



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO:
ALDEHIDOS Y CETONAS: REVISIÓN DE SU
SÍNTESIS Y REACTIVIDAD.**

Autor: JOSÉ IGNACIO ORTEGA CAZORLA.

Tutor: JUAN D. SÁNCHEZ CEBRIÁN.

Convocatoria: JUNIO.

1. Resumen.

En Química Orgánica el grupo carbonilo es uno de los grupos funcionales más notables por su reactividad y su interés sintético. Los aldehídos y cetonas se encuentran entre los compuestos con este grupo funcional, que está muy distribuido tanto en productos naturales, como proteínas, glúcidos u hormonas; como en productos de síntesis y en algunos fármacos.

Su reactividad se debe a su geometría estructural. Se trata de una hibridación sp^2 de geometría trigonal plana que dota a este grupo de un movimiento dipolar. Esto, junto a la presencia de formas resonantes provoca una polarización o aparición de cargas parciales que contribuyen a su reactividad, siendo el resultado final un átomo de carbono electrófilo susceptible de ataque por parte de un nucleófilo.

En numerosas ocasiones, la interacción de los fármacos con sus dianas es estéreo selectiva. Es necesario desarrollar sistemas específicos que permitan obtener reacciones selectivas de enantiómeros, ya que la estructura plana de este grupo, lo complica. En esta revisión se proponen algunos métodos novedosos que permiten aumentar esta selectividad.

Debido a sus propiedades muchos de los sabores y olores que se reconocen con facilidad, como la vainillina (aroma a vainilla), cinamaldehído (aroma a canela) o la (R)-carvona (aroma a menta) se deben a este grupo funcional. Así como a su utilidad como precursores en la síntesis de fármacos: uno de estos sustratos es el compuesto 1-bencil-4-piperidona, sustrato para varios fármacos hipnoanaléxicos, neurolépticos y antidiarreicos.

Por último, en esta revisión se destaca la importancia de los grupos aldehído y cetona en compuestos como ketoprofeno, ribavirina, azitromicina y glucosa.

2. Introducción.

- **Estructura y enlace.**

El grupo carbonilo es uno de los grupos funcionales más importantes para la Química Orgánica. Se entiende por carbonilo todas aquellas funciones en las que existe un grupo $C=O$. Estos compuestos tienen una importantísima aplicación tanto en la industria como reactivos, disolventes, así como para su utilización en la elaboración de medicamentos,

polímeros, perfumes..., como en el medio natural, formando parte de la estructura de los glúcidos, las proteínas, las hormonas, etc.

Existen varios grupos con una función carbonilo: aldehídos, cetonas, ácidos y derivados de ácidos.

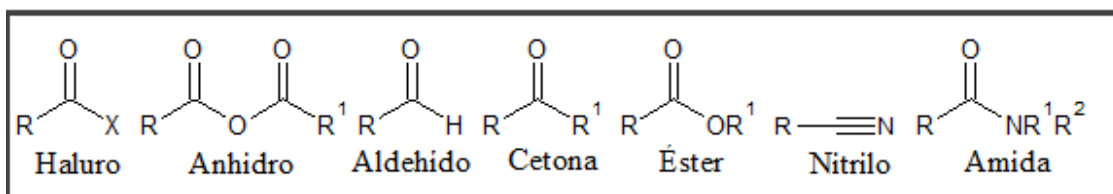


Figura 1: Grupos funcionales con carbonilo¹.

Los aldehídos y las cetonas tienen como fórmula general R-CHO y R-CO-R¹, respectivamente donde R y R¹ son cadenas laterales alifáticas o aromáticas.

- **Reactividad.**

El carbono carbonílico es un carbono con hibridación sp² con una geometría trigonal plana. En esta hibridación existe un movimiento dipolar químico (μ) que va hacia el oxígeno ya que su electronegatividad es mayor que la del carbono. Además, los electrones π se encuentran más retenidos por el oxígeno como se aprecia en las siguientes formas resonantes. Ahora bien predomina la primera forma resonante pues en el segundo se encuentran dos cargas y no tiene cumple la regla del octete.

