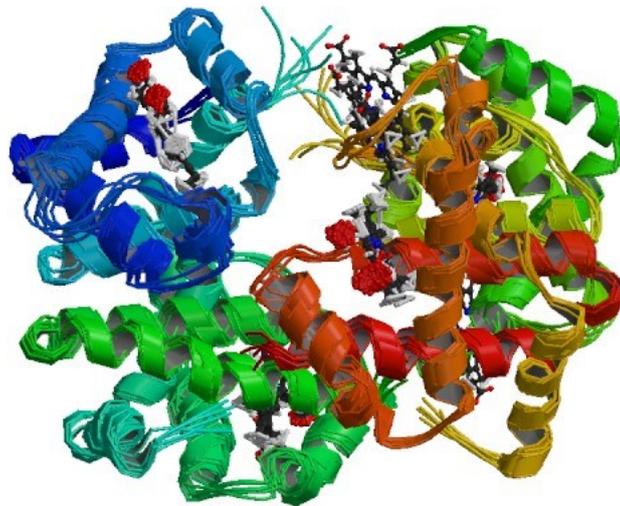


Fig. 26. Estructura tridimensional de hemoglobina humana. Código Protein Data Bank 2H35.
Tomada de Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2H35>)



Fig. 27. Hemoglobina mostrando los grupos hemo. Código Protein Data Bank 2H35
 (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2H35>)

Bibliografía

Biorom. <http://www.biorom.uma.es>

Boudko, S.P., Bachinger, H.P. (2012). The NC2 Domain of Type IX Collagen Determines the Chain Register of the Triple Helix. *J.Biol.Chem.* 287: 44536-44545.

Boudko, S.P., Engel, J., Okuyama, K., Mizuno, K., Bachinger, H.P., Schumacher, M.A. (2008). Crystal structure of human type III collagen Gly991-Gly1032 cystine knot-containing peptide shows both 7/2 and 10/3 triple helical symmetries. *J.Biol.Chem.* 283: 32580-32589.

Bunick, C.G., Steitz, T.A. Crystal structure of the heterocomplex between coil 2B domains of human intermediate filament proteins keratin 1 (KRT1) and keratin 10 (KRT10). <http://dx.doi.org/10.2210/pdb4zry/pdb>

Chatake, T., Shibayama, N., Park, S.Y., Kurihara, K., Tamada, T., Tanaka, I., Niimura, N., Kuroki, R., Morimoto, Y. (2007). Protonation states of buried histidine residues in human deoxyhemoglobin revealed by neutron crystallography. *J.Am.Chem.Soc.* 129: 14840-14841.

Grace, C.R.R., Perrin, M.H., Cattle, J.P., Vale, W.W., Rivier, J.E., Riek, R.(2007). Common and divergent structural features of a series of corticotropin releasing factor-related peptides. *J.Am.Chem.Soc.* 129: 16102-16114.

Handing, K.B., Shabalin, I.G., Cooper, D.R., Grabowski, M., Almo, S.C., Minor, W. (2016). Crystal structure of Human Serum Albumin in the presence of 0.5 mM zinc at pH 9.0 New York Structural Genomics Research Consortium. [10.2210/pdb5ijf/pdb](http://dx.doi.org/10.2210/pdb5ijf/pdb).

Lee, C.H., Kim, M.S., Chung, B.M., Leahy, D.J., Coulombe, P.A. (2012). Structural basis for heteromeric assembly and perinuclear organization of keratin filaments. *Nat.Struct.Mol.Biol.* 19: 707-715.

Pauling, L., Corey, R. B. & Branson, H. R. (1951) The structure of proteins: Two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 37 (4) 205-211.

Peter, J. y Burbach, H. (2011). What Are Neuropeptides? *Neuropeptides*. Volume 789 of the series *Methods in Molecular Biology* pp 1-36. *Methods and Protocols*. Editors: Adalberto Merighi. ISBN: 978-1-61779-309-7 (Print) 978-1-61779-310-3 (Online).Springer.

Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/pdb>.

Qiu, W., Lin, A., Hutchinson, A., Romanov, V., Ruzanov, M., Thompson, C., Lam, K., Kisselman, G., Battaile, K., Chirgadze, N.Y. (2013). Crystal structure of the tyrosine phosphatase SHP-2 with Q506P mutation.DOI: 10.2210/pdb4h34/pdb.

Song, X.M., Zhou, Z.C. (2008). Crystal structure of human GITRL.DOI: 10.2210/pdb3b93/pdb.

Stein, P.E., Leslie, A.G., Finch, J.T., Carrell, R.W. (1991). Crystal structure of uncleaved ovalbumin at 1.95 Å resolution. *J.Mol.Biol.* 221: 941-959.

Xu, Y., Zheng, Y., Fan, J.S., Yang, D. (2006). A new strategy for structure determination of large proteins in solution without deuteration. *Nat.Methods* 3: 931-937.

Yang, Y., Gourinath, S., Kovacs, M., Nyitray, L., Reutzler, R., Himmel, D.M., O'Neill-Hennessey, E., Reshetnikova, L., Szent-Gyorgyi, A.G., Brown, J.H., Cohen, C. (2007). Rigor-like structures from muscle myosins reveal key mechanical elements in the transduction pathways of this allosteric motor. *Structure* 15: 553-564.

CAPÍTULO 13

Moléculas de importancia biológica III. Nucleótidos y ácidos nucleicos

Nucleótidos. Nucleósidos. Estructuras químicas simples que los constituyen: bases aromáticas: pirimidinas: Uracilo. Citosina. Timina. Purinas: Adenina. Guanina. Estructura química de ATP – NAD y compuestos relacionados. Ácidos nucleicos: estructura de ADN y ARN.

“Ahora podemos apreciar que la biología molecular no es un aspecto trivial de los sistemas biológicos, sino que es una cuestión central en esta materia. Casi todos los aspectos de la vida están organizados a nivel molecular, y sin comprender las moléculas, sólo tendremos una comprensión imprecisa y superficial de la vida. Todos los abordajes a niveles más superficiales son provisionarios, hasta ser confirmados en el nivel molecular.”

Francis Crick, What Mad Pursuit, 1988

Sección 1. Introducción

Este Capítulo final del presente curso de química orgánica orientado a carreras afines con las ciencias biológicas, está dedicado al estudio de la estructura química de las macromoléculas más importantes para la biología: los ácidos nucleicos, ADN y ARN. Estas fascinantes moléculas son las encargadas de la transmisión de la vida.

Se ha denominado al ADN la **molécula de la vida** (Biological and Environmental Research Information System, Oak Ridge National Laboratory <http://genomics.energy.gov/> y <http://genomicscience.energy.gov/>), porque contiene, en su compleja arquitectura molecular la información necesaria para la replicación de la vida. A partir del conocimiento de la estructura química del ADN, ha tomado impulso una de las mayores revoluciones científicas del siglo XX: la **genómica**.

El Proyecto Genoma Humano ha sido un proyecto científico desarrollado entre 1990 y 2003 por un consorcio internacional de instituciones científicas, principalmente, de Estados Unidos de América, con la colaboración de instituciones de Alemania, China, Francia, Japón y Reino Unido, (<https://www.genome.gov/>). Este proyecto tuvo como objetivo descifrar el código genético de la especie humana. El código genético es un complejo lenguaje cuyas palabras son los **nucleótidos**. Los ácidos nucleicos son **polinucleótidos**. La **secuencia de nucleótidos** determina la información genética y constituye el **genoma** de una especie. Como puede leerse en la propia página web del National Human Genome and Research Institute (<https://www.genome.gov/research/>): “un genoma es una colección completa de ácido desoxirribonucleico (ADN) de un organismo, que contiene las instrucciones genéticas necesarias para desarrollar y dirigir las actividades de todo organismo.” Como se verá más adelante, el ADN está constituido por dos hebras de polinucleótidos, que contienen tres unidades estructurales simples, siendo una de ellas las **bases nitrogenadas**. Las bases se vinculan entre sí de a pares, mediante puentes de hidrógeno. Por ello se habla de **pares de bases** cuando se alude a la secuencia de nucleótidos. El genoma humano contiene aproximadamente 3.000 millones de estos pares de bases, ubicados en veintitrés pares de cromosomas dentro del núcleo de todas las células (Figura 1). La secuencia de ADN es la disposición particular de pares de bases a lo largo de la doble hélice de ADN.

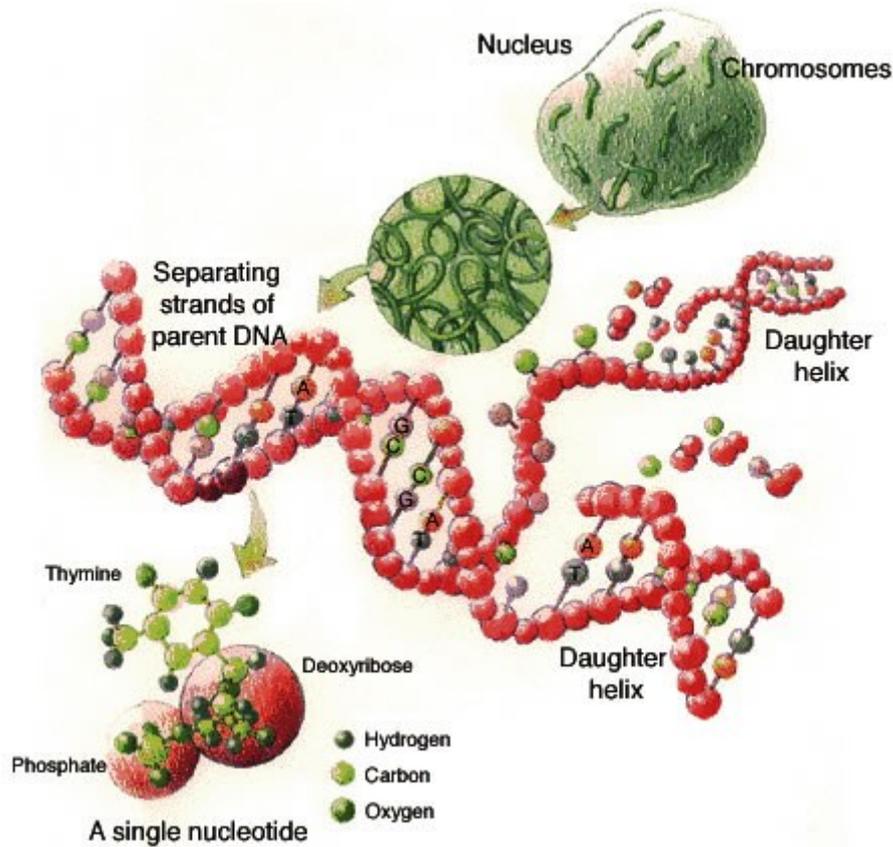


Fig. 1. De la célula a los átomos en el ADN. Tomada de Biological and Environmental Research (https://public.ornl.gov/site/gallery/originals/DNA_Details_-_original.jpg)

Sin embargo, no es sólo en la mera secuenciación de los nucleótidos donde reside la maravilla de estas moléculas. Los ácidos nucleicos son también, junto con las proteínas, la muestra más acabada de sofisticación estructural. Desde el punto de vista de la química orgánica (tal como se ha desarrollado en este libro), lo más interesante acerca de su particular arquitectura tridimensional reside en conceptos básicos que se han venido estudiando en este curso: la estructura helicoidal de los ácidos nucleicos se debe fundamentalmente a las interacciones intermoleculares que existen entre sus estructuras constituyentes más simples. Como señalan Calladine et al. (2004): “toda la forma exterior del ADN (esto es, su arquitectura tridimensional), depende fuertemente de los arreglos en el espacio de los pares de bases y de su apilamiento”. Esos arreglos particulares en el espacio dependen de interacciones intermoleculares aparentemente débiles, pero que determinan sutiles formas tridimensionales. Finalmente, el ADN funciona como sitio de almacenamiento de la información genética. El proceso de replicación, que permite la trasmisión de esa información genética al producirse la división celular, se da mediante la formación de puentes de hidrógeno entre una cadena o hebra de polinucleótido y su complementaria. Este Capítulo cierra pues, la íntima relación entre estructura y función que ha constituido la tesis fundamental de este libro.

Sección 2. Nucleótidos

Los **nucleótidos** son las unidades monoméricas que integran las moléculas biológicas más importantes (ácidos nucleicos: **ADN** y **ARN**, Figura 2) y, además, desempeñan funciones propias a nivel celular. El **ATP**, el **ADP** y el **AMP** (**adenosintrifosfato**, **adenosindifosfato** y

adenosinmonofosfato, respectivamente, Figura 3) son **nucleótidos** que intervienen en los procesos en donde se requiere o libera energía libre. También son **nucleótidos** las coenzimas que intervienen en los procesos **redox** a nivel celular, como el **NAD⁺**, el **NADP⁺** (**nicotinamida adenina dinucleótido y nicotinamida adenina dinucleótido fosforilado**, respectivamente), el **FAD** (**flavin adenosin difosfato**) el **FMN** (**flavin mononucleótido**) y sus respectivos pares reducidos: **NADH** (Figura 4), **NADPH**, **FADH₂**, **FMNH₂**. Una parte de la estructura molecular de la Coenzima A es asimismo un nucleótido (Figura 5). En este Capítulo se hará foco en la estructura química de los **nucleótidos** y **ácidos nucleicos** y, en el caso de estos últimos, también en la **arquitectura tridimensional** que se deriva de su **estructura química**.

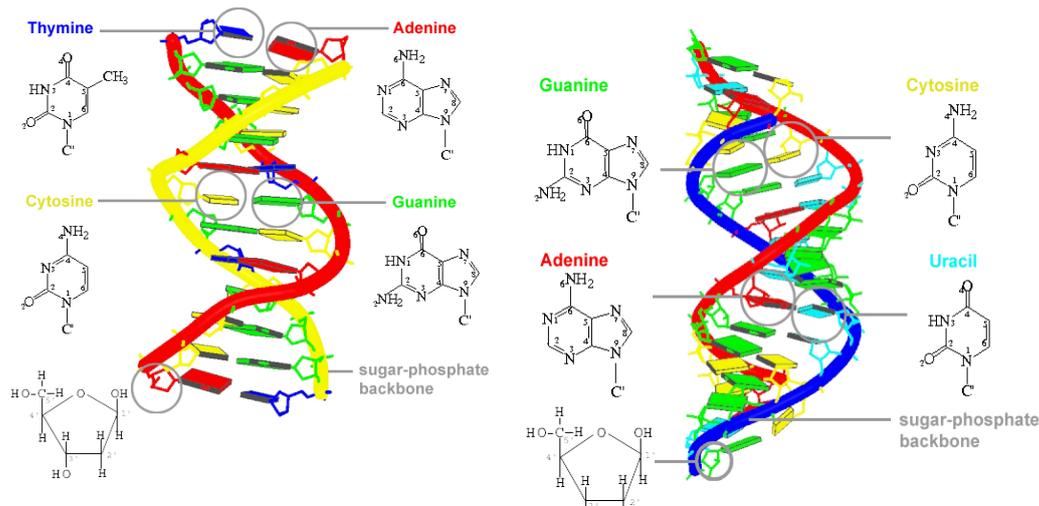


Fig. 2. Representación de un tramo de ADN y de ARN. Tomada de Nucleic Acid Database (<http://ndbserver.rutgers.edu/ndbmodule/education/education.html>)

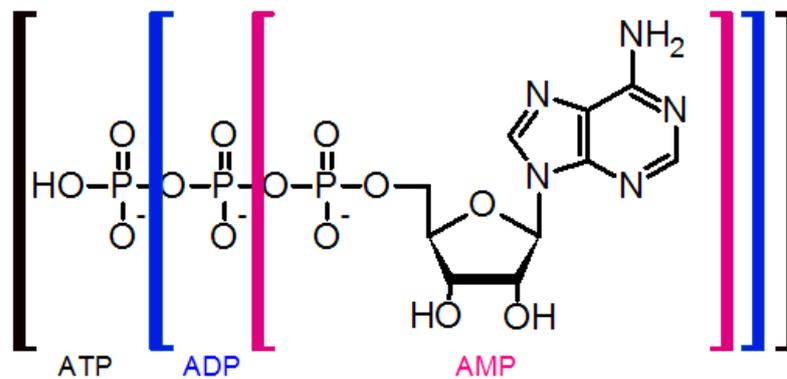


Fig. 3. Estructura química de Adenosinmono-, di- y trifosfato (AMP, ADP y ATP)

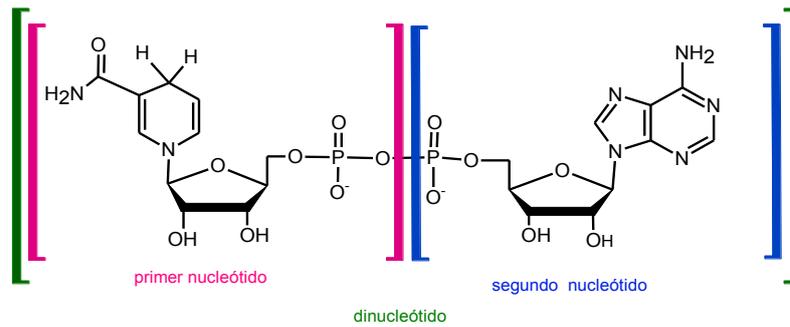


Fig. 4. Estructura química de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reducido (NADH)

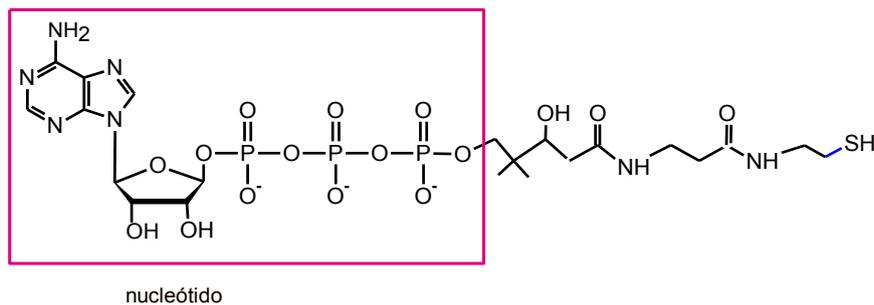


Fig. 5. Estructura química de Coenzima A

2.a. Unidades estructurales simples que constituyen los nucleótidos

Los nucleótidos son moléculas discretas constituidas por tres unidades estructurales más simples: una unidad de un **heterociclo aromático nitrogenado** (generalmente llamada base nitrogenada), una unidad de **monosacárido** (β -D-ribofuranosa o β -D-2-desoxirribofuranosa) o un derivado de monosacárido (**ribitol**) y una o más unidades de **ion fosfato**.

La unidad de **base nitrogenada** unida a la unidad de **monosacárido** constituye un **nucleósido**.

Así:

BASE NITROGENADA + UNIDAD DE MONOSACÁRIDO = NUCLEÓSIDO

NUCLEÓSIDO + ION(ES) FOSFATO = NUCLEÓTIDO

En la Figura 6 se observan las unidades simples que constituyen el nucleótido NADPH (**nicotinamida adenina dinucleótido reducido fosforilado**). La barra roja separa las **dos unidades de nucleótido** que integran este **dinucleótido**. Cabe señalar que se denomina **fosforilado** porque una de las unidades de β -D-ribofuranosa se encuentra unida a un grupo fosfato en el C-2. Se designa como **reducido** porque la unidad de **nicotinamida** presenta dos átomos de H en el anillo. Como se estudió en el Capítulo 6, uno de esos H es cedido como ion hidruro (H^-) a un sitio **electrofílico** del sustrato durante el proceso de **reducción**.

