

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<i>Presentación</i> .....	15
<i>Lista de abreviaturas</i> .....	17

### UNIDAD DIDÁCTICA I

#### Tema 1. QUÍMICA BIOORGÁNICA Y EL NIVEL SUPRAMOLECULAR

<i>Concepción López García</i> .....	21
1.1. Introducción .....	25
1.2. Efectos de proximidad en química orgánica .....	28
1.3. Adaptación molecular .....	31
1.4. Reconocimiento molecular y el nivel supramolecular .....	33
1.5. Naturaleza de las interacciones moleculares no-covalentes ....	36
1.5.1. Iónicas y dipolares.....	37
1.5.2. Enlace de hidrógeno .....	38
1.5.3. Interacciones $\pi$ .....	41
1.5.4. Interacciones de van der Waals.....	42
1.5.5. Interacción hidrófoba .....	42
Conceptos clave .....	44
Ejercicios de autocomprobación.....	46
Soluciones a los ejercicios de autocomprobación.....	48

#### Tema 2. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR. RECEPTORES. COMPUESTOS SUPRAMOLECULARES

<i>Rosa M.<sup>a</sup> Claramunt Vallespi</i> .....	51
2.1. Definición y objetivos .....	55
2.2. Clasificación de los compuestos supramoleculares. Estabilidad y selectividad.....	57

2.3. Receptores de cationes .....	62
2.3.1. Ionóforos biológicos .....	62
2.3.2. Éteres corona y podandos .....	63
2.3.3. Esferandos, éteres lariat y criptandos .....	67
2.4. Receptores de moléculas orgánicas .....	68
2.4.1. Ciclofanos, calixarenos y criptofanos .....	68
2.4.2. Ciclodextrinas y cucurbiturilos .....	70
2.5. Receptores de aniones .....	72
2.5.1. Katapinandos, aza-coronas y criptandos .....	73
2.5.2. Receptores guanidinio .....	74
2.5.3. Aminas, amidas y pirroles .....	76
2.6. Ingeniería de cristales .....	77
2.7. Dispositivos moleculares inteligentes .....	80
Conceptos clave .....	83
Ejercicios de autocomprobación .....	85
Soluciones a los ejercicios de autocomprobación .....	88
<b>Tema 3. ENZIMAS EN QUÍMICA BIOORGÁNICA</b>	
<i>Marta Pérez Torralba</i> .....	91
3.1. Introducción .....	95
3.2. Nomenclatura y clasificación de las enzimas .....	96
3.3. Catálisis enzimática .....	98
3.3.1. Factores que afectan a la actividad enzimática .....	101
3.3.2. Especificidad y selectividad de las enzimas .....	103
3.3.3. Tipos de catálisis enzimática .....	104
3.4. Biotransformaciones en síntesis orgánica .....	110
3.5. Enzimas artificiales .....	114
Conceptos clave .....	117
Ejercicios de autocomprobación .....	118
Soluciones a los ejercicios de autocomprobación .....	121

**Tema 4. COFACTORES. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN**

<i>María de los Ángeles Farrán Morales</i> .....	123
4.1. Introducción .....	127
4.2. Tipos de coenzimas .....	127
4.3. Coenzimas que transfieren grupos funcionales .....	128
4.3.1. Coenzima A (CoA) .....	128
4.3.2. Trifosfato de adenosina (ATP) .....	131
4.3.3. Pirofosfato de tiamina (TPP) .....	132
4.3.4. Biotina .....	133
4.3.5. Fosfato de piridoxal (PLP) .....	134
4.3.6. S-Adenosilmetionina (SAM) .....	135
4.3.7. Tetrahidrofolato (FH <sub>4</sub> ) .....	137
4.3.8. Cobalaminas .....	139
4.4. Coenzimas redox .....	140
4.4.1. Dinucleótidos de nicotinamida y adenina (NAD <sup>+</sup> , NADP <sup>+</sup> ) .....	140
4.4.2. Mononucleótido de flavina (FMN) y dinucleótido de flavina y adenina (FAD) .....	142
4.4.3. Tetrahydrobiopterina (BH <sub>4</sub> ) .....	144
4.4.4. Ácido L-ascórbico .....	145
4.4.5. Ácido lipoico .....	147
4.5. Cofactores metálicos .....	148
Conceptos clave .....	151
Ejercicios de autocomprobación .....	153
Soluciones a los ejercicios de autocomprobación .....	156