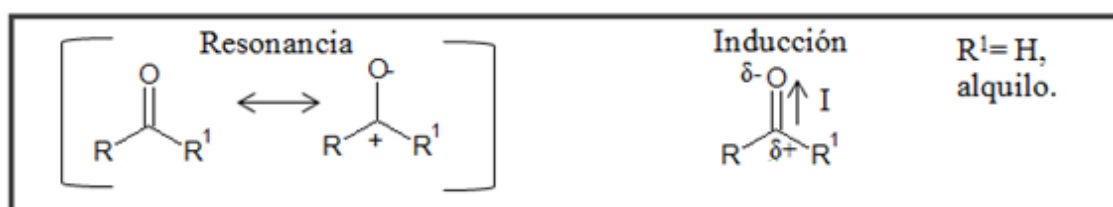


Figura 2: Resonancia e inducción del grupo carbonilo¹.

Esta polarización contribuye a su reactividad: una de las estructuras exhibe una carga positiva en el átomo de carbono, lo que indica que dicho átomo es deficiente en densidad electrónica δ^+ . Los efectos inductivos también mantienen al átomo de carbono deficiente en cuanto a su densidad electrónica. Como resultado, este átomo es particularmente electrófilo y susceptible de un ataque de un nucleófilo. Así, el carbono actúa como electrófilo o ácido de Lewis y el oxígeno como nucleófilo o base de Lewis.

El orden de electrofilia depende del efecto que ejerza el grupo R¹ sobre el carbonilo, es decir, de los efectos estéricos y los efectos electrónicos. Si consideramos el H de los aldehídos como neutro, los sustituyentes que tengan un efecto aceptor aumentarán esta

electrofilia, mientras que los que tengan un efecto donador, disminuirán la misma. El orden de mayor a menor electrofilia es:

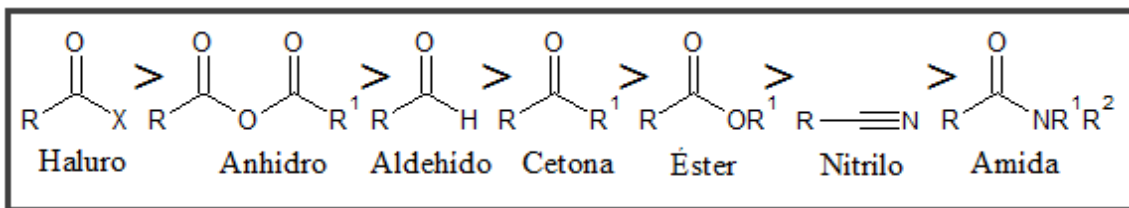


Figura 3: Orden de mayor a menor de electrofilia de los grupos funcionales con carbonilo¹.

Los haluros de ácido y los anhídros son más electrófilos que el aldehído porque su grupo R^1 es aceptor inductivo y donador por resonancia. Sin embargo, predomina el efecto inductivo por lo que el efecto final es aceptor. Las cetonas son menos electrófilas que los aldehídos por estar más impedidas y por el efecto donador débil de los alquilos y/o arilos. Ésteres y amidas son menos electrófilas porque en su grupo R^1 y NR^1R^2 predomina el efecto donador resonante sobre el aceptor inductivo.

El mecanismo general de ataque de un nucleófilo, en condiciones básicas, consiste en dos pasos²:

1. Ataque del nucleófilo al grupo carbonilo, para formar un intermedio tetraédrico
2. Transferencia de un protón, que permite que el intermediario tetraédrico se protone tras el tratamiento con una fuente de protones.