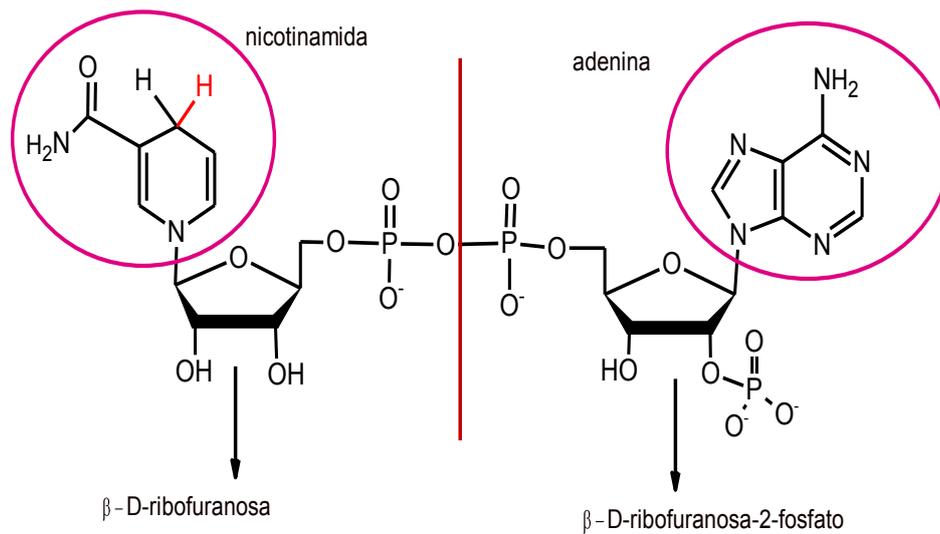


Fig. 6. Unidades estructurales que constituyen el NADPH

2.b. Uniones químicas entre las unidades estructurales simples en los nucleótidos

Las unidades estructurales simples que constituyen los nucleótidos se vinculan entre sí mediante dos clases de unión o grupo funcional (Figura 7):

- La base nitrogenada se vincula con la unidad de monosacárido mediante una unión **N-glicosídica**.
- La unidad de monosacárido se vincula con la primera unidad de ion fosfato mediante la formación de un grupo funcional **éster del ácido fosfórico**.
- Las restantes unidades de fosfato (si está presente más de un ion fosfato), se vinculan entre sí mediante la formación de un grupo funcional **anhídrido fosfórico**.

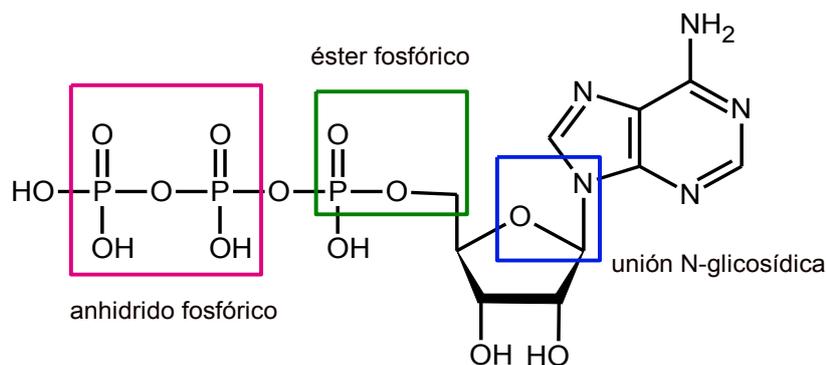


Fig. 7. Vinculación entre las unidades estructurales que constituyen los nucleótidos

La formación de la unión **N-glicosídica** es similar a la de la unión **O-glicosídica**, tema que se estudió en el Capítulo 10. Como aplicación, realice la Actividad 1:

Actividad 1

- Utilizando la Figura 8, señale sustrato y reactivo
- Explique cuál actúa como nucleófilo y cuál como electrófilo.
- Indique y explique el nombre del mecanismo de reacción involucrado

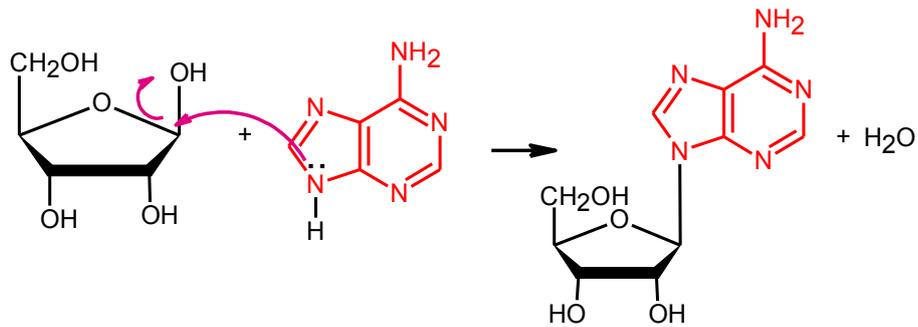


Fig. 8. Formación de la unión *N*-glicosídica

La formación de los **ésteres del ácido fosfórico** se estudió en el Capítulo 7. Como aplicación, realice la Actividad 2:

Actividad 2

- Utilizando la Figura 9, señale sustrato y reactivo
- Explique cuál compuesto actúa como nucleófilo y cuál como electrófilo.

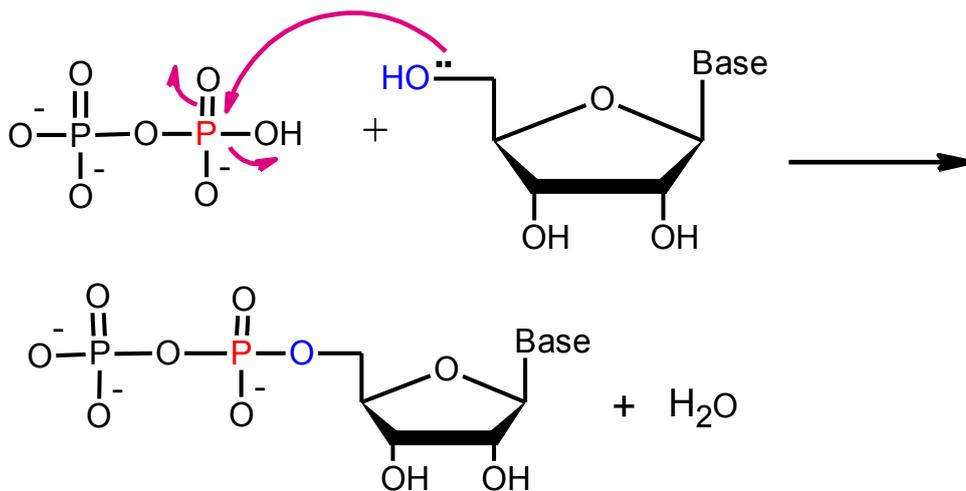


Fig. 9. Formación de la unión éster del ácido fosfórico

La formación del **anhídrido fosfórico** se estudió en el Capítulo 7. Como aplicación, realice la Actividad 3:

Actividad 3

a. Utilizando la Figura 10, señale sustrato y reactivo

b. Explique cuál compuesto actúa como nucleófilo y cuál como electrófilo.

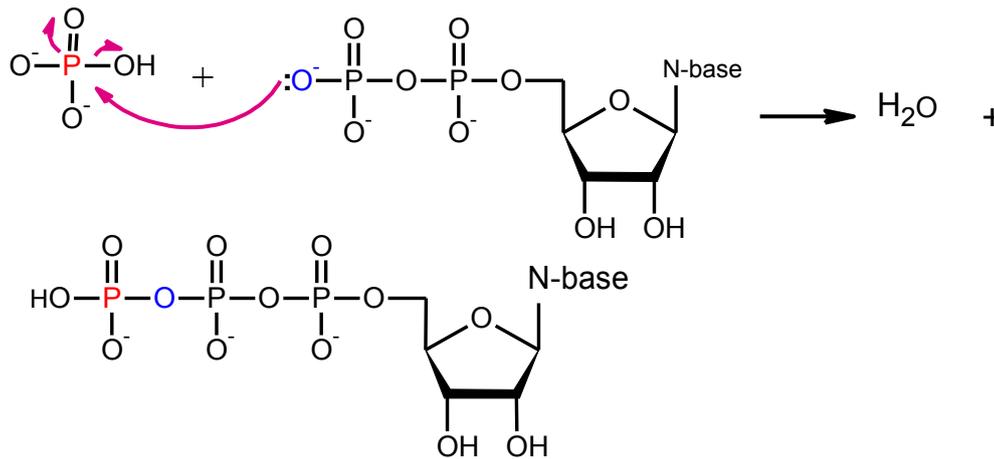


Fig. 10. Formación del anhídrido fosfórico en los nucleótidos

Como aplicación de los conceptos estudiados en esta sección, realice la Actividad 4:

Actividad 4

Señale en los compuestos de la Fig. 11:

- Un nucleósido
- Un nucleótido
- Una unión éster fosfórico
- Una unión *N*-glicosídica
- Una unión anhídrido fosfórico
- Una unidad de monosacárido (y dé su nombre)

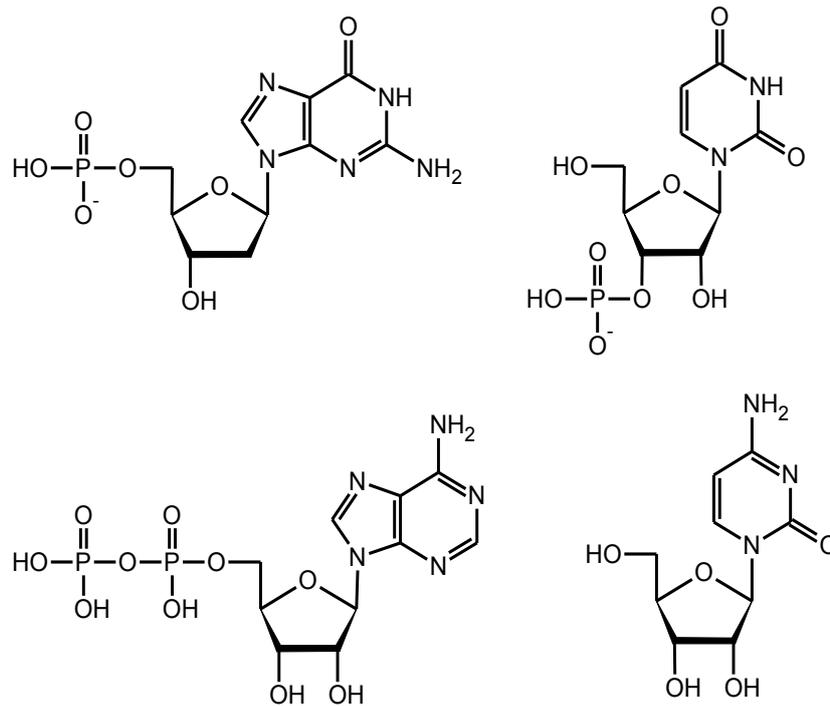


Fig.11. Estructura química de nucleótidos y nucleósidos

Sección 3. Ácidos nucleicos

Los **ácidos nucleicos** reciben este nombre por estar ubicados en el núcleo celular. Son macromoléculas. Es interesante mencionar, como una prueba más de la Teoría de la Evolución, que la molécula de ADN tiene una estructura similar en todos los organismos vivos y sólo difiere según las especies, en el **número de nucleótidos** que la constituyen.

Los **ácidos nucleicos** son **polinucleótidos**, es decir, que son estructuras poliméricas cuyo monómero (unidad repetitiva) son **nucleótidos**. Como comparación con la estructura de las proteínas, que también son macromoléculas poliméricas, es relevante señalar que en el caso de los **ácidos nucleicos**, la variabilidad es escasa, dado que sólo hay **cuatro unidades monoméricas** diferentes para combinar al constituir la cadena de polinucleótido. En cambio, tal como se ha mencionado en el Capítulo 12, la variabilidad de las proteínas radica en la enorme diversidad que se logra al tener la posibilidad de combinar veintidós aminoácidos diferentes en las cadenas polipeptídicas. Por otra parte, en las proteínas, las unidades monoméricas son unimoleculares (los aminoácidos) mientras que en los **ácidos nucleicos**, estas unidades son los **nucleótidos**, es decir, moléculas compuestas por unidades estructurales más simples (**base nitrogenada + monosacárido + ión fosfato**), como se ha visto en la sección anterior.

Los **ácidos nucleicos**, debido a que son macromoléculas, poseen distintos niveles de organización estructural: **estructura primaria, secundaria y terciaria**, al igual que las proteínas.

3.a. Estructura primaria de ADN y ARN

La **estructura primaria** de los **ácidos nucleicos** está constituida por la **secuencia de nucleótidos**.

3.a.I. Unidades estructurales que integran los ácidos nucleicos

3.a.I. i. Nucleótidos del ADN

Los cuatro nucleótidos que se combinan en cadenas poliméricas para constituir el ADN son: **desoxiadenilato** o **desoxi-adenosinmonofosfato (d-AMP)**, **desoxiguanilato** o **desoxiguanosinmonofosfato (d-GMP)**, **desoxicitidilato** o **desoxicitidinmonofosfato (d-CMP)** y **desoxitimidilato** o **desoxitimidinmonofosfato (d-TMP)** (Figura 12). Cabe señalar que a pH fisiológico, todas se encuentran con el grupo fosfato desprotonado (tal como se observa en la figura) por ello el nombre terminado como anión: “ato”.

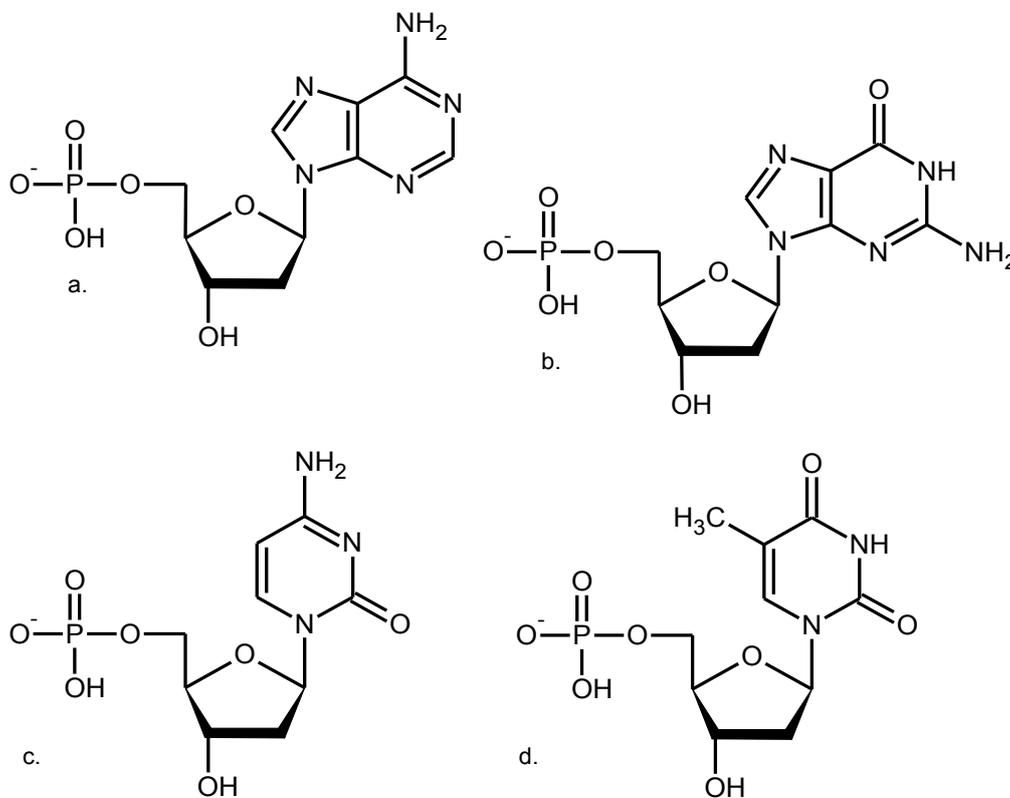


Fig. 12. Nucleótidos del ADN: a. d-AMP b.d-GMP c. d-CMP d. d-TMP

Los nucleótidos que integran el ADN están constituidos por cuatro bases nitrogenadas aromáticas: **adenina**, **guanina**, **citocina** y **timina** (Figura 13.a.,b.,c.,d.), aunque existen también algunas bases estructuralmente modificadas, tales como la **5-metilcitocina** (Figura 13.e.).

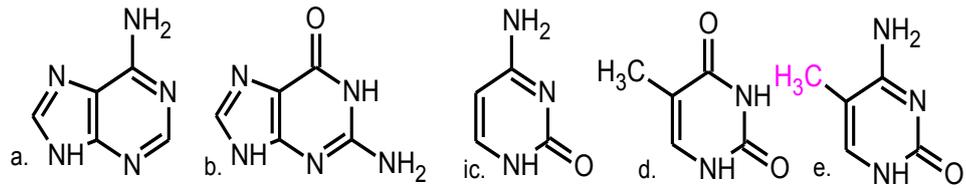


Fig. 13. Estructuras químicas de: a. adenina b. guanina c. citosina .d. timina e. 5-metilcitosina

La unidad de monosacárido del ADN es la **β -D-2-desoxirribofuranosa**, de allí el nombre de ácido **desoxirribonucleico** (Figura 14):

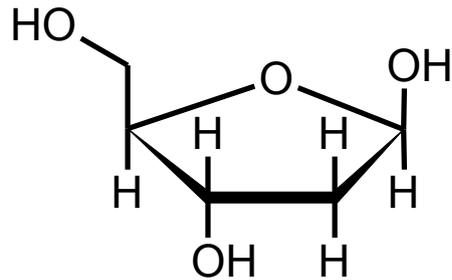


Fig. 14. Estructura de Haworth de β -D-2-desoxirribofuranosa

3.a.I. ii. Nucleótidos del ARN

Los cuatro nucleótidos que se combinan en cadenas poliméricas para constituir el ARN son: **adenilato o adenosinmonofosfato (AMP)**, **guanilato o guanosinmonofosfato (GMP)**, **citidilato o citidinmonofosfato (CMP)** y **uridilato o uridinmonofosfato (UMP)** (Figura 15):

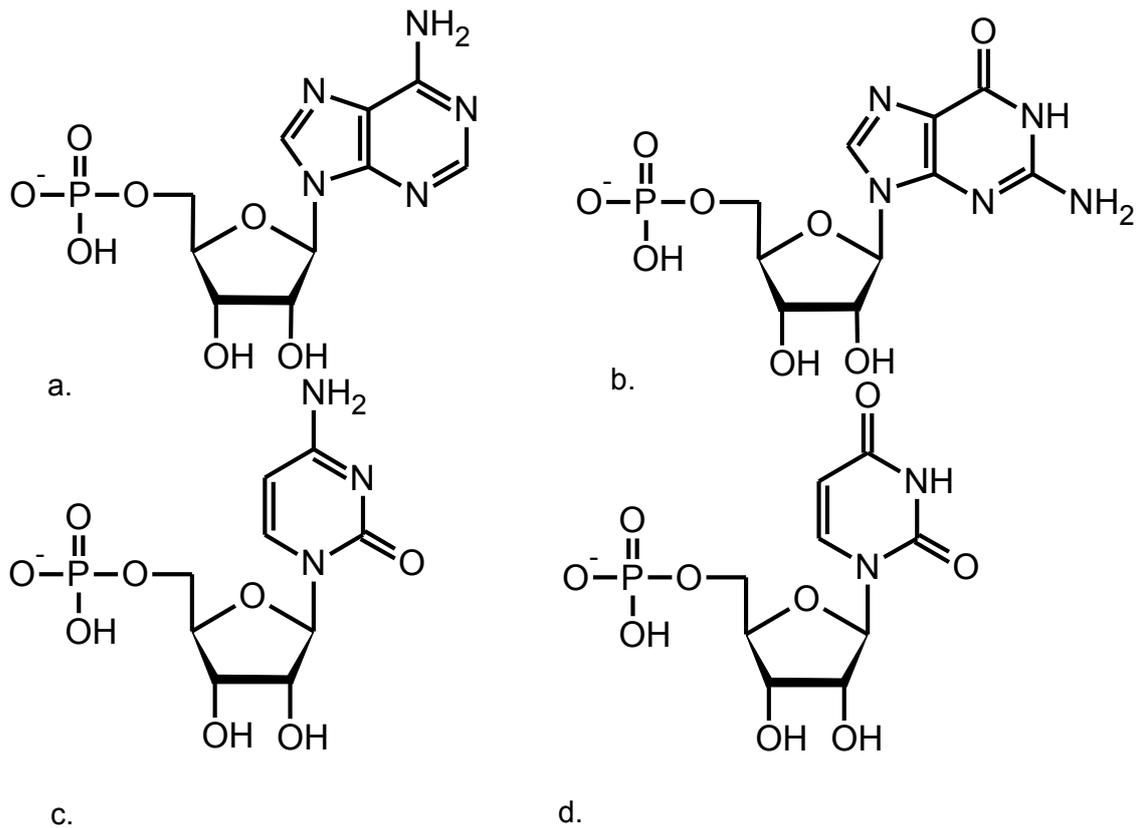


Fig. 15. Nucleótidos del ADN: a. AMP b. GMP c. CMP d. d-UMP

La unidad de monosacárido del ADN es la **β -D-ribofuranosa**, de allí el nombre de ácido **ribonucleico** (Figura 16):

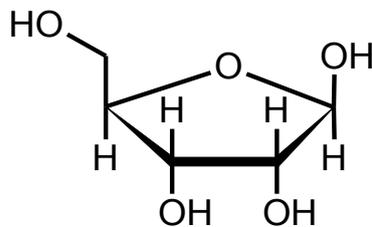


Fig. 16. Estructura de Haworth de β -D-ribofuranosa

Los nucleótidos que se muestran en la Figura 15, están constituidos por cuatro bases nitrogenadas aromáticas: **adenina**, **guanina**, **citocina** y **uracilo** (Figura 17.a.,b.,c.,d.) aunque en las diversas clases de ARN suelen presentarse algunas bases modificadas, por ejemplo, la **3-metilcitocina** (Figura 17.e.).