**Tema 5. PRINCIPALES MECANISMOS EN QUÍMICA BIOORGÁNICA**

<i>Dolores Santa María Gutiérrez</i> .....	159
5.1. Introducción .....	163
5.2. Formación, modificación o rotura de enlaces carbono-carbono .....	163
5.2.1. Sustitución nucleófila .....	163
5.2.2. Adición electrófila .....	164
5.2.3. Condensaciones aldólica y de Claisen .....	166
5.2.4. Carboxilaciones y descarboxilaciones .....	168

5.3. Formación, modificación o rotura de enlaces carbono-heteroátomo.....	173
5.3.1. Sustitución nucleófila .....	173
5.3.2. Procesos de transaminación .....	174
5.3.3. Oxidación y reducción.....	176
5.3.4. Hidroxilaciones vía complejos metálicos .....	179
5.4. Transposiciones .....	181
Conceptos clave .....	184
Ejercicios de auto comprobación.....	186
Soluciones a los ejercicios de auto comprobación.....	189

## UNIDAD DIDÁCTICA II

### Tema 6. INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA DE LOS PRODUCTOS NATURALES

<i>Rosa M.<sup>a</sup> Claramunt Vallespi</i> .....	197
6.1. Definición, origen y aplicaciones .....	201
6.2. Metabolitos primarios y secundarios .....	205
6.3. Principales rutas biogénicas .....	206
6.4. Criterios de clasificación.....	208
6.4.1. Estructura química.....	208
6.4.2. Actividad farmacológica .....	209
6.4.3. Taxonomía.....	210
6.4.4. Biogénesis .....	211
6.5. Técnicas de elucidación de rutas metabólicas .....	214
Conceptos clave .....	216
Para saber más.....	218

### Tema 7. LA VÍA DEL ACETATO. ÁCIDOS GRASOS Y POLICÉTIDOS

<i>Concepción López García</i> .....	219
7.1. Introducción.....	223
7.2. Ácidos grasos saturados.....	224
7.2.1. Biosíntesis.....	225

7.3. Ácidos grasos insaturados .....	226
7.3.1. Biosíntesis .....	229
7.4. Ácidos grasos acetilénicos .....	231
7.4.1. Biosíntesis .....	233
7.5. Eicosanoides .....	234
7.5.1. Prostaglandinas .....	235
7.5.2. Tromboxanos y leucotrienos .....	237
7.6. Policétidos de tipo macrólido .....	239
7.7. Policétidos aromáticos .....	241
Conceptos clave .....	244
Ejercicios de auto comprobación .....	246
Soluciones a los ejercicios de auto comprobación .....	248
<b>Tema 8. LA VÍA DEL MEVALONATO</b>	
<i>María de los Ángeles Farrán Morales</i> .....	251
8.1. Terpenos: estructura y clasificación .....	255
8.2. Biosíntesis de terpenos .....	257
8.3. Ruta del ácido mevalónico: formación de hemiterpenos (C <sub>5</sub> ) ..	258
8.4. Monoterpenos (C <sub>10</sub> ) .....	260
8.5. Sesquiterpenos (C <sub>15</sub> ) .....	264
8.6. Diterpenos (C <sub>20</sub> ) y sesterterpenos (C <sub>25</sub> ) .....	266
8.7. Triterpenos y esteroides (C <sub>30</sub> ) .....	268
8.8. Tetraterpenos o carotenoides (C <sub>40</sub> ) y politerpenos (> C <sub>40</sub> ) .....	273
Conceptos clave .....	276
Ejercicios de auto comprobación .....	278
Soluciones a los ejercicios de auto comprobación .....	281
<b>Tema 9. LA VÍA DEL ÁCIDO SHIKÍMICO</b>	
<i>Marta Pérez Torralba</i> .....	285
9.1. Introducción .....	289
9.2. Biosíntesis del ácido shikímico y de compuestos aromáticos sencillos .....	290
9.3. Biosíntesis de los ácidos cinámicos .....	295