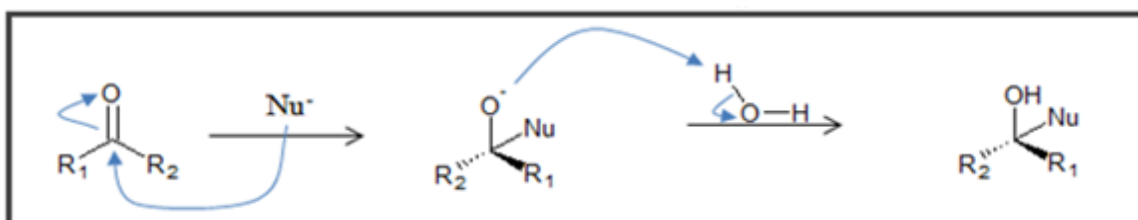


Figura 4: Ataque de un nucleófilo a un carbonilo en condiciones básicas.

La adición nucleofílica en condiciones ácidas también consiste en dos pasos:

1. La transferencia de un protón al grupo carbonilo lo cual aumenta la electrofilia del carbono.
2. Ataque del nucleófilo al carbono del grupo carbonilo protonado.

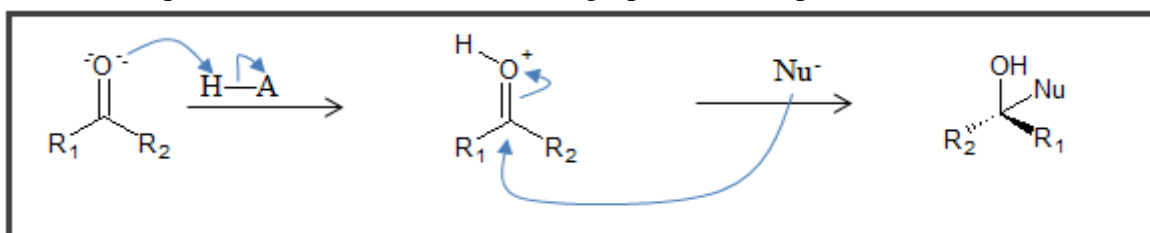


Figura 5: Ataque de un nucleófilo a un carbonilo en condiciones ácidas.

En condiciones ácidas, el primer paso tiene una función importante ya que la protonación origina un electrófilo muy potente con carga total positiva. Es importante, en el caso de que se usen nucleófilos débiles, como el agua y los alcoholes.

El resultado de esta reacción y su proporción no solamente depende de la capacidad del nucleófilo para atacar sino también depende de su capacidad para funcionar como grupo saliente. Por ejemplo, un reactivo de Grignard es un nucleófilo muy fuerte pero es un mal grupo saliente al ser un carbanión y la reacción estará desplazada totalmente hacia los productos. Sin embargo, los haluros son buenos nucleófilos pero también son buenos grupos salientes y habrá un equilibrio con el aldehído o cetona de partida.

- **Propiedades de los aldehídos y cetonas.**

Parece lógico que los aldehídos y cetonas, por su parecido estructural, posean propiedades semejantes. Sin embargo, el grupo carbonilo de un aldehído está flanqueado por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (o arilo) mientras que el de una cetona lo está por dos alquilos (o arilos).

Su punto de ebullición va a ser superior a los hidrocarburos del mismo peso molecular debido a la presencia del grupo carbonilo. Sin embargo, su punto de ebullición será menor al de los alcoholes de tamaño similar al no ser capaces de formar enlaces "X-H". En cuanto a las propiedades espectroscópicas, cabe destacar que los aldehídos muestran señales características de $^1\text{H-RMN}$ con valores de δ entre 9 y 10 ppm. Los hidrógenos en α al carbonilo aparecen con valores de δ de entre 2 y 2,7 ppm. En el $^{13}\text{C-RMN}$ el carbonilo aparece entorno a los 200 ppm. En el IR dan bandas intensas a 1700 cm^{-1} . En el espectro U.V tienen una banda débil entorno a los 300 nm que se puede ver alterada por otros grupos funcionales o si está conjugada con un doble enlace, en este caso la banda aparece a 300-350 nm.