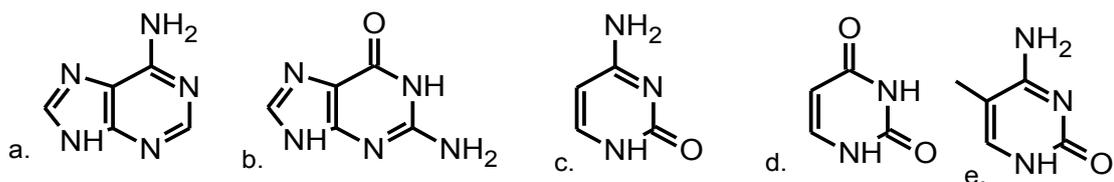


Fig. 17. Estructuras químicas de: a. adenina b. guanina c. citosina d. uracilo e. 3-metilcitocina

Como se puede ver comparando las Figuras 13 y 17, tres de las bases son comunes tanto a ADN como a ARN: **adenina**, **guanina** y **citocina**. En cambio, la **timina** solo se encuentra en el **ADN** y el **uracilo**, solo en el **ARN**.

Los nombres de las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos se abrevian con abreviaturas de una letra: adenina: **A**; guanina: **G**; citosina: **C**; timina: **T**; uracilo: **U**.

Tanto las bases del ADN como las de ARN pertenecen a una de las dos clases siguientes:

- bases purínicas: derivan de la estructura del heterociclo aromático **purina** (Figura 18.a.).
- bases pirimídicas: derivan de la estructura del heterociclo aromático **pirimidina** (Figura 18.b.)

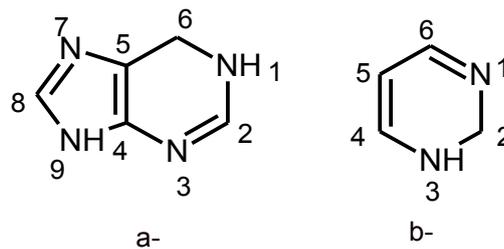


Fig.18. Estructura química de los heterociclos: a.purina b. pirimidina

Las bases nitrogenadas, por ser estructuras aromáticas, son planares y presentan alta absorción en el ultravioleta (Figuras 19.a. y 19.b.):

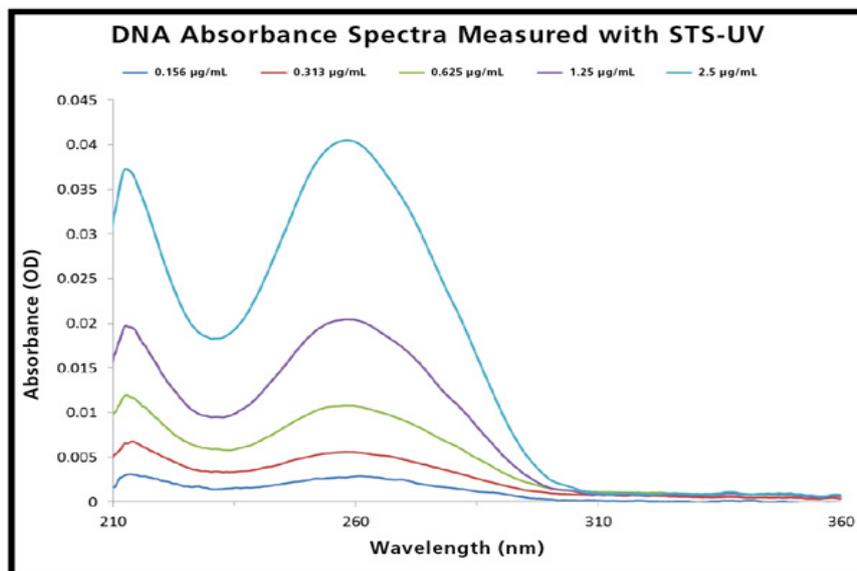


Fig. 19.a. Espectro de absorción de ADN. Tomado de Ocean Optics (<http://oceanoptics.com/app-note-dna-absorbance-sts-uv/>)

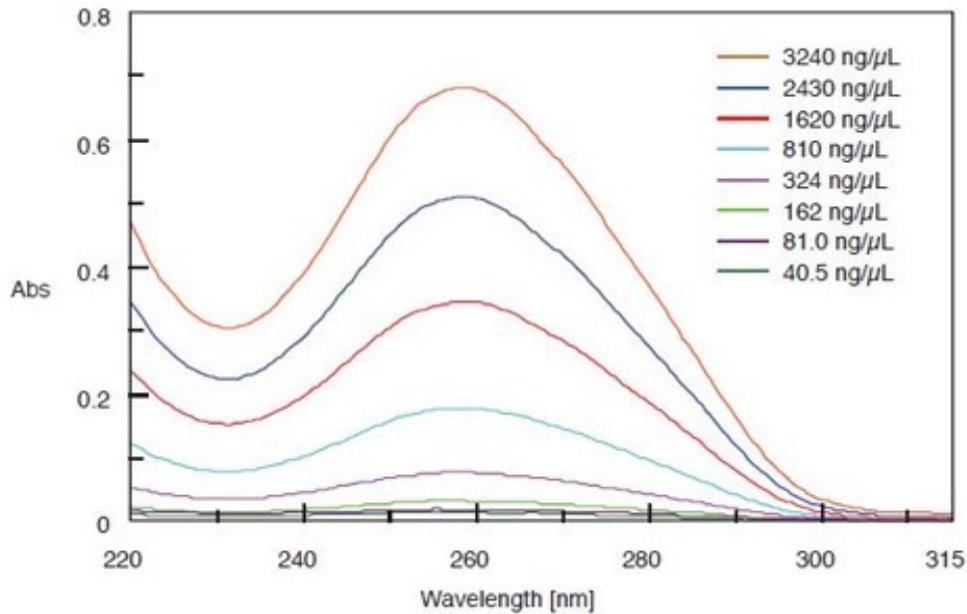


Fig. 19.b. Espectro de absorción de ARN. Tomado de Jasco Inc.
 (<http://www.jascoinc.com/images/accessories-tab/onedropimg-3.png>)

3.a. II. Formación de la cadena de polinucleótido

Los nucleótidos se vinculan entre sí mediante uniones **éster fosfórico** entre el **OH** del **C-3'** y un grupo **fosfato** unido al **C-5'** del nucleótido siguiente. Cabe señalar, que los números indican los átomos de C de la unidad de monosacárido: se designan como 3' ó 5' porque los números sin símbolo "prima" (') se asignan a los átomos que constituyen los anillos aromáticos. Así, las cadenas se forman mediante uniones **fosfato diéster**, constituyendo **poliésteres del ácido fosfórico**.

Las cadenas de polinucleótido tienen, al igual que las cadenas polipeptídicas en las proteínas, una orientación determinada. En la orientación **5'P-3'OH**, la cadena comienza con un grupo **fosfato** unido al **C-5'** de una unidad de monosacárido y termina con el grupo **OH** del **C-3'** de la unidad de monosacárido (Figura 20). La orientación complementaria es la orientación **3'OH-5'P** (Figura 21). Cuando se escribe una cadena única, se escribe con la orientación **5'P-3'OH**.

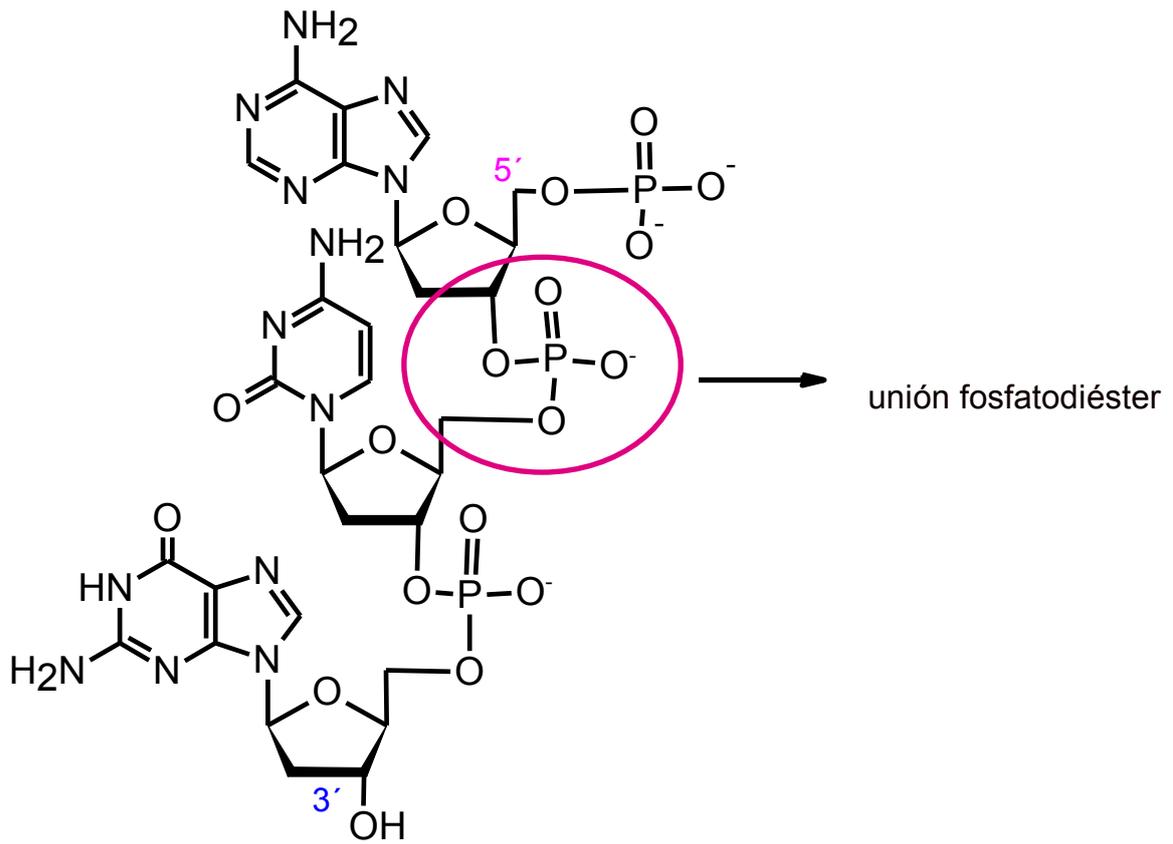


Fig. 20. Cadena de nucleótidos del ADN con orientación 5' P-3' OH

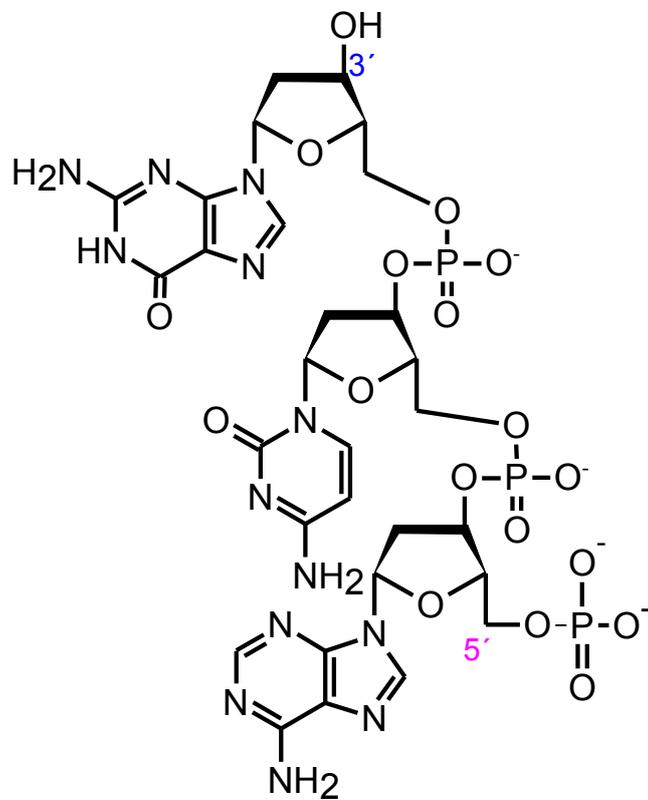


Fig. 21. Orientación 3' OH-5' P

3.b. Estructura secundaria de ADN y ARN

El ADN forma una **doble hélice** de **polinucleótido**. Las dos cadenas son complementarias, con orientación opuesta entre sí: una cadena tiene la **orientación 5'-3'** y la otra, la orientación inversa.

Ambas cadenas se vinculan por puente de hidrógeno entre las bases. Ese vínculo se denomina **apareamiento de las bases**.

En la historia de la elucidación de la estructura química del ADN, fue un importante avance cuando Ewin Chargaff estableció que la **suma de bases purínicas** (en porcentajes) es igual a la **suma de bases pirimídicas** ($A+G = C+T$) y que se presenta igual número de moles de **adenina** que de **timina**, por una parte y de **citocina y guanina**, por otra parte ($A=T$ y $C=G$). Además, observó que la composición del ADN es característica de cada especie, pero que no varía dentro de la especie, ni con el tipo de tejido, ni con factores como la edad o el estado nutricional.

En 1951, Rosalind Franklin reveló los resultados de la estructura tridimensional del ADN obtenida por Difracción de Rayos X. Con base en ese trabajo, James Watson y Francis Crick (Watson and Crick, 1953) publicaron la hipótesis de la estructura de **doble hélice** del ADN, por la que recibieron el Premio Nóbel de Medicina en 1962 (R. Franklin había fallecido en 1958).

El **apareamiento de las bases** a través de interacciones de **puente de hidrógeno** se da porque los pares de bases complementarias (**Adenina-Timina** y **Guanina-Citosina**) tienen en su estructura química grupos dadores y grupos aceptores de puente de H.

Actividad 5

Señale en la Figura 22, los grupos **dadores** de puente de hidrógeno (**D-H**) y los grupos **aceptores** (**A**).

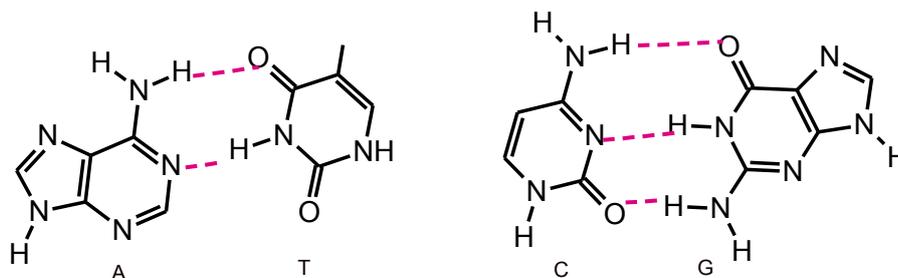


Fig. 22. Apareamiento de las bases complementarias en el ADN

Actividad 6

A partir de la observación de las estructuras dibujadas en la Figura 22, explique el siguiente hecho:

“Se observó que la doble hélice es más susceptible de separarse en sus dos hebras donde aparecen secuencias T-A, que en el caso de las secuencias G-C. Las partes de la cadena que presentan varios pares de bases T-A se denominan TATA-Box (caja TA-TA) y son los lugares donde

comienza la separación entre las dos cadenas para los procesos de transcripción y de replicación del ADN.”

(Calladine et al., 2004).

El ARN es una estructura monocatenaria (formada por una sola cadena). Sin embargo, en los plegamientos de la cadena de ARN se dan los mismos tipos de interacciones de puente de hidrógeno que en el ADN, sólo que estas ocurren entre pares de bases que pertenecen a una **misma cadena**.

3.b.I.i. Plegamiento de las cadenas: interacciones areno-areno

Las cadenas de ADN y de ARN no son lineales, sino que tienen estructura helicoidal. Esa forma tridimensional está estabilizada, tanto en el caso del ADN como en el de ARN, por las interacciones **areno-areno** que se dan debido al **apilamiento** de las **estructuras planares** de las **bases nitrogenadas aromáticas**, como se observa en la Figura 23.a., para el ADN 23.b. para el ARN:

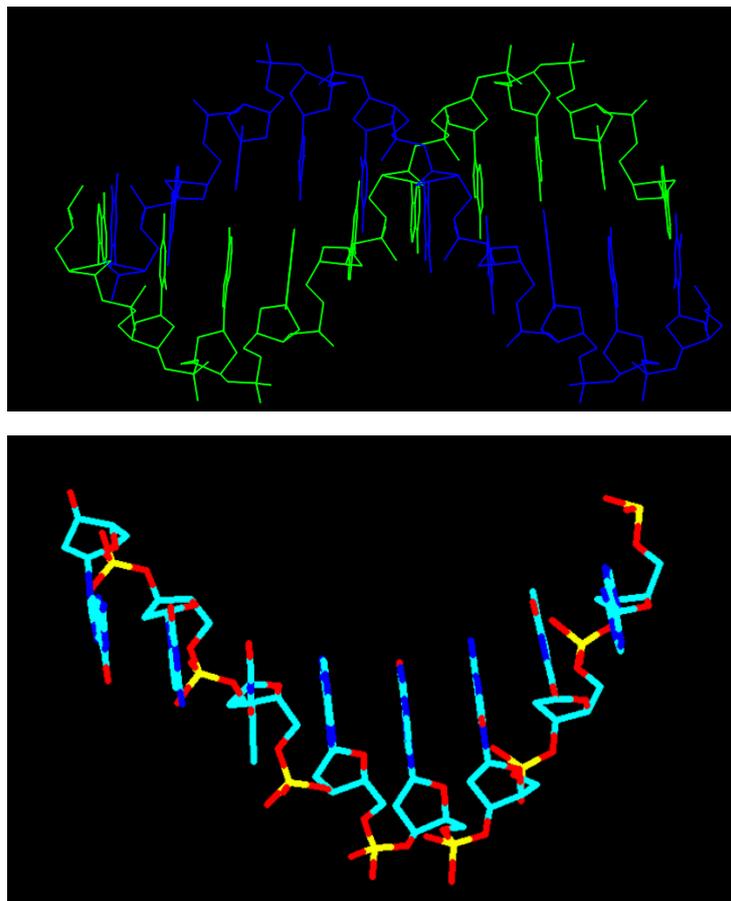


Fig. 23. a. Doble hélice de ADN b. Cadena de ARN. Apilamiento de bases aromáticas nitrogenadas

Las interacciones **areno-areno** son débiles, pero al ser numerosas, contribuyen altamente a la estabilización de la estructura helicoidal de los ácidos nucleicos.

Las interacciones **areno-areno** se optimizan si las estructuras planares de los arenos (en este caso, las bases aromáticas purínicas y pirimídicas) se encuentran paralelas entre sí. Sin embargo, algunas bases se encuentran desviadas de un plano perfecto, dando un giro que permite un mejor apilamiento de las bases en la estructura, y por lo tanto, contribuyendo a la estabilización de la misma (Figura 24). De acuerdo a Goodsell (2001): “... *el ADN es una molécula dinámica, bastante flexible, que se dobla, se retuerce, se anuda y desanuda, se enrolla y se desenrolla por la acción de las proteínas que interactúan con él...*” (Goodsell, 2001).