9.4. Lignanós y lignina .....	296
9.5. Cumarinas .....	299
9.6. Taninos .....	300
9.7. Metabolitos de origen biogénético mixto. Flavonoides .....	302
Conceptos clave .....	306
Ejercicios de autocomprobación .....	308
Soluciones a los ejercicios de autocomprobación .....	309
<b>Tema 10. METABOLITOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS. ALCALOIDES</b>	
<i>Dolores Santa María Gutiérrez</i> .....	315
10.1. Introducción .....	319
10.2. Biosíntesis y criterios de clasificación de los alcaloides .....	321
10.3. Alcaloides derivados de la ornitina y lisina .....	322
10.3.1. Derivados de la ornitina .....	324
10.3.2. Derivados de la lisina .....	329
10.4. Alcaloides derivados de la tirosina .....	330
10.4.1. 2-Feniletilaminas .....	330
10.4.2. Isoquinolinas .....	331
10.4.3. Bencilisoquinolinas .....	333
10.5. Alcaloides derivados del triptófano .....	336
Conceptos clave .....	339
Ejercicios de autocomprobación .....	341
Soluciones a los ejercicios de autocomprobación .....	344
<i>Índice alfabético de términos</i> .....	347

## 6.1. DEFINICIÓN, ORIGEN Y APLICACIONES

El término *producto natural* se utiliza para designar a los compuestos de origen natural que se encuentran en un único organismo o en un número reducido de organismos muy relacionados entre sí. En la mayoría de los casos no son esenciales para la planta, insecto o microorganismo que los producen, a diferencia de lo que ocurre con otros compuestos orgánicos existentes en la naturaleza como azúcares, aminoácidos, nucleótidos y los polímeros derivados de ellos que son a la vez esenciales y omnipresentes.

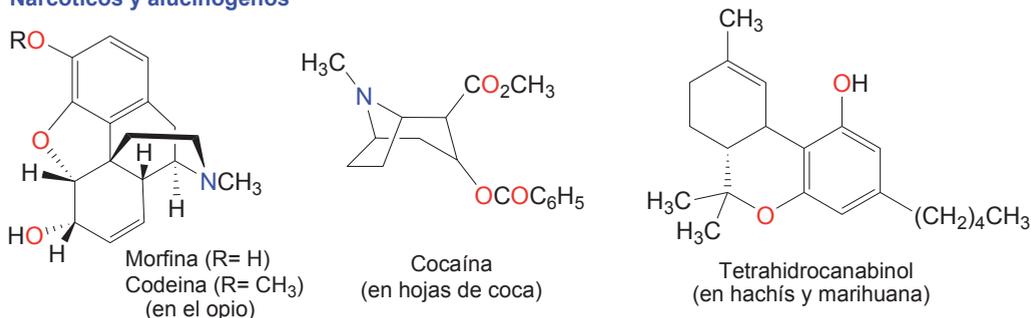
Dos ejemplos de productos naturales típicos nos ayudaran a comprender mejor esta definición. La morfina solo existe en dos especies de amapola, *Papaver somniferum* y *Papaver setigerum*, y aunque es ampliamente usada y abusada por la especie humana no tiene ninguna función en estas plantas. De modo similar, las penicilinas son únicamente producidas por unas pocas especies de hongos, tienen gran valor como antibióticos al servicio de la humanidad, pero no poseen ninguna función útil para el microorganismo que las produce.

Los productos naturales han sido muy utilizados desde la prehistoria para múltiples funciones como extractos de plantas y algunas recetas medievales se siguen utilizando en la actualidad. Su uso va desde medicinas para aliviar el dolor o los síntomas de diversas enfermedades, hasta venenos para la caza, agentes para la eutanasia y la aplicación de la pena capital, narcóticos, alucinógenos, estimulantes, perfumes y ambientadores, especias, etc. Algunos ejemplos representativos se indican en la Figura 6.1.