- **Síntesis de aldehídos y cetonas.**

Para la síntesis de cualquier compuesto debemos recordar dos preguntas principales: ¿Hay cambios en el grupo funcional? ¿Hay cambios en el esqueleto carbonado?

El siguiente esquema se propone una idea general para la interconversión de grupos funcionales

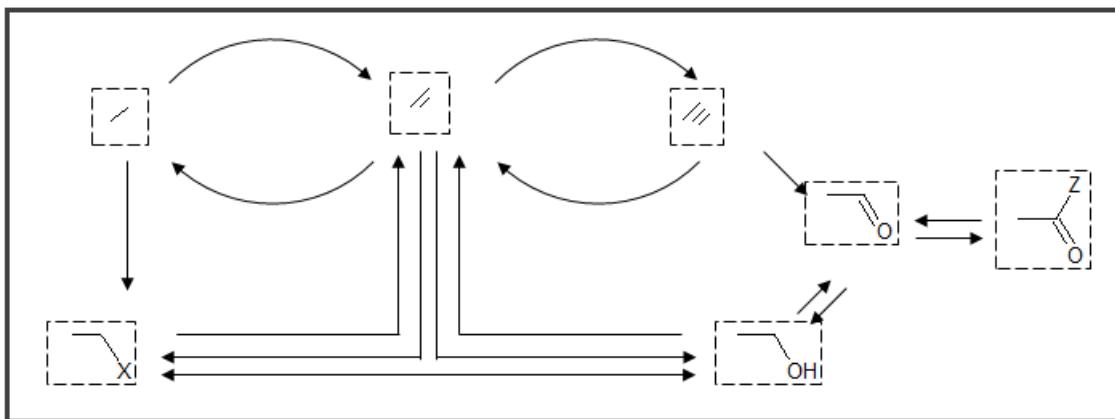


Figura 6: Esquema de interconversión de grupos funcionales.

En cuanto a las reacciones que implican un cambio en el esqueleto de carbonos, puede quedar inalterada, alargarse o incluso reducirse el número de carbonos que forman el compuesto como se va a ver a continuación.

- **La importancia de aldehídos y cetonas hoy.**

Muchos compuestos químicos (fármacos de síntesis) y de la naturaleza (glúcidos y proteínas) contienen un grupo carbonilo. Además, determinan muchos de los sabores y olores que se reconocen con facilidad, como la vainillina (aroma a vainilla), cinamaldehído (aroma a canela) o la (R)-carvona (aroma a menta).

3. Objetivos.

El objetivo principal de esta revisión es destacar el alcance de aldehídos y cetonas. Para ello, se describen síntesis utilizadas en la obtención de fármacos innovadoras para la obtención selectiva de enantiómeros; la relevancia de estos grupos en fármacos en la interacción a su diana y glúcidos.

4. Metodología.

Se realizó una revisión bibliográfica en la que se utilizaron diversos textos científicos referentes al tema, recogidos en la bibliografía. La búsqueda se limitó entre los años 2000 a 2016 y se excluyeron aquellos artículos o libros cuyo acceso no fuera gratuito o no estuvieran escritos en inglés o español.

5. Resultados y discusión.

En este apartado se presentan los detalles más destacables de los artículos revisados.

- **Síntesis y reactividad de aldehídos y cetonas.**

En la síntesis de fármacos se buscan los métodos que ofrezcan mayores rendimientos, sean reacciones enantioselectivas y sean coste-efectivos.

- **HETEROCICLOS HEXAGONALES: PIPERIDINA.**

El compuesto 1-bencil-4-piperidona es un sustrato para varios fármacos hipnoanalgésicos³, neurolépticos y antidiarreicos, que presentan en su estructura un anillo de piperidina como por ejemplo el haloperidol, loperamida, pipamperona, remifentanilo y el fentanilo.

A partir del compuesto inicial se obtienen numerosos fármacos en pocos pasos.