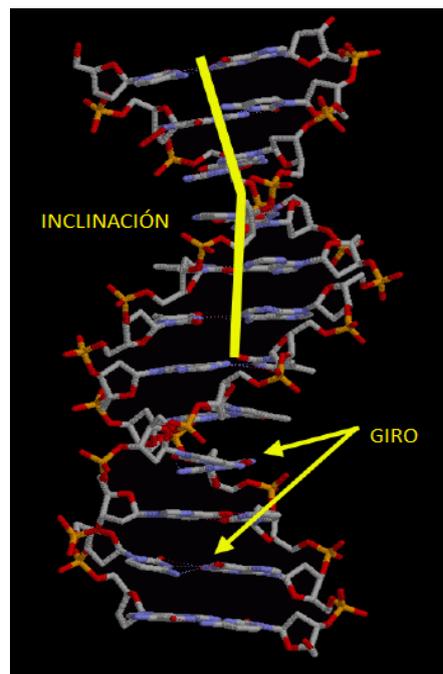


Fig. 24. Giros de las bases e inclinación en ADN. Modificada de Goodsell (2001).
(http://dx.doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2001_11)

La doble hélice del ADN presenta ciertas particularidades estructurales. En primer lugar, existen varias conformaciones del ADN, que se designan con una letra delante de la sigla ADN. Los tres que se encuentran naturalmente son A-ADN, B-ADN y Z-ADN (Figura 25). El B-ADN (descrito originalmente por Watson y Crick, 1953) se supone que es el más abundante a nivel celular. La forma A puede presentarse cuando el ADN debe vincularse a proteínas, en híbridos ADN-ARN y también se forma en laboratorio, en condiciones de deshidratación.

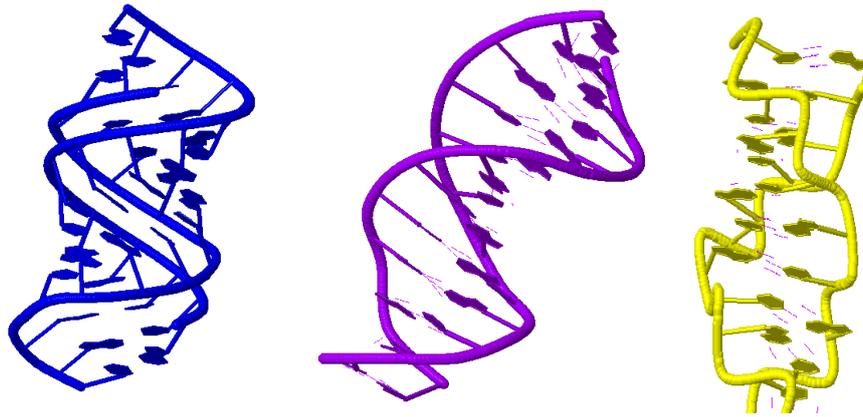


Fig. 25. De izquierda a derecha: A-ADN, B-ADN y Z-ADN. Adaptado de Marcey (2006) (http://earth.callutheran.edu/Academic_Programs/Departments/BioDev/omm/jsmol/dna_conformers/start.htm)

Tanto el A-ADN como el B-ADN son hélices dextrógiras, mientras que el Z-ADN es levógiro. El B-ADN es más estirado y su eje corre prácticamente perpendicular al plano de las bases aromáticas. En el caso del A-ADN, el eje es oblicuo. La forma Z-ADN es la más desordenada, presenta una estructura zigzagueante (de ahí su nombre) y se presenta cuando hay largos tramos de pares C-G.

Los tres tipos de hélice presentan dos surcos: uno mayor y uno menor (Figura 26). Son hendiduras dentro de la estructura. Los surcos mayores pueden actuar como sitios de unión con proteínas.

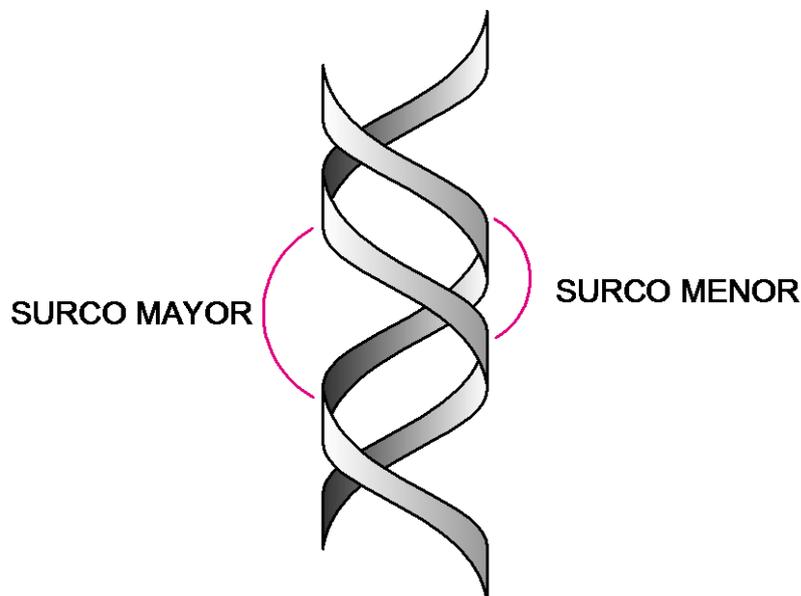


Fig. 26. Surcos en la doble hélice de ADN

¿Cuál es la importancia de los surcos? Además de la información genética almacenada por los pares de bases en el ADN, la doble hélice porta información **extragenética**, que se “lee” en la superficie de la molécula. Así, el surco mayor aloja los demás grupos funcionales de las bases nitrogenadas

aromáticas no involucrados en los puentes de hidrógeno que permiten la formación de los pares de bases (señalados con flechas verdes en la Figura 27). En el surco menor, hay diversos arreglos de grupos funcionales (señalados con letras azules en la Figura 27). La presencia de estos grupos funcionales estéricamente accesibles es utilizada por las proteínas para “leer” el código genético en el ADN sin necesidad de desconectar ambas hebras de la doble hélice y, además, proveen sitios de ataque posible tanto para toxinas como para drogas que atacan el ADN (Goodsell, 2001).

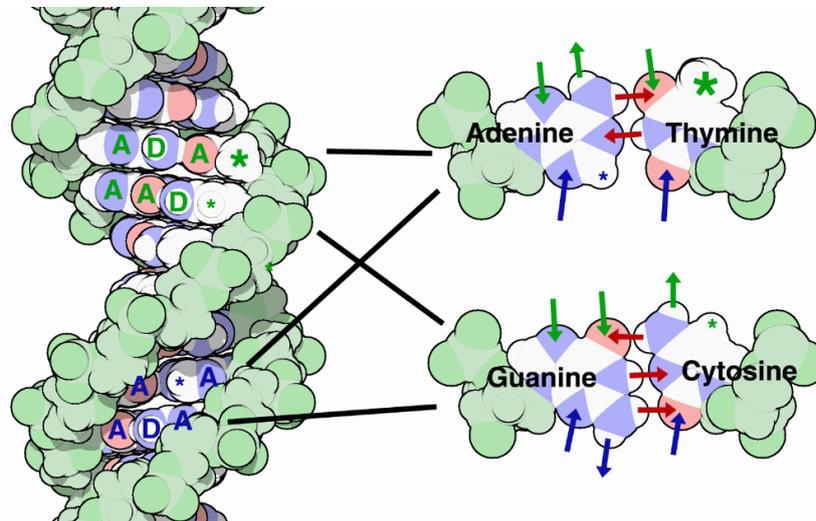


Fig. 27 Tomada de Goodsell (2001) (<http://pdb101.rcsb.org/motm/23>)

En el caso del ARN, la cadena única se empaqueta plegándose. Con frecuencia se establece una estructura de doble hélice, donde, a diferencia del ADN, el apareamiento de bases que permite construir los tramos de doble hélice se dan entre pares de bases pertenecientes a la misma y única cadena de polinucleótido.

3.c. Estructura terciaria de los ácidos nucleicos

3.c.I. ADN

La molécula de ADN es flexible. La cadena de polinucleótido tiene una longitud que varía según el número de nucleótidos que la integran, a los que se suele referir como **pares de bases**. El ADN humano está integrado por 3.000 millones de pares de bases, mientras que el ADN de algunos virus tiene entre 5.000 y 280.000 pares de bases y el de una bacteria como la *Escherichia coli*, 4 millones de pares de bases (Voet y Voet, 2006).

Totalmente desenrollada, en toda su longitud, la molécula de ADN humano tiene una longitud de $9,0 \cdot 10^8$ nm (es decir, 90 cm) ¿Cómo cabe una molécula de tal longitud en el núcleo celular, cuyo diámetro típico es de $10 \mu\text{m}$, es decir, 0,001 cm? En primer lugar, se debe considerar que si bien la longitud de la molécula es del orden de magnitudes visibles, su diámetro es extremadamente pequeño: 2 nm. Así, la larga molécula puede compactarse fácilmente. La estructura terciaria del ADN está dada por los pliegues de la cadena de polinucleótido.

Actividad 7

Observe las Figuras 28.a y b. y explique qué partes de la doble hélice se podrán vincular con el agua (partes hidrofílicas) y qué partes se replegarán para mantenerse alejadas del agua (partes hidrofóbicas).

Teniendo en cuenta las estructuras de las **Figuras 20 y 21**, dibuje sobre esas estructuras posibles interacciones entre las partes hidrofílicas y el agua.

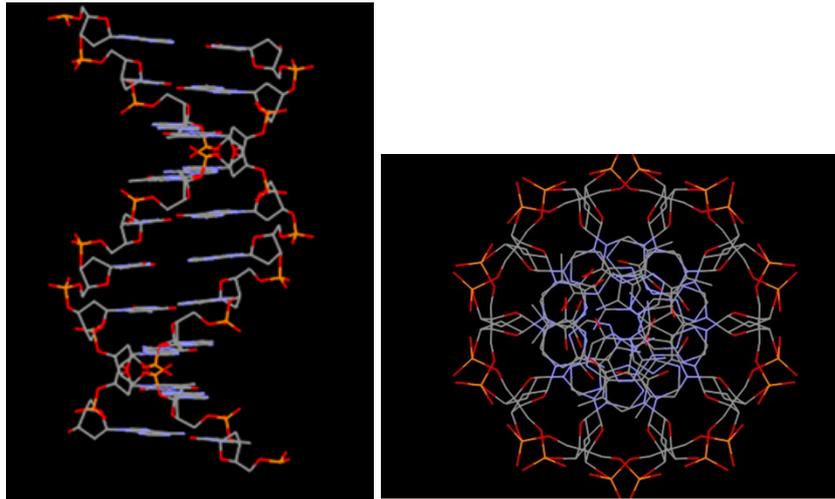


Fig. 28. a. ADN vista longitudinal b. ADN vista transversal a lo largo del eje. En rojo y amarillo: grupos fosfato. En gris y rojo: desoxirribosa. En gris y azul: bases

La doble hélice debe desplegarse y separarse en cadenas individuales en ciertos tramos, para poder dar inicio a los dos mecanismos celulares más importantes: la **transcripción** y la **replicación**. El estudio detallado de ambos procesos cae fuera de los alcances de este libro.

Sucintamente, la **transcripción** es el proceso mediante el cual una cadena de una clase de ARN, llamado ARN-mensajero se copia a partir de una cadena de ADN, para iniciar el proceso de biosíntesis de proteínas. En ese proceso, deben deshacerse las interacciones de puente de hidrógeno entre las dos hebras de ADN y, con la ayuda de una enzima denominada ARN-polimerasa, se va creando una hebra complementaria a la original, que constituye el ARN mensajero.

La **replicación** del ADN es el proceso mediante el cual la doble hélice de ADN se abre en sus dos hebras y cada hebra sirve de modelo para el desarrollo de una hebra complementaria, dando así lugar a dos cadenas de ADN idénticas, justo antes de la división de una célula en dos.

Como el inicio de estos procesos es energéticamente costoso (implica la ruptura de puentes de hidrógeno), sólo se va realizando en cortos tramos de la doble hélice. Es decir, la doble hélice sólo se desdobla allí donde es más débil. Para iniciar el proceso de desdoblamiento, frecuentemente la doble hélice adopta un tipo de plegamiento llamado cruciforme, que, al ser rico en pares A-T (en los que A y T se vinculan solo por dos puentes de hidrógeno en lugar de tres, como C y G) permite con mayor facilidad el posterior desdoblamiento (Figura 29).

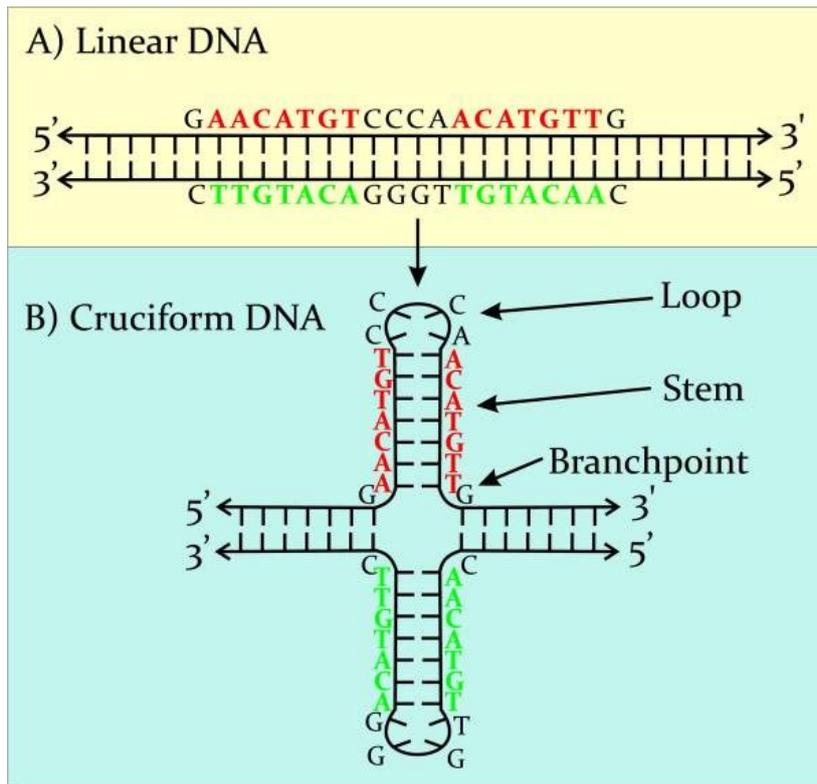


Fig. 29. Estructura cruciforme. Tomada de Brázda et al. (2011). BioMedical Central. Molecular Biology. (<http://bmcmolbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2199-12-33>)

3.c.II. ARN

El ARN, aunque es estructuralmente más simple que el ADN, puesto que es un polímero lineal formado por una sola hebra de polinucleótido, presenta, sin embargo, mayor complejidad en su estructura terciaria. El término ARN implica en realidad un conjunto de compuestos de estructura terciaria diferente, que cumplen funciones específicas, distintas, de los cuales los más importantes son:

- mARN: ARN mensajero
- tARN: ARN de transferencia o ARN transferente
- rARN: ARN ribosomal

Brevemente: cada clase de ARN está involucrada en distintos pasos de la síntesis de proteínas. A partir del ADN, se forma el mARN, en el proceso de transcripción. El tARN traslada la información del mARN a la secuencia de proteínas y el rARN es el componente de los ribosomas celulares, donde tiene lugar la síntesis de las proteínas.

A continuación se analizan las estructuras terciarias de esas tres clases de ARN:

3.c.II.i. mARN

Es una molécula sin estructura tridimensional específica, formada por una sola hebra de polinucleótido, complementaria de la hebra de ADN a partir de la cual se forma. Puede plegarse formando una doble hélice monocatenaria (Figura 30):

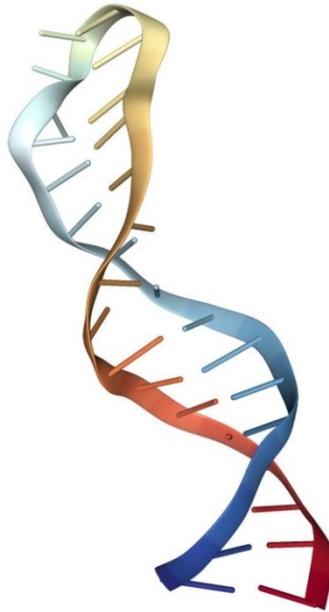


Fig. 30. mRNA. Código de Nucleic Acid Database 5A17. Tomada de Nucleic Acid Database. Simon et al. (2015) (<https://www.rcsb.org/3d-view/1VTQ/1>)

3.c.II.ii. tARN

Es una molécula pequeña, contiene de 70 a 90 pares de bases, cuya forma tridimensional es similar a la de una L. Se nombra adicionando al término **tARN** el nombre del aminoácido que se vincula a esa estructura, lo que ocurre en el extremo de la L, donde se encuentran el principio (5') y el final (3') de la cadena. En la Figura 31 se observa la estructura de tARN-ASP, que es el tARN unido a una molécula del aminoácido ácido aspártico.



Fig. 31. tARN-ASP de levadura. Código TRNA05. Nucleic Acid Database. Comarmond et al. (1986).
 (<https://www.rcsb.org/3d-view/1VTQ/1>)

Una parte de la estructura es helicoidal, y la única hebra se pliega bajo la forma de una doble hélice similar a la de tipo A-ADN. El grupo 2'-OH en la ribosa (ausente en la desoxirribosa del ADN), es voluminoso e impide el empaquetamiento de tipo B-ADN. El tramo de doble hélice, al igual que en el ADN, se mantiene debido a la formación de puentes de hidrógeno entre las bases complementarias, aunque se presentan numerosas bases modificadas (por ejemplo, bases metiladas). Este tipo de interacciones se encuentran en la parte del “codo” de la L. En la Figura 32 se observa un apareamiento inusual, formado por un par C-G, vinculado a su vez, a una base metilada: 7-metilG:

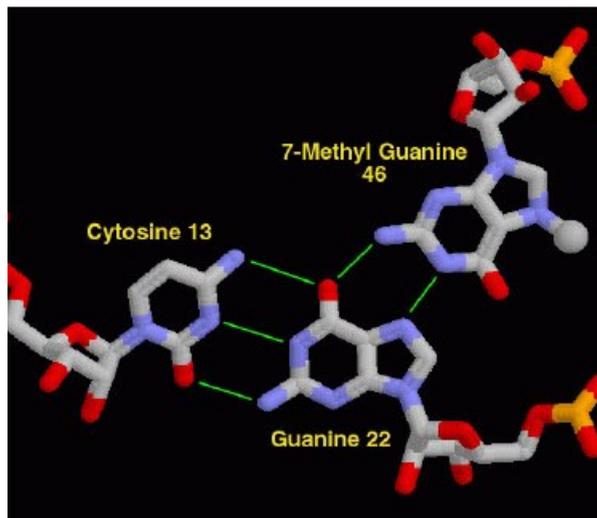


Fig. 32. Apareamiento de tres bases en tARN. Tomada de Goodsell (2001)
 doi:10.2210/rcsb_pdb/mom_2001_3

Otras partes forman giros, que dan una estructura con forma de trébol (Figura 33):

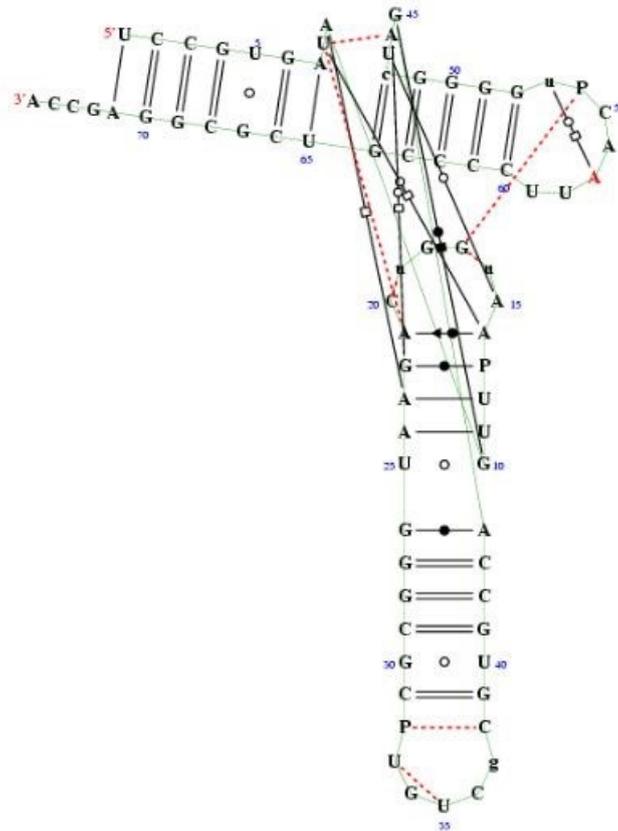


Fig. 33. Interacción entre bases en tARN-ASP. Código TRNA05. Nucleic Acid Database Comarmond et al (1986(<http://ndbserver.rutgers.edu/service/ndb/atlas/summary?searchTarget=TRNA0>))

Debido a que en el ARN la base **timina** es reemplazada por la base **uracilo**, el apareamiento **A-T** está sustituido por **A-U**.