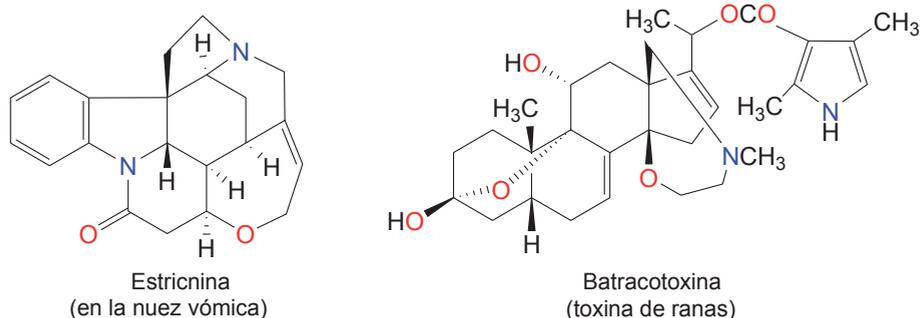
A la vista de lo expuesto, es fácil comprender la motivación de los esfuerzos realizados por los químicos del siglo XIX para aislar y caracterizar estos productos naturales. Entre 1815 y 1860 se aislaron más de veinte principios activos, incluyendo morfina, estricnina, quinina, cafeína, nicotina, codeína, alcanfor y cocaína. Sin embargo, los análisis no fueron posibles hasta 1835

e incluso entonces era raro aportar algo más que la fórmula molecular y describir las reacciones características de estos compuestos. Muchas de estas reacciones eran desconocidas y originaron nuevas teorías sobre estructura molecular y reactividad. Se intentó, además, la síntesis total de los principios activos no solo como confirmación final de las estructuras sino como desafío sintético debido a su enorme complejidad estructural. La dificultad de dicha tarea se pone de manifiesto en el tiempo transcurrido hasta lograr la síntesis total de algunos de ellos, así la morfina no fue sintetizada hasta 1952.

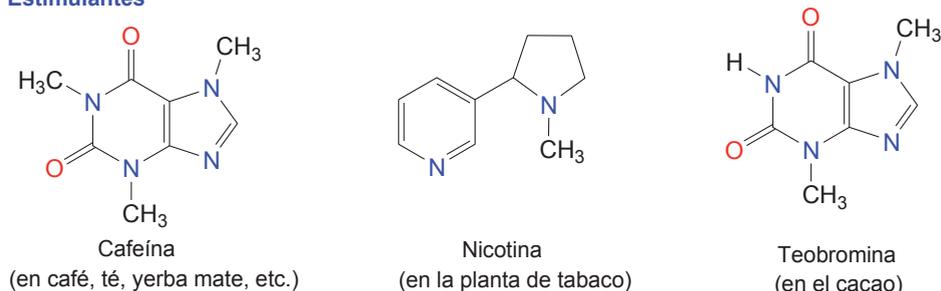
### Narcóticos y alucinógenos

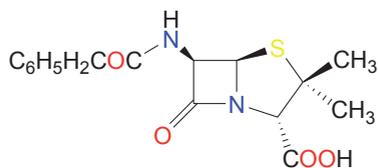


### Venenos

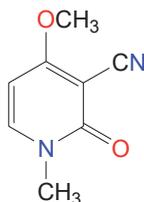


### Estimulantes

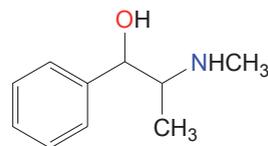


**Medicamentos**

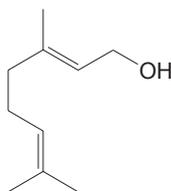
Penicilina G  
(en hongos *Penicillium*)



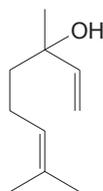
Ricinina  
(en semillas de ricino)



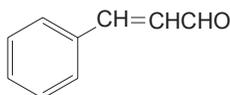
Efedrina  
(en vegetales del género *Ephedra*)

**Perfumes y Especies**

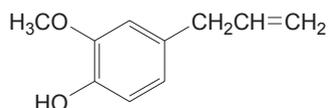
Geraniol  
(aceite de rosas)



Linalol  
(aceite de lavanda)



Cinamaldehído  
(canela)



Eugenol  
(clavo)

Figura 6.1. Ejemplos representativos de productos naturales

Cabe destacar, que durante este período de elucidación estructural y síntesis total, las nuevas reacciones que se descubrieron despertaron mucho interés y en algunos casos se generaron nuevos y revolucionarios conceptos. Por ejemplo, los estudios de Derek Barton sobre las reacciones de los esteroides —colesterol y derivados— le condujeron a proponer los principios del análisis conformacional y la reactividad de sistemas cíclicos en 1956.

De modo análogo, el examen de los productos de reacciones térmicas y fotoquímicas de la vitamina D y los estudios de la síntesis total de la vitamina B<sub>12</sub> desempeñaron un papel importante en el proceso que culminó en la enunciación de las reglas de Woodward y Hoffmann sobre la conservación de la simetría orbital propuestas por Robert B. Woodward y Roald Hoffmann.

A medida que se avanzaba en el conocimiento de los productos naturales se intentó su clasificación de acuerdo con tipos estructurales y se planteó su origen biogénético. En algunos casos no fue difícil reconocer estructuras que sugerían un progenitor común, de este modo muchos alcaloides incorporan esqueletos de aminoácidos, mientras que los terpenos y los esteroides contienen un número determinado de unidades de cinco

carbonos, que al principio se creyó derivaban del isopreno o 2-metil-1,3-butadieno. Este acercamiento intuitivo dio lugar a la regla biogenética del isopreno, donde el progenitor biogenético debería ser el equivalente biológico del isopreno.

Así, a partir de meras especulaciones, se establecieron hipótesis que permitieron la realización de muchas síntesis totales, denominadas biomiméticas, de alcaloides que correspondían a procesos biosintéticos, mucho antes de que el camino biosintético hubiera sido realmente establecido. Además, los hipotéticos intermedios de la biosíntesis son a menudo verdaderos intermedios de la secuencia biomimética, o existen como trazas en la misma planta que contiene el producto natural que se está investigando, con lo que la probabilidad de que la hipótesis formulada sea próxima a la realidad es muy alta.

En los últimos años, con el desarrollo de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), la espectrometría de masas (EM) o la cristalografía de rayos-X, la elucidación estructural se ha convertido en algo mucho más sencillo y se han podido comprobar las hipótesis biogénéticas.

El interés actual hacia los productos naturales se refiere a aspectos más biológicos como quimiotaxonomía, estudios enzimáticos y ecología química.

La *quimiotaxonomía* está relacionada con la descripción y clasificación de las plantas: si compuestos estructuralmente similares derivados de diferentes especies vegetales presentan un mismo origen biosintético, se puede asumir razonablemente que dichas especies pertenecen al mismo género o familia.

Existe además un gran número de bioquímicos interesados en los productos naturales al objeto de conocer, qué enzimas intervienen en los procesos biosintéticos, la naturaleza de las mismas o su activación e inhibición.

Otro de los campos de investigación en productos naturales, se refiere a la función que desempeñan algunos de ellos en los organismos en los cuales se originan, o a su papel como mediadores de las interacciones ecológicas, asegurando la supervivencia de determinados organismos en un entorno hostil.

No hay que olvidar que la razón primera para el estudio de los productos naturales fue su utilización en medicina y que en la actualidad continúa activamente la búsqueda de nuevas especies en las regiones más remotas y menos exploradas del planeta. Además, las empresas farmacéuticas realizan ensayos dirigidos al descubrimiento de nuevas propiedades farmacológicas en plantas que poseen ya actividades bien establecidas y utilizadas, por ejemplo, el uso clínico como agentes anticancerosos de las podofilinas (utilizadas contra las verrugas) o los alcaloides de la *Vinca* (para el tratamiento de la diabetes) (Figura 6.2).