Las bases también interactúan entre sí mediante interacciones **areno-areno** y además existen interacciones de **punte de hidrógeno** entre algunas bases y los iones fosfato y entre algunas bases y los grupos 2'-OH de la ribofuranosa. Todas estas interacciones definen una estructura compacta, con escasa interacción con el medio acuoso.

3.c.II-iii. rARN

El rARN se encuentra en los ribosomas celulares vinculado a proteínas (Figura 34). Es el tipo de ARN más abundante, ya que constituye aproximadamente el 80% de todo el ARN en las células eucariotas (MEDMOL, FIBAO, Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental <http://medmol.es/glosario/48/>).

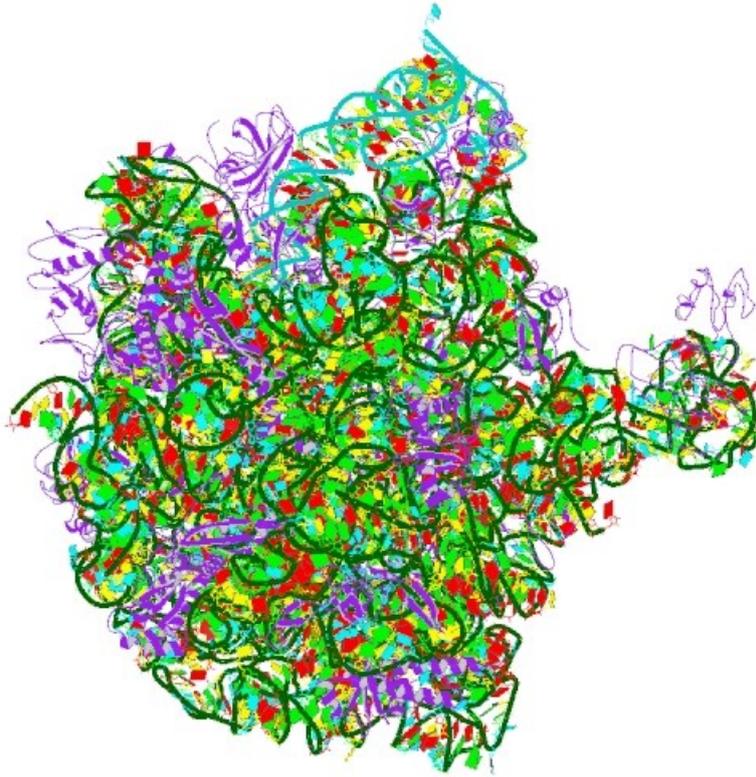


Fig. 34. Ribosoma de la bacteria *Deinococcus radiodurans*. En verde oscuro y en celeste, las hebras de rARN. En violeta, amarillo y rojo: proteínas. Código de Protein Data Bank Tomada de Kaminishi et al. (2015). (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=5DM6>)

La molécula de rARN está constituida por dos subunidades con diferentes estructuras secundarias, que incluyen estructuras tipo **horquilla**, **bucles** y también plegamientos de tipo **doble hélice**, además de fragmentos de **hebra simple**.

Funcionalmente, actúan como enzimas (**ribozimas**), capaces de catalizar la formación de enlaces peptídicos entre aminoácidos, durante la síntesis de proteínas. La Figura 35 muestra la estructura de una ribozima, que presenta varios de esos ítems estructurales en la disposición espacial de la única hebra de polinucleótido.

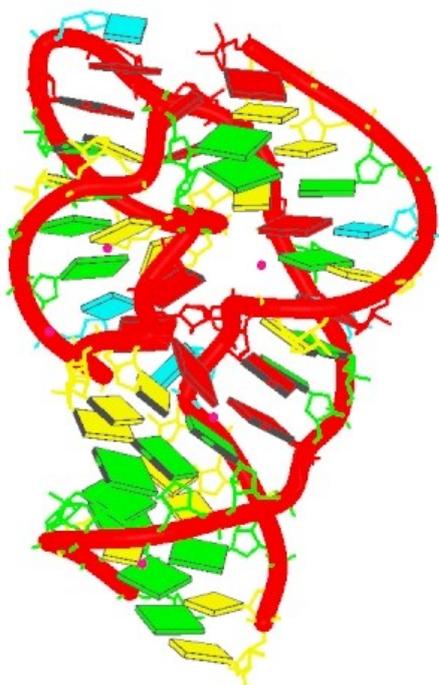


Fig. 35. Estructura de rARN de arroz (*Oryza sativa*). Código de Protein Data Bank 4OJI. Código de Nucleic Acid Database NA2902. Tomada de Liu et al. (2014).
<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=4OJI>

Bibliografía

Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T.N., Weissig, H., Shindyalov, I.N., Bourne, P.E. (2000). Protein Data Bank Nucleic Acids Research. 28: 235-242.

Biological and Environmental Research.

https://public.ornl.gov/site/gallery/originals/DNA_Details_-_original.jpg

Biological and Environmental Research Information System, Oak Ridge National Laboratory.
<http://genomics.energy.gov/> y <http://genomicscience.energy.gov/>

Brázda, V., Leister, R. C., Jagelská, E. B. and Arrowsmith, C. (2011). Cruciform structures are a common DNA feature important for regulating biological processes. BMC Molecular Biology 12-33.

Calladine, C. R., Drew, H. R., Luisi, B. F. and Travers, A. A. (2004). Understanding DNA: The Molecule and How It Works. Academic Press.

Comarmond, M.B., Giege, R., Thierry, J.C., Moras, D., Fischer, J. (1986). Three-Dimensional Structure of Yeast T-RNA-ASP. I. Structure Determination. Acta Crystallogr. Sect.B, 42: 272 – 280.

Crick, F. (1988). What Mad Pursuit. A Personal View of Scientific Discovery. Basic Books Inc., New York.

Goodsell, D. (2001). Molecule of the Month. Protein Data Bank.
http://dx.doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2001_11

Jasco Inc. <http://www.jascoinc.com/images/accessories-tab/onedropimg-3.png>

Kaminishi, T., Schedlbauer, A., Fabbretti, A., Brandi, L., Ochoa-Lizarralde, B., He, C.G., Milon, P., Connell, S.R., Gualerzi, C.O., Fucini, P. (2015). Crystallographic characterization of the ribosomal binding site and molecular mechanism of action of Hygromycin A. *Nucleic Acids Res.* 43: 10015-10025. DOI: 10.1093/nar/gkv975

Liu, Y., Wilson, T.J., McPhee, S.A., Lilley, D.M. (2014). Crystal structure and mechanistic investigation of the twister ribozyme. *Nat.Chem.Biol.* 10: 739-744. DOI: 10.1038/nchembio.1587

Marcey, David (2006). DNA conformers.

http://earth.callutheran.edu/Academic_Programs/Departments/BioDev/omm/jsmol/dna_conformers/start.htm

MEDMOL, FIBAO, Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental <http://medmol.es/glosario/48/>

National Human Genome and Research Institute <https://www.genome.gov/research/>

Nucleic Acid Database <http://ndbserver.rutgers.edu/ndbmodule/education/education.html>

Ocean Optics <http://oceanoptics.com/app-note-dna-absorbance-sts-uv/>

Proyecto Genoma Humano <https://www.genome.gov/>

Simon, B., Masiewicz, P., Ephrussi, A., Carlomagno, T. (2015). The Structure of the Sole Element of Oskar mRNA. *RNA*, 21: 1444 -1453.

Voet, D. and Voet, J. G. (2006). *Bioquímica*. Ed. Médica Panamericana.

Watson, J.D., Crick, F.H. (1953). Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171 (4356): 737–738. <https://dx.doi.org/10.1038%2F171737a0>

EPÍLOGO

Finaliza el estudio de la química orgánica, orientado a la comprensión de la estructura química de las biomoléculas. Las autoras confiamos en haber cumplido el objetivo propuesto al inicio: que los estudiantes hayan encontrado fundamentos suficientes como para proseguir estudios de química biológica y que hayan podido comprender en toda su profundidad el axioma inicial de este libro: **la estructura química determina la forma y la forma, determina la función.**

Como cierre, elegimos citar esta bella descripción del ADN (Goodsell, 2001):

“ADN: ÍCONO CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR”

“El ADN es una de las más bellas moléculas en las células vivas. Su grácil estructura de hélice es agradable a la vista. El ADN es también una de las moléculas más familiares, el ícono central de la biología molecular, fácilmente reconocida por todo el mundo. Para algunos, puede llevar una connotación negativa, siendo un símbolo omnipresente para activistas contra productos transgénicos. Para otros, puede traer a mente avances en ciencia forense... Algunos pueden haber visto esta molécula en ciencia ficción, modificada para construir dinosaurios o almacenar mensajes crípticos de los extraterrestres. Para todos, es un símbolo omnipresente de nuestra creciente comprensión del cuerpo humano y de nuestro estrecho parentesco con el resto de la Biosfera y las cuestiones morales y éticas que deben ser abordadas de cara a ese conocimiento.”

Goodsell, D. (2001). Molecule of the Month. Protein Data Bank. http://dx.doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2001_11

ANEXO I

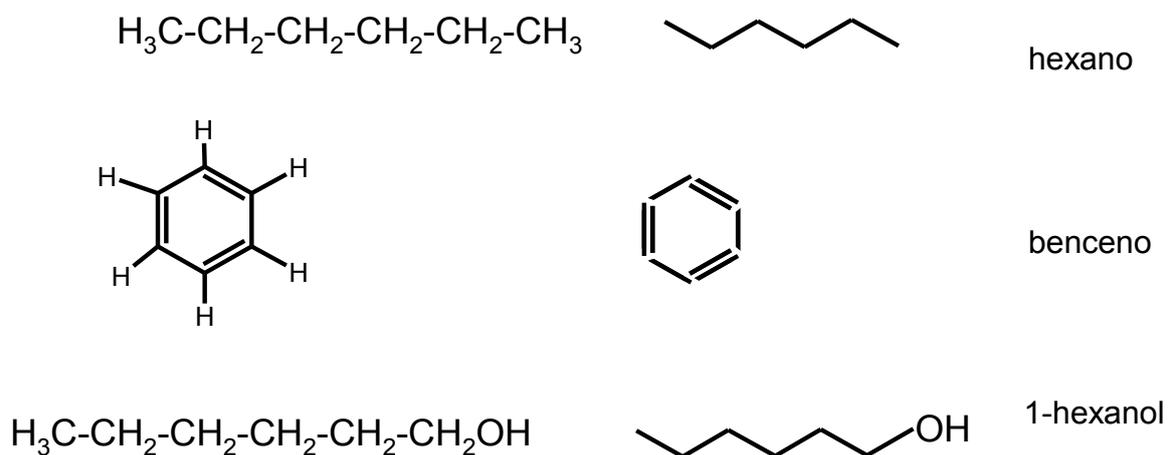
SISTEMAS DE REPRESENTACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS

Sección 1. Estructuras semidesarrolladas y sistema de líneas

Para representar las largas cadenas hidrocarbonadas que suelen encontrarse en las biomoléculas, así como para representar estructuras complejas, se simplifica su representación utilizando el sistema de líneas. En este sistema, cada línea representa un enlace covalente, y cada vértice, un átomo de carbono con los átomos de hidrógeno necesarios para saturar los cuatro enlaces covalentes del C. Todos los átomos distintos de C deben explicitarse. El H de los grupos funcionales aldehído, alcohol, tiol y ácido carboxílico siempre se escribe explícitamente.

Actividad 1

Observe las siguientes representaciones de moléculas orgánicas y compare los distintos sistemas:



La representación de la izquierda corresponde a una **fórmula semidesarrollada**, donde los átomos de H se agrupan al lado del átomo de C al que están unidos, sin explicitarse cada uno de los enlaces C-H.

La representación central corresponde al **sistema de líneas**. Como se observa en el caso del **1-hexanol**, en este sistema sólo se explicitan los grupos funcionales que contienen átomos diferentes del C.

La columna de la derecha muestra el nombre químico de cada compuesto.

Es muy frecuente encontrar el **sistema de líneas** cuando se accede a bases de datos de compuestos de importancia biológica.

Actividad 2

Busque en el sitio LIPID MAPS (www.lipidmaps.org):

- la estructura del **ácido oleico** (oleic acid), un importante constituyente de los lípidos,
- la estructura del **colesterol** (cholesterol), un importante constituyente de las membranas celulares.
- Copie esas estructuras y a partir de ellas, escriba las respectivas estructuras semidesarrolladas.

1.a. Representación de líneas y cuñas

En la Figura 1 se muestran las **dos formas enantiómeras** de una molécula con un carbono quiral representadas por estructuras de **líneas y cuñas** (las letras son representaciones arbitrarias, no representan ningún elemento químico en particular)

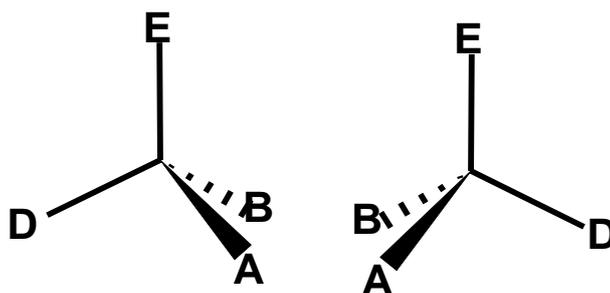


Fig. 1. Representación de un centro quiral mediante líneas y cuñas

Las **líneas** representan enlaces contenidos en el plano sobre el cual está dibujada la molécula (papel, pantalla).

Las **cuñas rellenas** representan enlaces que **salen** del plano hacia el observador.

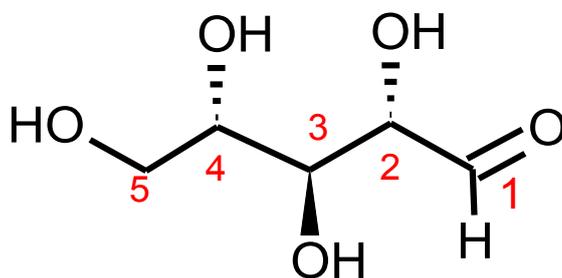
Las **cuñas discontinuas** representan enlaces que se dirigen hacia atrás del plano, alejándose del observador.

Ejemplo 1

En este ejemplo se observa la estructura de líneas y cuñas del monosacárido D-ribosa, constituyente del ARN.

Las líneas y cuñas se utilizan sólo para los C quirales (C-2, C-3 y C-4).

Los grupos OH de los C-2 y C-4 se encuentran hacia atrás del plano, los átomos de C (los enlaces simples C-C) de la cadena hidrocarbonada principal (C-1- a C-5) se encuentran en el plano del dibujo y el grupo OH del C-3 se encuentra hacia adelante del plano del dibujo.



Sección 2. Representación con proyecciones de Fischer

Las estructuras de aminoácidos y de hidratos de carbono se suelen representar mediante la proyección de Fischer que es una forma simplificada de dibujar en dos dimensiones átomos de carbono tetraédricos con sus sustituyentes. Las Tablas 7 y 8 del Apéndice, que se utilizan para el estudio del Capítulo 10 (Carbohidratos) presentan los monosacáridos dibujados como estructuras de Fischer.

Actividad 3

- Busque la estructura del **D-gliceraldehído** en la Tabla 7 del Apéndice. Cópiela y señale el C quiral.
- Arme un modelo con bolas y palillos.
- Con el modelo, sitúe la molécula de forma que dos de los sustituyentes del carbono quiral queden en posición horizontal y dirigidos hacia el observador. Los otros dos sustituyentes quedarán en posición vertical y alejándose del observador.
- Aplaste el modelo sobre un plano. Observe que el modelo ahora ha adoptado la forma de cruz. Escriba la cruz formada. Esa es una estructura de Fischer.
- Busque en las Tablas 7 y 8, otros ejemplos de estructuras de Fischer.

En síntesis, una **representación de Fischer** es un dibujo vertical, en el cual el grupo funcional más oxidado (con mayor número de átomos de O, o con menor número de átomos de H) se coloca en la parte superior. El resto de la cadena hidrocarbonada va hacia abajo. Los sustituyentes ubicados en **posición horizontal** se consideran ubicados **hacia adelante del plano del dibujo, dirigidos hacia el observador**.

Para comprenderlo mejor, observe la Figura 2.a., donde se representa un carbohidrato en estructura de Fischer, y la Figura 2.b., donde se representa un carbohidrato con líneas y cuñas, mostrando los enlaces dirigidos hacia el observador.

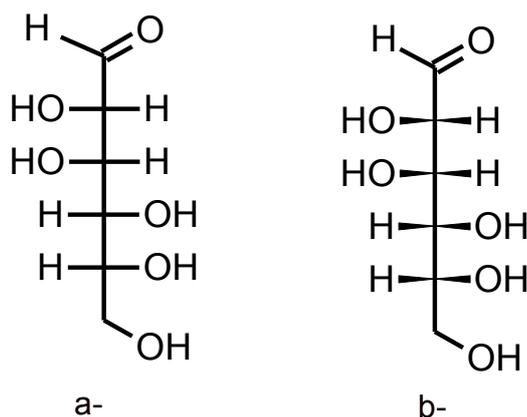


Fig. 2.a. Manosa. Estructura de Fischer b. Estructura de Fischer con líneas y cuñas

Sección 3. Representación de Haworth

Los monosacáridos disueltos en agua se encuentran como **polihidroxialdehídos** o **polihidroxicetonas**, cuyas estructuras se representan mediante **estructuras de Fischer**.

Sin embargo, en solución, esas estructuras abiertas están en equilibrio químico con otras formas, llamadas estructuras **piranósicas** y **furanósicas**. Estas estructuras también son las que se encuentran cuando los monosacáridos se vinculan entre sí o con otros compuestos, formando **uniones glicosídicas**. Para representar las estructuras piranósicas y furanósicas se utiliza, entre otros, un sistema de representación llamado **estructuras de Haworth**.

En este sistema, las **piranosas** se representan mediante **hexágonos** y las **furanosas**, mediante **pentágonos**, incluyendo un átomo de O dentro de cada ciclo, como se observa en la Figura 3.b y 3.c.

Es necesario tener en cuenta que cada átomo de C está representado por un vértice, y que los anillos en realidad **no son planos**, dado que todos los átomos de C son tetraédricos. Es decir, que la representación de Haworth es una estilización de la verdadera geometría molecular, como se observa para la β-D-galactopiranososa, en la Figura 3.c.