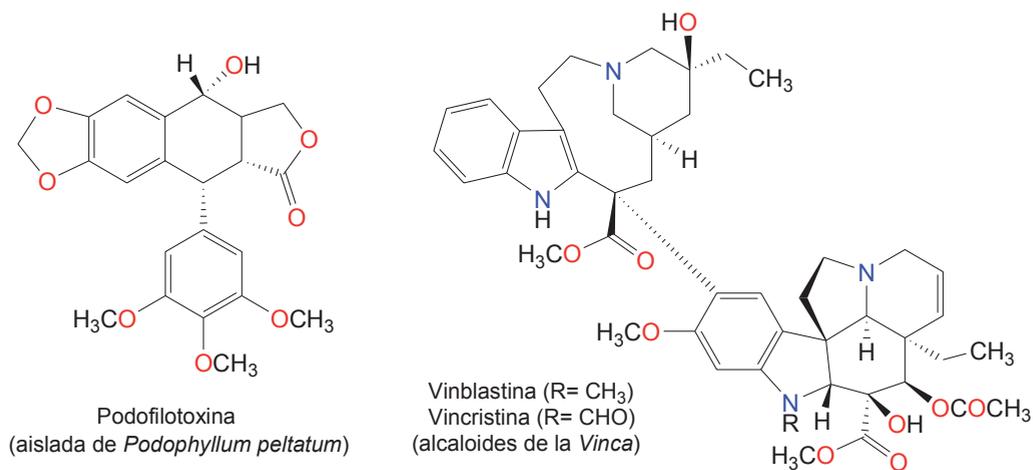


Figura 6.2. Podofilotoxina y alcaloides de la *Vinca*

## 6.2. METABOLITOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

En los organismos vivos, los compuestos químicos se sintetizan y degradan por medio de una serie de reacciones químicas, interviniendo una enzima determinada en cada una de ellas. Estos procesos se conocen colectivamente como *metabolismo* y comprenden el *catabolismo* o degradación y el *anabolismo* o síntesis. Todos los organismos poseen caminos metabólicos similares por los que sintetizan y utilizan ciertas especies químicas esenciales: azúcares, aminoácidos, ácidos grasos, nucleótidos y sus polímeros: polisacáridos, proteínas, lípidos, ARN y ADN, etc.

Los compuestos que son esenciales para la supervivencia y el bienestar del organismo se llaman *metabolitos primarios*. Los metabolitos primarios

comunes a todas las células no se tratarán aquí, ya que se estudian con detalle en bioquímica.

La mayoría de los organismos utilizan también otros caminos metabólicos produciendo compuestos que usualmente no poseen ninguna utilidad aparente, son los denominados *productos naturales* o *metabolitos secundarios*, y sus caminos de síntesis y utilización constituyen el *metabolismo secundario*.

Los metabolitos secundarios, son una respuesta de la adaptación del organismo a la supervivencia y los procesos biosintéticos secundarios quizás solo se activan en etapas particulares del crecimiento y desarrollo, o durante periodos de estrés a causa de limitaciones nutricionales o ataques microbianos.

Los metabolitos secundarios no son únicamente productos de deshecho del metabolismo, algunos son vitales para la supervivencia de las especies, siendo más importantes en organismos inferiores o en organismos que ocupan nichos ecológicos precarios.

La línea divisoria entre el metabolismo primario y secundario es borrosa, hay algunos aminoácidos que son metabolitos secundarios, mientras que muchos alcoholes esteroídicos o esteroides tienen un papel estructural esencial en la mayoría de los organismos y deben ser considerados metabolitos primarios. Además, los dos tipos de metabolismo están interconectados, puesto que el metabolismo primario origina moléculas pequeñas que se utilizan como productos de partida en los procesos metabólicos secundarios.

### 6.3. PRINCIPALES RUTAS BIOGENÉTICAS

En la Figura 6.3 se presentan los cuatro compuestos de partida fundamentales, denominados unidades estructurales o *building blocks* para el metabolismo secundario:

- **Acetato** en forma de **acetilcoenzima A**, precursor de ácidos grasos, poliácidos, eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), policétidos macrocíclicos y aromáticos.
- **Mevalonato** que da lugar a la familia de terpenos, como los esteroides y carotenoides.