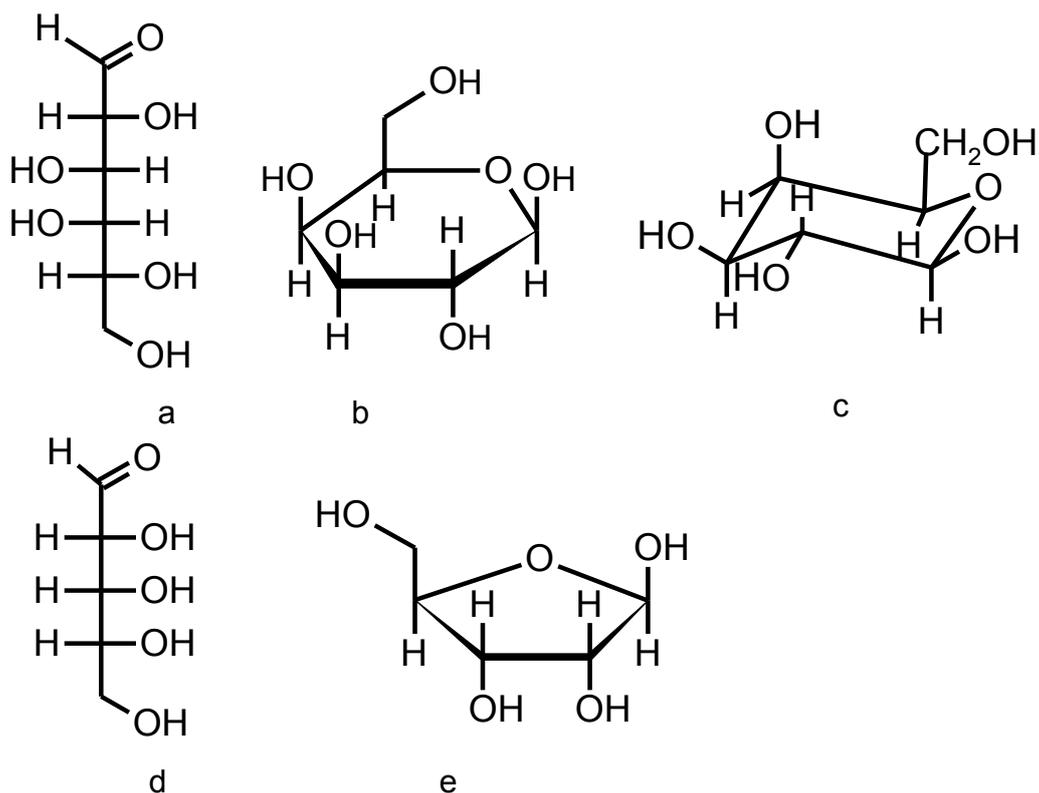


Fig. 3.a. D-galactosa (representación de Fischer) b. β-D-galactopiranososa (representación de Haworth) c. β-D-galactopiranososa (estructura de silla) d. D-ribosa (representación de Fischer) e. β-D-ribofuranosa (representación de Haworth)

Para construir la representación de Haworth, partiendo de una estructura de Fischer se procede de la siguiente manera: todos los sustituyentes que se encuentran a la **derecha** en la estructura de **Fischer**, se representan **verticalmente hacia abajo** en la estructura de **Haworth** y todos los sustituyentes que se encuentran a la **izquierda** en la estructura de **Fischer**, se representan **verticalmente hacia arriba** en la estructura de **Haworth**. El **último átomo de C** (grupo funcional alcohol primario) se representa **fuera del anillo**. Se estudiarán otros detalles adicionales en el Capítulo 10 (Carbohidratos).

ANEXO II

NOMENCLATURA DE COMPUESTOS ORGÁNICOS

Sección 1. Construcción de los nombres sistemáticos de los compuestos orgánicos

1.a. Construcción del nombre sistemático de hidrocarburos

Los nombres de los compuestos orgánicos se construyen mediante un sistema que consta de cuatro elementos: **prefijos**, **sufijos**, **números localizadores** y **prefijos multiplicadores**.

La construcción implica el armado de un **nombre base** y particularidades según las otras partes que se observen en la estructura molecular.

Los **prefijos**, que son la **parte inicial** del nombre base, denotan el **número de átomos de C** que se encuentran en la cadena principal del compuesto. Se elige como **cadena principal** a la **cadena hidrocarbonada más larga**. Los prefijos para nombrar las cadenas desde 1 a 30 átomos de C se observan en la Tabla 1:

Tabla 1. Prefijos para cadenas hidrocarbonadas

Nº de átomos de C en la cadena	Prefijo
1	Met
2	Et
3	Prop
4	But
5	Pent
6	Hex
7	Hept
8	Oct-
9	Non
10	Dec
11	Undec
12	Dodec
13	Tridec

14	Tetradec
15	Pentadec
16	Hexadec
17	Heptadec
18	Octadec
19	Nonadec
20	Icos o eicos
21	Eneicos
22	Docos
23	Tricos
24	Tetracos
25	Pentacos
26	Hexacos
27	Heptacos
28	Octacos
29	Nonacos
30	Triacont

Los **sufijos**, que son la **parte final** del nombre base, denotan el **grupo funcional**, como se observa en la Tabla 2:

Tabla 2. Sufijos que designan grupos funcionales

GRUPO FUNCIONAL	SUFIJO
Ácido carboxílico	Ácido.... oico
Alcano	ano
Alqueno	eno

Alquino	ino
Alcohol	ol
Aldehído	al
Amida	amida
Amina	amina
Bromo	bromo
Cetona	ona
Cloro	cloro
Éster	ato de ...ilo
Tioéster	ato de S...ilo
Fluor	fluoro
Iodo	iodo
Tiol	tiol

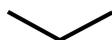
Los **números localizadores** denotan la **posición** de cada grupo funcional y/o de cada sustituyente en la cadena principal.

La construcción del nombre base consiste en la unión del **prefijo** y del **sufijo** correspondientes para denominar la **cadena hidrocarbonada principal**.

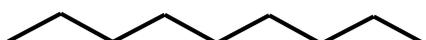
Ejemplo 1

Propano y **decano** denotan los hidrocarburos de cadena saturada de 3 y 10 átomos de C respectivamente.

Eteno y **etino** denotan los hidrocarburos de 2 átomos de C con un doble enlace y con un triple enlace respectivamente.



propano



decano



eteno

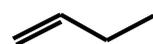


etino

Cuando es necesario especificar la **posición** de las insaturaciones, ésta se indica mediante un **número localizador** antepuesto al nombre de la cadena principal, separado de ella mediante un guion.

Ejemplo 2

1-buteno y **2-pentino** denotan los hidrocarburos insaturados con la insaturación en el C-1 y en el C-2 respectivamente.



1-buteno



2-pentino

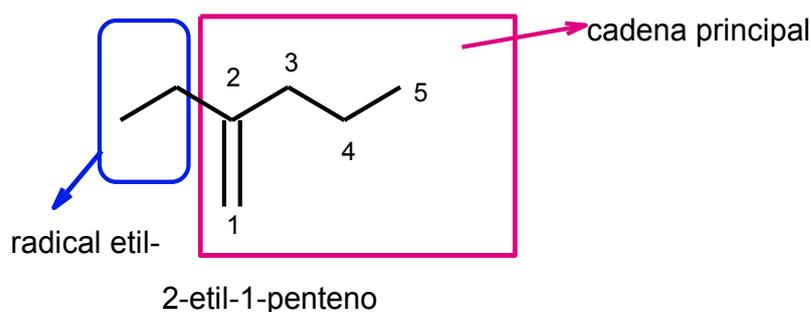
Cuando existen insaturaciones, se toma como **cadena principal** a la **cadena más larga que incluya todas las insaturaciones**.

Si en una cadena hidrocarbonada un átomo de **H** es reemplazado por un **fragmento de cadena más corto** que la cadena principal, este fragmento se denomina **sustituyente** o **radical alquílico**. Así, las partes de cadena hidrocarbonada que quedan **fuera de la cadena principal** se consideran **sustituyentes**.

Estos **sustituyentes** o **ramificaciones** se nombran **antes** que la cadena principal, precedidas de su correspondiente número localizador y con la terminación **il** para indicar que son radicales.

Ejemplo 3

En este ejemplo se observa una cadena hidrocarbonada de 6 átomos de C, que es saturada y no incluye al enlace doble. En cambio, si se elige la cadena hidrocarbonada más larga que **incluya al doble enlace**, se tiene un compuesto base tipo alqueno, de 5 átomos de C. El fragmento que no está incluido en la cadena queda como radical. Como tiene 2 átomos de C, se denomina **etil-** y se indica su posición en la cadena principal mediante un **número localizador**.



En la Figura 1 se muestran los principales radicales alquílicos y sus nombres.

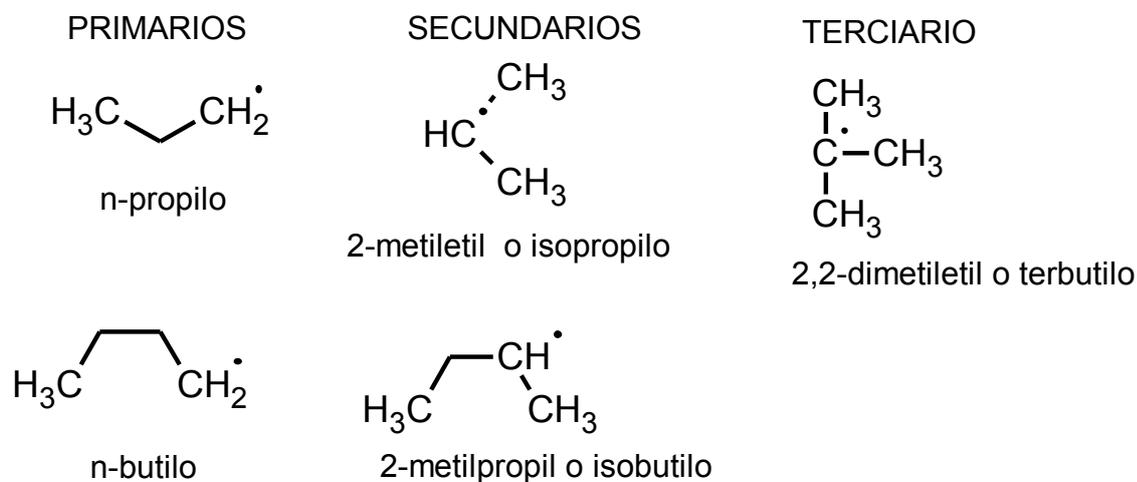


Fig. 1. Radicales alquílicos

Cuando existen varios sustituyentes en una cadena principal, se numeran consecutivamente los átomos de C de la cadena principal a partir de uno de sus extremos, de tal forma que la posición de los sustituyentes se indique con los **números localizadores más pequeños posibles**. Luego, se construye el nombre con todos los sustituyentes enumerados por **orden alfabético**, **antes** del nombre de la cadena principal.

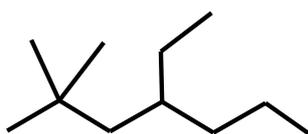
Si un mismo radical se repite, se separan los números localizadores con comas y se antepone al radical el **prefijo multiplicador di, tri, tetra**, etc.

Ejemplo 4

En este ejemplo se observa que se ha elegido como nombre base al hidrocarburo de 7 átomos de C, que es la **cadena más larga**.

A su vez, se elige numerar los átomos de C en la cadena base de modo que los **sustituyentes queden en los menores números posibles**.

Los **sustituyentes metilo**, que están repetidos, se nombran utilizando el prefijo **di-**, y se coloca **un número localizador por cada sustituyente**, aun reiterándolos.



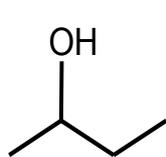
4-etil-2,2-dimetilheptano

Como se observa en los ejemplos anteriores, el nombre del último sustituyente se liga con el nombre del hidrocarburo base **como una sola palabra**.

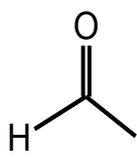
1.b. Construcción del nombre sistemático de compuestos que contienen grupos funcionales

Para construir los nombres de esos compuestos se utilizan los **sufijos** indicados en la Tabla 2 y los **números localizadores** para indicar la posición de estos grupos si es necesario. Los sufijos de cada grupo funcional reemplazan la terminación **ano** del compuesto saturado de base.

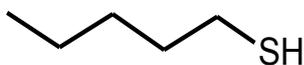
Ejemplo 5



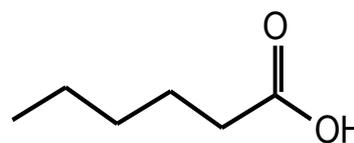
2-propanol



etanal



1-pentanotiol



ácido hexanoico

Si el número localizador es único, y es el número **1**, puede omitirse. Así, el **1-pentanotiol** puede llamarse simplemente **pentanotiol**.

Obsérvese que los grupos funcionales **aldehído** y **ácido carboxílico** no llevan localizador porque siempre están en un extremo de la cadena principal y ese extremo se considerará como **C-1**, salvo que exista otro grupo prioritario, como se estudiará a continuación.

Cuando existen dos o más grupos funcionales en un compuesto se debe determinar **cuál es el grupo principal**. En la Tabla 3 se da el **orden de prioridad** de varios grupos funcionales. El grupo que está **más arriba** en este orden es considerado como el grupo principal o **función principal**. El grupo funcional en un compuesto monofuncional es el grupo principal de ese compuesto.

Los grupos funcionales que **no** se escogieron como función principal se identifican como **sustituyentes** usando los **prefijos** apropiados (véase la Tabla 3). Todos los sustituyentes se deben citar en **orden alfabético**. En esta ordenación **no** se consideran los prefijos multiplicadores a menos que sean parte del nombre de un radical complejo encerrado entre paréntesis.

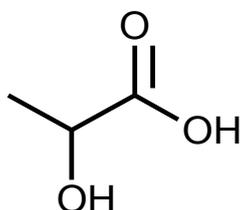
Los **números** se separan unos de otros por medio de **comas** y de las **palabras** por medio de **guiones**.

Ejemplo 6

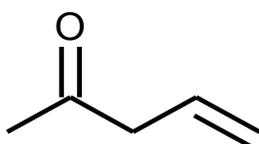
Ácido 2-hidroxiopropanoico denota el **ácido carboxílico** de **3** átomos de C, con un grupo **OH** en el **C-2**.

4-penten-2-ona denota la **cetona** insaturada de **5** átomos de C, con **insaturación** en **C-4** y el grupo **carbonilo** en **C-2**. Como este grupo tiene prioridad, se le da el menor número posible.

3-amino-2-metil-2-propanol indica el alcohol saturado de **3** átomos de C, con sustituyentes **amino** y **metilo**. Observe que la cadena más larga tiene 3 C, y se comienza a contar desde el extremo **más cercano al grupo prioritario**, que es el alcohol y los sustituyentes se nombran por orden alfabético.



Ácido 2-hidroxiopropanoico

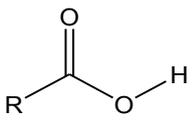
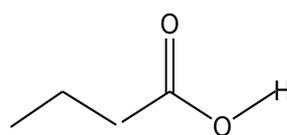
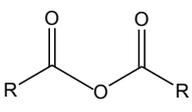
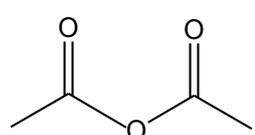
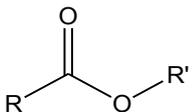
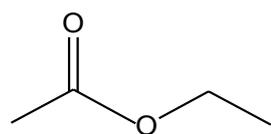
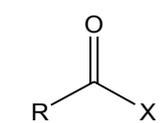
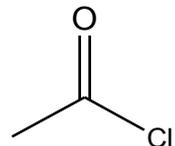
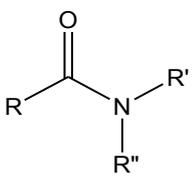
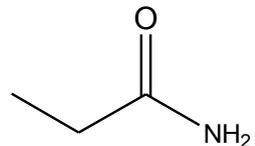
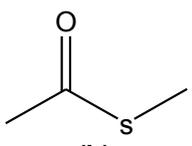
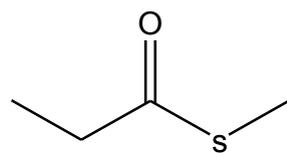


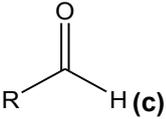
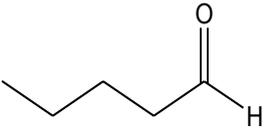
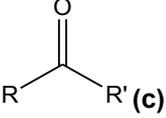
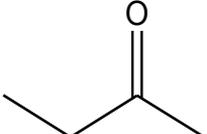
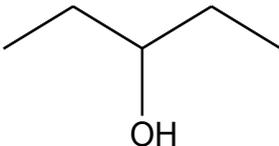
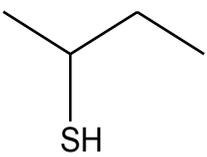
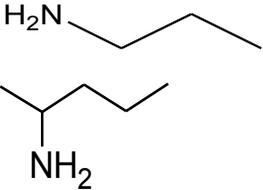
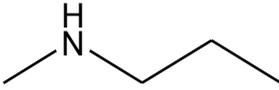
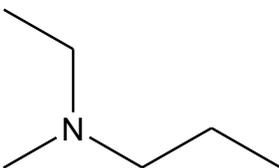
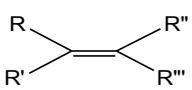
4-penten-2-ona



3-amino-2-metil-2-propanol

Tabla 3. Prioridades de grupos funcionales

Grupo funcional	Nombre	Sufijo (grupo prioritario)	Prefijo (grupo no prioritario)	EJEMPLO	ESTRUCTURA DE LÍNEAS del ejemplo
<p>(a)</p> 	Acido carboxílico	Ácido... oico		Ácido butanoico	
<p>(b)</p> 	Anhídrido	Anhídrido...o ico		Anhídrido acético (1) o anhídrido etanoico	
<p>(b)</p> 	Ester	...oato de ...ilo		Etanoato de etilo o acetato de etilo	
<p>(b)</p> 	Halogenuro de ácido	Halogenuro de ...oilo		Cloruro de etanoilo o cloruro de acetilo	
<p>(2) (b)</p> 	Amida	amida		Propanamida	
<p>(b)</p> 	Tioéster	...oato de S...ilo		Propanoato de S-metilo	

	Aldehído	al	oxo	Pentanal	
	Cetona	ona	oxo	2-butanona	
R-OH	Alcohol	ol	hidroxi	3-pentanol	
R-SH	Tiol	tiol	Sulfanil (3)	2-butanotiol	
R-NH ₂ (2)	Amina primaria	Amina Se indica con localizador numérico la posición del grupo amino.	amino	Propanamina 2-propanamina	
R-NHR' (2)	Amina secundaria	N...il ...amina Se elige la cadena más larga como nombre base		N-metilpropanamina	
R-NR'R'' (2)	Amina terciaria	N..il, N...il ...amina Se elige la cadena más larga como nombre base		N-metil, N-etilbutanamina	
	Alqueno	eno	(4)	2-buteno	

R-C≡C-R'	Alquino	ino	(5)	1-propino	
(los 3 con igual prioridad) R-X	Halogenuro de alquilo		(6) halo...	3-clorohexano	
R-R'	Alquilo		alquil...	2-metilbutano	
R-OR	Éter		alcoxi	etoxipropano	
-SR (ambos con igual prioridad)	Sulfuro (antes, tioéter)	Alquil ₁ Alquil ₂ sulfuro	Alquiltio	Metilpropilsulfuro	
	Aminoácido (7)			Ácido 2-aminopropanoico o o alanina	

(a) es un ácido carboxílico y (b) son los derivados de ácido carboxílico. El grupo -COOH se denomina grupo carboxilo.

(c) el C=O es el grupo carbonilo

(1) Acético o acetato se refiere al grupo: $\text{CH}_3\text{-COO}^\ominus$.

(2) En las amidas y en las aminas, el N puede presentar dos H, un H y una cadena hidrocarbonada (R') o dos cadenas hidrocarbonadas (R', R''). Esas cadenas pueden ser iguales o diferentes.

(3) Preferido en lugar de "mercapto" (Recomendaciones IUPAC 1998)

(4) Siempre es usado como sufijo. Cuando en la molécula está presente un grupo de más alta prioridad, el sufijo es cambiado a **-en** y es **seguido del sufijo del grupo de mayor prioridad**.

(5) Siempre es usado como sufijo. Cuando en la molécula está presente un grupo de mayor prioridad, el sufijo es cambiado a *-in* y es seguido del sufijo del grupo de mayor prioridad.

(6) Siempre usados como prefijos.

(7) El aminoácido es un compuesto formado por dos grupos funcionales diferentes, el grupo amino, de menor prioridad al nombrarlo, y el grupo ácido carboxílico, de mayor prioridad. Sin embargo, se incluye en esta tabla para su estudio.

Fuente: The IUPAC rules for naming organic molecules – Journal of Chemical Education – Vol. 83 Nro 11 – November 2006.

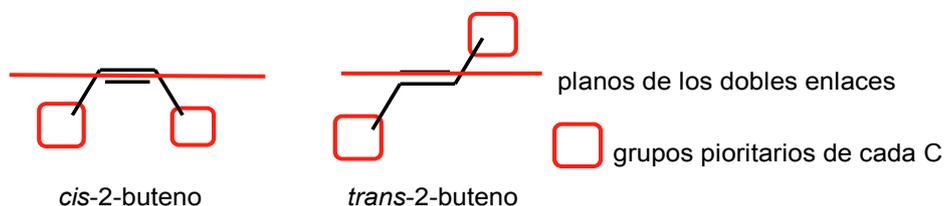
Sección 2. Sistemas de nomenclatura de isómeros geométricos

2.a. Notación *cis/trans*

Debido a que un enlace doble C=C impide la rotación alrededor del eje del enlace C-C, la posición de los sustituyentes unidos a esos átomos de C **no** es intercambiable por rotación. Es por ello que se generan dos **isómeros configuracionales** que se denotan de manera diferente.

Se dice que el doble enlace tiene **configuración *cis*** si los sustituyentes unidos a cada C del enlace doble están al **mismo lado** y configuración ***trans***, si están **atravesados** con respecto al **plano del orbital π** .

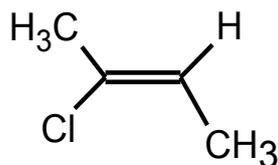
Ejemplo 7



2.b. Notación *E/Z*

Actividad 1

Intente asignar configuración *cis* o *trans* al compuesto siguiente:



¿Es posible?

Siempre que haya ambigüedad con el sistema **cis/trans**, se emplea el sistema **Z/E** para la asignación de la configuración de isómeros geométricos. **Z** proviene del vocablo alemán *zusammen*, que significa juntos y **E** del vocablo alemán *entgegen*, que significa opuesto.

Actividad 2

- Dé número de orden a cada C de la cadena principal del compuesto de la Actividad 1.
- Observe el C-2, y señale los sustituyentes de ese C.
- Determine el número atómico de cada uno de los dos átomos directamente unidos al C-2. El grupo que contenga el **átomo con mayor número atómico** será considerado **prioritario**.
- Repita el procedimiento con los sustituyentes del C-3.
- Determine si los **sustituyentes prioritarios** de cada grupo se encuentran hacia el **mismo lado** o hacia **lados opuestos** del plano del enlace doble C-C.

Si se encuentran hacia el **mismo lado**, se asigna configuración **Z** y se escribe delante del nombre **(2Z)-2-cloro-2-buteno**.

La configuración **Z** o **E** viene determinada por las reglas de prioridad de **Cahn, Ingold y Prelog**.

Según estas reglas, el **sustituyente** que contenga el **átomo de mayor número atómico** será considerado **prioritario**. Para **cada uno** de los dos átomos de **carbono del doble enlace** se determina por separado cuál de sus dos sustituyentes tiene la prioridad **más alta**. Para determinar la configuración, se observa si los grupos prioritarios se encuentran del mismo lado o en lados opuestos del plano imaginario formado por el enlace doble cuya configuración se asigna.

Cabe señalar que cualquier factor que impida o restrinja la rotación de un enlace C-C, da origen a la formación de isómeros geométricos, como se observa en el Ejemplo 8.

Ejemplo 8



cis-1,2-dimetilciclohexano



trans-1,2-dimetilciclohexano

Sección 3. Sistemas de nomenclatura de compuestos quirales

Para poder distinguir los **estereoisómeros**, se utilizan diversos sistemas de nomenclatura.

3.a. Configuración absoluta: sistema *R/S*-reglas de Cahn-Ingold-Prelog

El sistema Cahn, Ingold y Prelog (CIP) establece una serie de reglas para asignar la configuración a un **átomo de carbono quiral** o **estereocentro**.

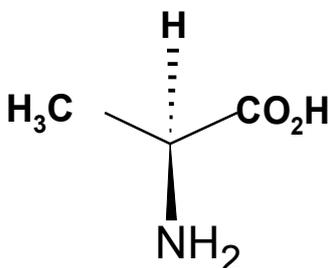
Como se mencionó al estudiar el sistema *E/Z*, en el sistema de **Cahn, Ingold y Prelog**, se asignan **prioridades** a los distintos grupos sustituyentes. Para ello, se observa en **cada sustituyente por vez**, cuál es el **átomo de ese grupo sustituyente**, que está **directamente unido al C cuya configuración se quiere asignar**. En este caso, se observan los números atómicos de los átomos directamente unidos al **C quiral**:

Se asigna prioridad 1 (la mayor) al grupo que incluya el átomo de mayor número atómico directamente vinculado al C quiral que se está observando. Se procede así sucesivamente, con los cuatro grupos unidos al C quiral observado.

Mayor número atómico, mayor prioridad (1 > 2 > 3 > 4).

Actividad 3

La siguiente estructura representa con líneas y cuñas el aminoácido **alanina**:



- Señale el **C quiral**.
- Identifique los grupos directamente vinculados al C quiral, (llamado estereocentro).
- Asigne prioridades a cada grupo unido al C quiral en la **alanina**.

El sistema CIP arbitrariamente exige observar el estereocentro colocando el **grupo de menor prioridad, alejado del observador**, o, lo que es lo mismo, **orientado hacia atrás, con respecto al plano donde apoya el C quiral**. Si se trata de una estructura escrita con el sistema de **líneas y cuñas**, debe considerarse que el sustituyente o grupo unido al C quiral mediante una **cuña rayada o discontinua** está representando al grupo **más alejado** del observador (detrás del plano del C quiral).

Una vez asignadas las prioridades, se observa el centro quiral ubicando el **grupo de prioridad 4 alejado del observador**. Entonces, se recorren los grupos en el sentido de **mayor a menor**

prioridad. Si se recorre en el **sentido horario**, se asigna configuración **R**. Si se recorre en el **sentido antihorario**, se asigna configuración **S**.

En el ejemplo de **Actividad 3**, el átomo de **H** es el grupo de **menor prioridad** y está **alejado del observador** en la representación, puesto que está vinculado al estereocentro mediante una **línea de cuña discontinua**. De este modo, mirando simplemente la representación de la molécula, se pueden recorrer los grupos desde el de **prioridad 1** hacia el de **prioridad 2**, y luego al **3**, y determinar, según el sentido de giro de ese recorrido, la asignación **R** o **S**.

A veces es imposible asignar prioridades con base en el primer átomo directamente unido al C quiral.

Actividad 4

- Busque la estructura de la **D-eritrosa** en la Tabla 10.
- Copie su estructura de Fischer y marque el C quiral.
- Señale los átomos directamente unidos al C quiral y proceda como se hizo antes para asignar prioridad. ¿Surge algún problema?

Si dos átomos son idénticos, se continúa desplazándose por la **cadena de átomos de cada uno de los grupos que tienen el mismo átomo unido al C quiral** y se **compara átomo a átomo entre los dos grupos**. Se asigna **mayor prioridad** al grupo donde se encuentre antes el **átomo de mayor número atómico**.

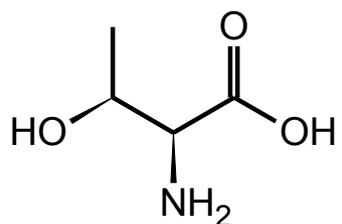
Un grupo con enlaces múltiples tendrá prioridad sobre uno con enlaces simples, por ejemplo, tiene prioridad el grupo carbonilo (C=O) sobre un grupo CH₂OH.

Si se trata de una **proyección de Fischer**, debe tenerse en cuenta que los brazos **horizontales** están orientados **hacia el observador**. Por lo tanto, si el **grupo de menor prioridad** (usualmente, **H**) está ubicado en un **enlace horizontal** en la proyección de Fischer, la asignación obtenida **se invierte**.

En el caso en que exista **más de un carbono quiral** debe colocarse junto a la letra **R** o **S**, el número del carbono correspondiente.

Ejemplo 8

El aminoácido **treonina** presenta dos átomos de C quirales: el C-2 y C-3.



Para el **C-2**, el **grupo prioritario** es el grupo **amino**, seguido del **grupo carboxilo**, por lo cual la configuración (sentido **contrario** a las agujas del reloj) es **S**. Dado que el **cuarto grupo** en prioridad (el átomo de H, no representado) se encuentra **hacia atrás** (se representaría con cuña de líneas cortadas), la configuración **S** es correcta, y se designa como **2S**.

El **C-3** presenta como grupo prioritario al **grupo -OH**, y el **C-2** es el **segundo grupo prioritario**. Nuevamente, el H (no representado) es el **grupo de menor prioridad**, y se encuentra **hacia atrás**. Al recorrer la figura desde el grupo **-OH** al **C-2**, se recorre en **sentido contrario a las agujas del reloj**, y corresponde configuración **S** para el **C-3**, que se designa como **3S**.

Así, el nombre del compuesto es **Ácido (2S,3S)-2-amino-3-hidroxibutanoico**.

3.b. Sistema D / L

Este sistema sólo es útil para la asignación de compuestos con **un solo C quiral**. Se ha abandonado por el sistema **R/S**. Sin embargo, se continúa utilizando en la nomenclatura de **carbohidratos** y **aminoácidos**.

En el caso de los aminoácidos, mediante este sistema se asigna la configuración del C-2, que es el C unido al grupo amino (NH₂), también llamado carbono α. Si en una representación de Fischer, el grupo amino se encuentra a la **derecha**, se asigna la letra **D**, y si se encuentra a la **izquierda**, la letra **L**, como se observa en la Figura 2.

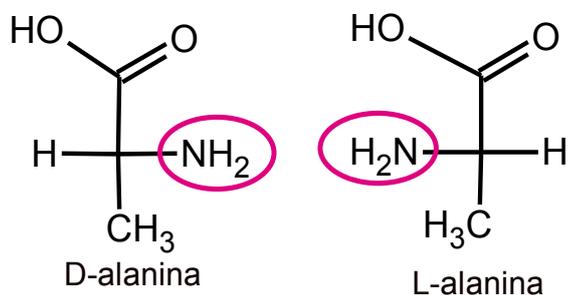


Fig. 2. D- y L-alanina

APENDICE: TABLAS

TABLA 1- FÓRMULAS Y NOMBRES DE RADICALES ALQUILO

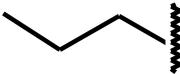
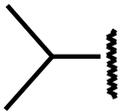
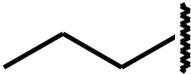
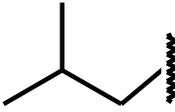
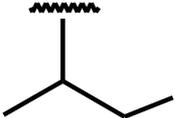
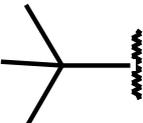
CH_3	metilo	
C_2H_5	etilo	
C_3H_7		<i>n</i>-propilo
		<i>isopropilo i</i>-prop
C_4H_9		<i>n</i>-butilo <i>n</i>-but
		<i>isobutilo i</i>-but
		<i>secbutilo s</i>-but
		<i>terbutilo t</i>-but

TABLA 2- MOMENTOS DIPOLARES DE COMPUESTOS ORGÁNICOS

Momentos dipolares (en C.m, valores expresados como $\mu \cdot 10^{30}$)

Valores traducidos y seleccionados a partir de *Tables of Physical & Chemical Constants (16th edition 1995)*. 3.7.1 Dipole moments and dipole lengths. *Kaye & Laby Online. Version 1.0 (2005)* www.kayelaby.npl.co.uk

Las condiciones experimentales de medición de los momentos dipolares son: b: sustancia disuelta en benceno; g: sustancia pura en estado gaseoso; l: sustancia pura en estado líquido.

	$\mu \cdot 10^{30}(\text{C.m})$		$\mu \cdot 10^{30}(\text{C.m})$	
Acetaldeído	8.3	b	Éter etílico	4.2 b
Acetamida	12.3	b	Éter metílico	4.2 b
Acetato de Etilo	6.2	b	Formamida	11.3 b
Acetona	10.0	l	Furano	2.2 b
Ácido acético	3.3 a 5.0	b	Hexano	0 l
Ácido Fórmico	5.0	b		
Bromoetano	6.0	b	Hydrogen sulphide	3.2 g
Agua líquida	6.7 a 10.0	l	Metanol	5.5 b
Dióxido de carbono	0	g	Óxido nítrico	0.5 g
Dióxido de nitrógeno	1.3	g	Oxígeno	0 g
Disulfuro de Carbono	0	l	Ozono	2.2 g
Diclorometano	6.0	b	Tetraclorometano	0 l
Dimetilformamida	12.7	l	Tetrahidrofurano	5.7 b
Dimetilsulfóxido	13.0	b	Tolueno	1.3 l
Etanol	5.7	b	Triclorometano	3.7 b
			Vapor de agua	6.2 g

TABLA 3- LONGITUD DE ENLACE (r_e) Y ENTALPÍA DE DISOCIACIÓN HOMOLÍTICA DE ENLACE DE MOLÉCULAS BIATÓMICAS

Enlace	r_e (pm)	D (kJ · mol ⁻¹)	Enlace	r_e (pm)	D (kJ · mol ⁻¹)
H—H	74.130	432.00	C—H	112.0	335
H—D	74.140	435.39	N—H	103.8	310
D—D	74.143	439.53	P—H	143.3*	340
C—C	131.2	368	O—H	97.1	425
N—N	109.76	942	F—H	91.7	564
P—P	189.3	485	Cl—H	127.5	428
O—O	120.741	493.6	Br—H	140.8	362
S—S	188.7	423	I—H	160.0	295
F—F	141.8*	155	C—N	117.7	745
Cl—Cl	198.8	239	C—O	113.1	1069
Br—Br	228.4	190	N—O	115.02	627
I—I	266.7	147	Cl—F	162.8	247

Valores extraídos de *Tables of Physical & Chemical Constants* (16th edition 1995). 3.7.2. Bond lengths and dissociation enthalpies of diatomic molecules. Kaye & Laby Online. Version 1.0 (2005) www.kayelaby.npl.co.uk

TABLA 4- ENTALPÍA DE DISOCIACIÓN HOMOLITICA DE ENLACE PARA MOLÉCULAS POLIATÓMICAS

X—Y	D(X—Y) kJ · mol ⁻¹	X—Y	D(X—Y) kJ · mol ⁻¹	X—Y	D(X—Y) kJ · mol ⁻¹
CH—H	448	CF ₃ —CF ₃	406	(CH ₃) ₂ CH—Cl	339
CH ₃ —H	435	CH ₃ —CF ₃	418	(CH ₃) ₃ C—Cl	343*
C ₂ H ₅ —H	435	CH ₃ —CN	431	CF ₃ —Cl	356
(CH ₃) ₂ CH—H	395	CH ₃ —NH ₂	335	CCl ₃ —Cl	305
(CH ₃) ₃ C—H	376*	C ₆ H ₅ —NH ₂	418	CH ₃ —Br	293
CCl ₃ —H	401	CH ₃ —OH	377	(CH ₃) ₂ CH—Br	285
CF ₃ —H	444	C ₂ H ₅ —OH	376*	CF ₃ —Br	293
CH ₃ NH—H	385	CH ₃ —OCH ₃	335	CCl ₃ —Br	226
(CH ₃) ₂ N—H	360	(CH ₃) ₂ CH—OH	385*	CH ₃ —I	234
C ₆ H ₅ NH—H	335	(CH ₃) ₃ C—OH	380*	(CH ₃) ₂ CH—I	222
NH ₂ —H	427	CH ₃ —SH	368	HO—OH	213
OH—H	492	(CH ₃) ₂ CH—SH	305*	CH ₃ O—OCH ₃	151
SH—H	377	(CH ₃) ₃ C—SH	380*		
HC≡CH	962	CH ₃ —F	452		
H ₂ C=CH ₂	699	(CH ₃) ₂ CH—F	439		
F ₂ C=CF ₂	319	CF ₃ —F	540		
CH ₃ —CH ₃	368	CCl ₂ —F	444		
		CH ₃ —Cl	352		

Valores seleccionados de *Tables of Physical & Chemical Constants* (16th edition 1995). 3.7.4. Bond-dissociation enthalpies in polyatomic molecules. Kaye & Laby Online. Version 1.0 (2005) www.kayelaby.npl.co.uk. Los valores marcados con * fueron extraídos y calculados a partir de Noller, C. R. "Química de los compuestos orgánicos". 3^a. Edición. Librería El Ateneo. Buenos Aires, 1976.

TABLA 5- Tabla de Constantes de acidez y de basicidad

Ácido	Fórmula	K_a	pK_a	Base conj.	Fórmula base conj.	K_b base conj.	pK_b base conj.
Perclórico	HClO ₄	Prác. infinita	-	Perciorato	ClO ₄ ⁻	Sin basicidad	-
Permangánico	HMnO ₄	Prác. infinita	-	Permanganato	MnO ₄ ⁻	Sin basicidad	-
Nítrico	HNO ₃	Prác. infinita	-	Nitrato	NO ₃ ⁻	Sin basicidad	-
Sulfúrico	H ₂ SO ₄	Prác. infinita	-	Sulfato	SO ₄ ²⁻	Sin basicidad	-
Yodhídrico	HI	Prác. infinita	-	Yoduro	I ⁻	Sin basicidad	-
Bromhídrico	HBr	Prác. infinita	-	Bromuro	Br ⁻	Sin basicidad	-
Clorhídrico	HCl	Prác. infinita	-	Cloruro	Cl ⁻	Sin basicidad	-
Tricloroacético	Cl ₃ C-COOH	$2,6 \cdot 10^{-1}$	0,70	Tricloroacetato	Cl ₃ C-COO ⁻	$3,8 \cdot 10^{-14}$	13,30
Yódico	HIO ₃	$1,7 \cdot 10^{-1}$	0,77	Yodato	IO ₃ ⁻	$5,9 \cdot 10^{-14}$	13,23
Oxálico (etanodioico)	HOOC-COOH	$5,9 \cdot 10^{-2}$	1,23	Oxalato	HOOC-COO ⁻	$1,7 \cdot 10^{-13}$	12,77
Dicloroacético	Cl ₂ CH-COOH	$3,3 \cdot 10^{-2}$	1,48	Dicloroacetato	Cl ₂ CH-COO ⁻	$3,0 \cdot 10^{-13}$	12,52
Peryódico	HIO ₄	$2,3 \cdot 10^{-2}$	1,64	Peryodato	IO ₄ ⁻	$4,3 \cdot 10^{-13}$	12,36
Ión hidrogenosulfato	HSO ₄	$1,2 \cdot 10^{-2}$	1,92	Sulfato	SO ₄ ²⁻	$8,3 \cdot 10^{-13}$	12,08
Fosfórico	H ₃ PO ₄	$7,5 \cdot 10^{-3}$	2,12	Dihidrógenofosfato	H ₂ PO ₄ ⁻	$1,3 \cdot 10^{-12}$	11,88
Bromoacético	BrCH ₂ -COOH	$2,1 \cdot 10^{-3}$	2,69	Bromoacetato	BrCH ₂ -COO ⁻	$4,9 \cdot 10^{-12}$	11,31
Cloroacético	ClCH ₂ -COOH	$1,4 \cdot 10^{-3}$	2,85	Cloroacetato	ClCH ₂ -COO ⁻	$7,1 \cdot 10^{-12}$	11,15
Nitroso	HNO ₂	$4,6 \cdot 10^{-4}$	3,34	Nitrito	NO ₂ ⁻	$2,2 \cdot 10^{-11}$	10,66
Fluorhídrico	HF	$3,5 \cdot 10^{-4}$	3,45	Fluoruro	F ⁻	$2,8 \cdot 10^{-11}$	10,55
Metanoico	HCOOH	$1,8 \cdot 10^{-4}$	3,75	Metanoato (formiato)	HCOO ⁻	$5,6 \cdot 10^{-11}$	10,25
Láctico (2-hidroxipropanoico)	CH ₃ -CHOH-COOH	$1,4 \cdot 10^{-4}$	3,86	Lactato	CH ₃ -CHOH-COO ⁻	$7,3 \cdot 10^{-11}$	10,14

Benzoico	C_6H_5-COOH	$6,5 \cdot 10^{-5}$	4,19	Benzoato	$C_6H_5-COO^-$	$1,5 \cdot 10^{-10}$	9,81
Ion fenilamonio	$C_6H_5NH_3^+$	$2,3 \cdot 10^{-5}$	4,64	Fenilamina (anilina)	$C_6H_5NH_2$	$4,3 \cdot 10^{-10}$	9,36
Acético	CH_3-COOH	$1,8 \cdot 10^{-5}$	4,75	Acetato	CH_3-COO^-	$5,6 \cdot 10^{-10}$	9,25
Butanoico	$CH_3-(CH_2)_2-COOH$	$1,5 \cdot 10^{-5}$	4,82	Butanoato	$CH_3-(CH_2)_2-COO^-$	$6,7 \cdot 10^{-10}$	9,18
Propanoico	CH_3-CH_2-COOH	$1,3 \cdot 10^{-5}$	4,87	Propanoato	$CH_3-CH_2-COO^-$	$7,5 \cdot 10^{-10}$	9,13
Carbónico	H_2CO_3	$4,3 \cdot 10^{-7}$	6,37	Bicarbonato	HCO_3^-	$2,3 \cdot 10^{-8}$	7,63
Ion amonio	NH_4^+	$5,6 \cdot 10^{-10}$	9,25	Amoníaco	NH_3	$1,8 \cdot 10^{-5}$	4,75
Cianhídrico	HCN	$4,9 \cdot 10^{-10}$	9,31	Cianuro	CN^-	$2,0 \cdot 10^{-5}$	4,69
Ion trimetilamonio	$(CH_3)_3NH^+$	$1,6 \cdot 10^{-10}$	9,81	Trimetilamina	$(CH_3)_3N$	$6,5 \cdot 10^{-5}$	4,19
Ion metilamonio	$CH_3NH_3^+$	$2,7 \cdot 10^{-11}$	10,57	Metilamina	CH_3NH_2	$3,7 \cdot 10^{-4}$	3,43
Ion dimetilamonio	$(CH_3)_2NH_2^+$	$1,9 \cdot 10^{-11}$	10,73	Dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	$5,4 \cdot 10^{-4}$	3,27

Adaptada de Quimitube.com (<http://www.quimitube.com/>)

TABLA 6- Propiedades de solventes orgánicos



Common Organic Solvents: Table of Properties ^{1,2,3}

Solvent	formula	MW	boiling point (°C)	melting point (°C)	density (g/mL)	solubility in water (g/100g)	Dielectric Constant ^{3,4}	flash point (°C)
acetic acid	C ₂ H ₄ O ₂	60.052	118	16.6	1.0446	Miscible	6.20	39
acetone	C ₃ H ₆ O	58.079	56.05	-94.7	0.7845	Miscible	21.01	-20
acetonitrile	C ₂ H ₃ N	41.052	81.65	-43.8	0.7857	Miscible	36.64	6
benzene	C ₆ H ₆	78.11	80.1	5.5	0.8765	0.18	2.28	-11
1-butanol	C ₄ H ₁₀ O	74.12	117.7	-88.6	0.8095	6.3	17.8	37
2-butanol	C ₄ H ₁₀ O	74.12	99.5	-88.5	0.8063	15	17.26	24
2-butanone	C ₄ H ₈ O	72.11	79.6	-86.6	0.7999	25.6	18.6	-9
<i>t</i> -butyl alcohol	C ₄ H ₁₀ O	74.12	82.4	25.7	0.7887	Miscible	12.5	11
carbon tetrachloride	CCl ₄	153.82	76.8	-22.6	1.594	0.08	2.24	–
chlorobenzene	C ₆ H ₅ Cl	112.56	131.7	-45.3	1.1058	0.05	5.69	28
chloroform	CHCl ₃	119.38	61.2	-63.4	1.4788	0.795	4.81	–
cyclohexane	C ₆ H ₁₂	84.16	80.7	6.6	0.7739	<0.1	2.02	-20
1,2-dichloroethane	C ₂ H ₄ Cl ₂	98.96	83.5	-35.7	1.245	0.861	10.42	13
diethylene glycol	C ₄ H ₁₀ O ₃	106.12	246	-10	1.1197	10	31.8	124
diethyl ether	C ₄ H ₁₀ O	74.12	34.5	-116.2	0.713	7.5	4.267	-45
diglyme (diethylene glycol dimethyl ether)	C ₆ H ₁₄ O ₃	134.17	162	-68	0.943	Miscible	7.23	67
1,2-dimethoxyethane (glyme, DME)	C ₄ H ₁₀ O ₂	90.12	84.5	-69.2	0.8637	Miscible	7.3	-2
dimethylformamide (DMF)	C ₃ H ₇ NO	73.09	153	-60.48	0.9445	Miscible	38.25	58
dimethyl sulfoxide (DMSO)	C ₂ H ₆ OS	78.13	189	18.4	1.092	25.3	47	95
1,4-dioxane	C ₄ H ₈ O ₂	88.11	101.1	11.8	1.033	Miscible	2.21(25)	12
ethanol	C ₂ H ₆ O	46.07	78.5	-114.1	0.789	Miscible	24.6	13
ethyl acetate	C ₄ H ₈ O ₂	88.11	77	-83.6	0.895	8.7	6(25)	-4
ethylene glycol	C ₂ H ₆ O ₂	62.07	195	-13	1.115	Miscible	37.7	111
glycerin	C ₃ H ₈ O ₃	92.09	290	17.8	1.261	Miscible	42.5	160
heptane	C ₇ H ₁₆	100.20	98	-90.6	0.684	0.01	1.92	-4
Hexamethylphosphoramide (HMPA)	C ₆ H ₁₈ N ₃ OP	179.20	232.5	7.2	1.03	Miscible	31.3	105
Hexamethylphosphorous triamide (HMPT)	C ₆ H ₁₈ N ₃ P	163.20	150	-44	0.898	Miscible	??	26

hexane	C ₆ H ₁₄	86.18	69	-95	0.659	0.014	1.89	-22
methanol	CH ₄ O	32.04	64.6	-98	0.791	Miscible	32.6(25)	12
methyl <i>t</i> -butyl ether (MTBE)	C ₅ H ₁₂ O	88.15	55.2	-109	0.741	5.1	??	-28
methylene chloride	CH ₂ Cl ₂	84.93	39.8	-96.7	1.326	1.32	9.08	1.6
<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone (NMP)	CH ₅ H ₉ NO	99.13	202	-24	1.033	10	32	91
nitromethane	CH ₃ NO ₂	61.04	101.2	-29	1.382	9.50	35.9	35
pentane	C ₅ H ₁₂	72.15	36.1	-129.7	0.626	0.04	1.84	-49
Petroleum ether (ligroine)	--	--	30-60	-40	0.656	--	--	-30
1-propanol	C ₃ H ₈ O	88.15	97	-126	0.803	Miscible	20.1(25)	15
2-propanol	C ₃ H ₈ O	88.15	82.4	-88.5	0.785	Miscible	18.3(25)	12
pyridine	C ₅ H ₅ N	79.10	115.2	-41.6	0.982	Miscible	12.3(25)	17
tetrahydrofuran (THF)	C ₄ H ₈ O	72.106	65	-108.4	0.8833	30	7.52	-14
toluene	C ₇ H ₈	92.14	110.6	-93	0.867	0.05	2.38(25)	4
triethyl amine	C ₆ H ₁₅ N	101.19	88.9	-114.7	0.728	0.02	2.4	-11
water	H ₂ O	18.02	100.00	0.00	0.998	--	78.54	--
water, heavy	D ₂ O	20.03	101.3	4	1.107	Miscible	??	--
<i>o</i> -xylene	C ₈ H ₁₀	106.17	144	-25.2	0.897	Insoluble	2.57	32
<i>m</i> -xylene	C ₈ H ₁₀	106.17	139.1	-47.8	0.868	Insoluble	2.37	27
<i>p</i> -xylene	C ₈ H ₁₀	106.17	138.4	13.3	0.861	Insoluble	2.27	27

Notes:

1. This table was originally from: [Prof. Murov's Orgsoltab](#)
2. You can find more detailed information (Health & Safety, Physical, Regulatory, Environmental) on various organic solvents from [NCMS](#)
3. The values in the table above were obtained from the CRC (87th edition), or Vogel's *Practical Organic Chemistry* (5th ed.).
4. T = 20 °C unless specified otherwise.
5. A PDF version of this page is available [here](#).

Questions or Comments? Please Contact:

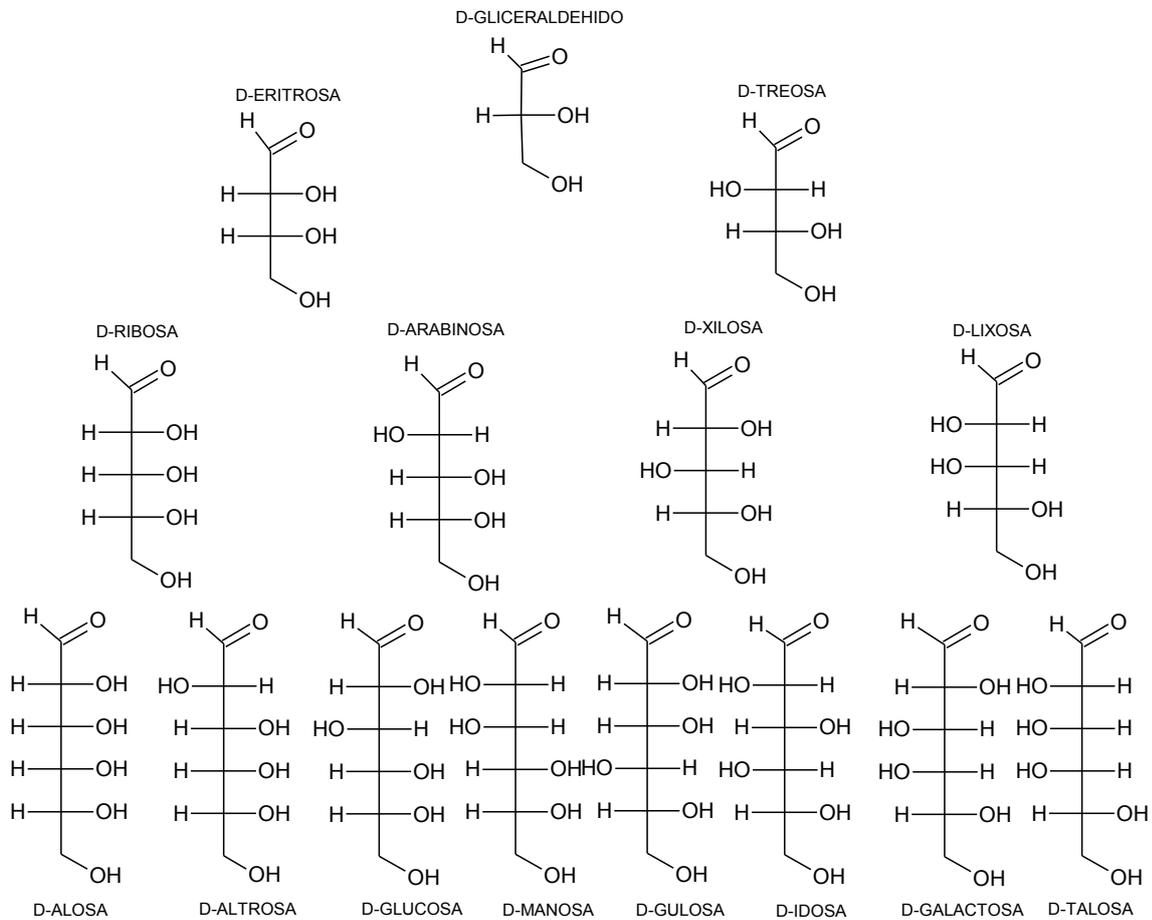
[Brian J. Myers](#)

Web Master, Division of Organic Chemistry, ACS

For more information about the Division See: www.organicdivision.org

This Page was Updated: Wednesday August 9, 2016

TABLA 7- ESTRUCTURA DE FISCHER DE D-ALDOSAS



ABREVIATURAS INTERNACIONALES DE LAS D-ALDOSAS MÁS COMUNES

Glucosa: Glc

Manosa: Man

Galactosa: Gal

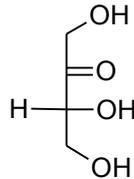
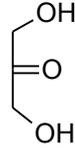
Ribosa: Rib

Xilosa: Xyl

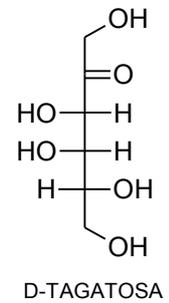
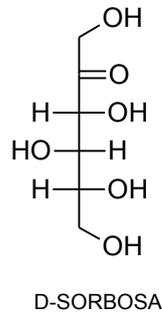
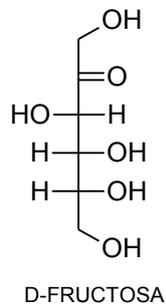
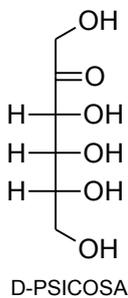
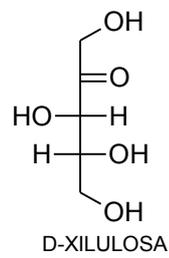
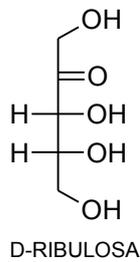
Tomado de International Union of Biochemistry. IUB. **Nomenclature of Carbohydrates (Recommendations 1996)** <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/2carb/app.html>

TABLA 08- ESTRUCTURA DE FISCHER DE D-CETOSAS

1,3-DIHIIDROXIACETONA



D-ERITRULOSA



ABREVIATURAS INTERNACIONALES DE LAS D-CETOSAS MÁS COMUNES

Ribulosa: Rul

Xilulosa: Xul

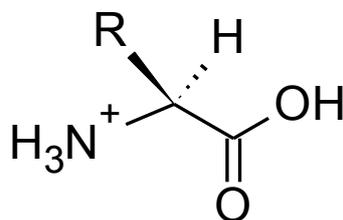
Fructosa: Fru

Sorbosa: Sor

Tomado de International Union of Biochemistry. IUB. **Nomenclature of Carbohydrates (Recommendations 1996)** <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/2carb/app.html>

TABLA 09 - NOMBRES, ABREVIATURAS Y VALORES DE pKa DE AMINOÁCIDOS

Los valores corresponden a los aminoácidos completamente protonados, con la siguiente estructura general:



NOMBRE	ABREVIATURA TRES LETRAS	ABREVIATURA UNA LETRA	pKa α -COOH	pKa α -NH $_3^+$	pKa- grupo R
GLICINA	Gly	G	2,3	9,6	
ALANINA	Ala	A	2,3	9,9	
VALINA	Val	V	2,3	9,6	
LEUCINA	Leu	L	2,4	9,6	
ISOLEUCINA	Ile	I	2,4	9,7	
FENILALANINA	Phe	F	1,8	9,1	
ASPARAGINA	Asn	N	2,0	8,8	
GLUTAMINA	Gln	Q	2,2	9,1	
TRIPTÓFANO	Trp	W	2,4	9,4	
PROLINA	Pro	P	2,0	10,6	
HIDROXIPROLINA	Hyp	1,9	9,7		
SERINA	Ser	S	2,2	9,2	
TREONINA	Thr	T	2,6	10,4	
METIONINA	Met	M	2,3	9,2	
TIROSINA	Tyr	Y	2,2	9,1	9,75
CISTEÍNA	Cys	C	1,7	10,8	8,3
CISTINA	Cys-Cys		1,6 ¹ -2,3 ²	7,9 ¹ -9,9 ²	
ÁCIDO ASPÁRTICO	Asp	D	2,0	10,0	4,04
ÁCIDO GLUTÁMICO	Glu	E	2,2	9,7	4,4
LISINA	Lys	K	2,2	9,2	11,0*
ARGININA	Arg	R	2,2	9,0	12,5*
HISTIDINA	His	H	1,8	9,2	6,0*

¹ Primera unidad de cisteína

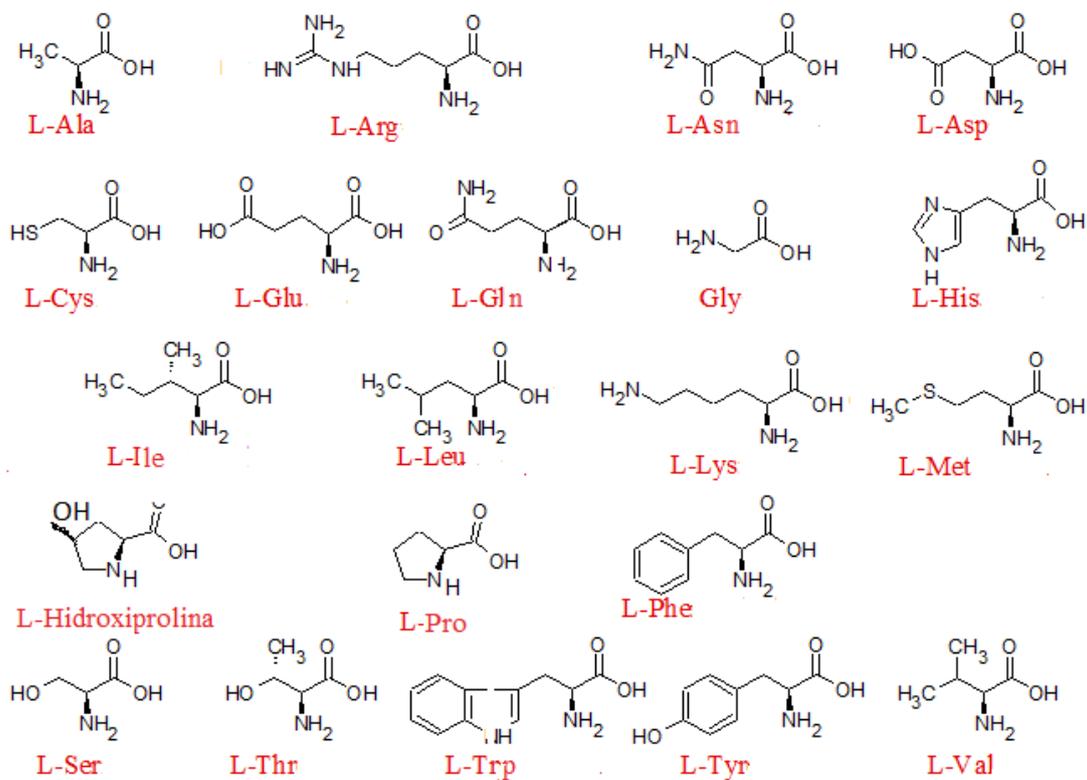
² Segunda unidad de cisteína

*corresponde al grupo R protonado (forma ácida)

Valores tomados de Biological Magnetic Resonance Data Bank. A Repository for Data from NMR Spectroscopy on Proteins, Peptides, Nucleic Acids, and other Biomolecules.

<http://www.bmrb.wisc.edu/referenc/commonaa.php>. "BioMagResBank", Eldon L. Ulrich; Hideo Akutsu; Jurgen F. Doreleijers; Yoko Harano; Yannis E. Ioannidis; Jundong Lin; Miron Livny; Steve Mading; Dimitri Maziuk; Zachary Miller; Eiichi Nakatani; Christopher F. Schulte; David E. Tolmie; R. Kent Wenger; Hongyang Yao; John L. Markley; *Nucleic Acids Research* 36, D402-D408 (2008) doi: 10.1093/nar/gkm957

TABLA 10- ESTRUCTURAS DE LOS L-AMINOÁCIDOS QUE FORMAN PARTE DE PROTEÍNAS





Química Orgánica: de la arquitectura molecular a la función biológica



María Enriqueta A. Díaz de Vivar

Doctora en Química, es Profesora Adjunta con Dedicación Exclusiva en la Cátedra de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud, Sede Puerto Madryn, de la UNPSJB, desde 1996.

Es Directora del Laboratorio de Química de Organismos Marinos (LABQUIOM), donde desarrolla sus trabajos de investigación.

En su tarea docente se especializó en la aplicación de la metodología del Aula Taller, basada en teorías constructivistas, al campo de la enseñanza de la Química Orgánica, habiendo presentado sus trabajos en congresos de la especialidad.



Miriam Edith Solís

Ingeniera Química y Master en Ciencias en Manejo de Calidad de Aguas. Desde 1988, integra la Cátedra de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Naturales y de la Salud, Sede Puerto Madryn de la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco (UNPSJB), donde actualmente es Jefa de Trabajos Prácticos (ordinaria) con dedicación simple.

Es Profesional Principal del CONICET en el Laboratorio de Oceanografía Química y Contaminación de Aguas perteneciente al Centro para el estudio de los Sistemas Marinos (CESIMAR) del CCT-CONICET-CENPAT.

Participa en Proyectos de Investigación y Técnicos como especialista en el análisis de nutrientes en agua de mar, principalmente por sistemas de flujo continuo.



Marisa Gladis Avaro

Licenciada en Química, se desempeña desde 2009 en la Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud, sede Puerto Madryn, de la U.N. de la Patagonia San Juan Bosco (UNPSJB), en las cátedras de Química Orgánica (Auxiliar de Primera) y de Química General (actualmente JTP).

Realiza trabajos de investigación, capacitación y desarrollo en el Laboratorio de Química de Organismos Marinos (LABQUIOM-UNPSJB).

Posee una especialización en docencia y cursa la Maestría en Ciencias con Mención en Química de los Productos Naturales. Fue docente en nivel primario y secundario en las áreas de tecnología, físico-química y química.

www.unp.edu.ar/edupa

ISBN 978-987-1937-92-9



9 789871 937929