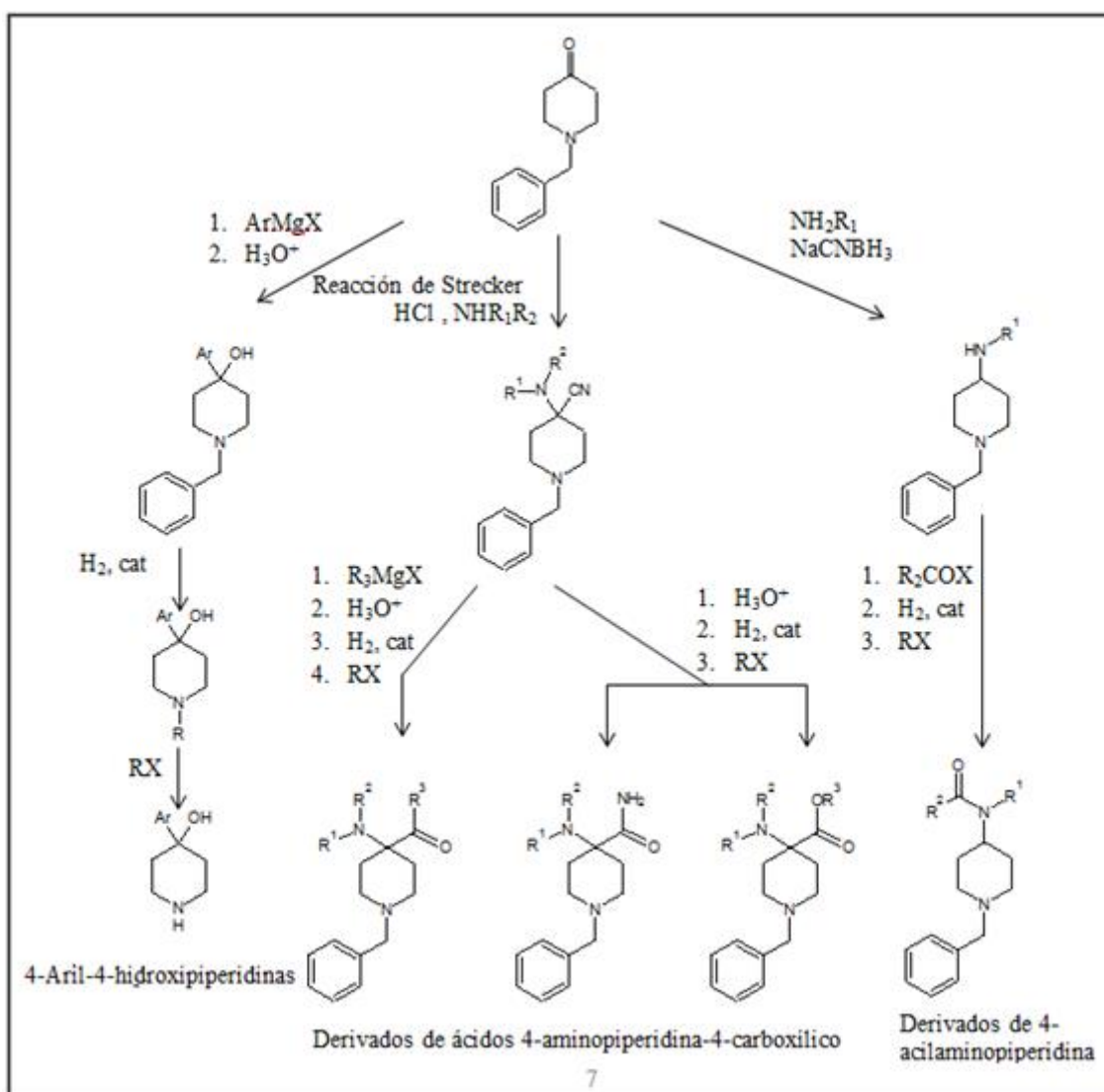


Figura 7: Síntesis de derivados de 1-bencil-4-piperidona.

- **SÍNTESIS INNOVADORAS Y SELECTIVAS DE ALDEHÍDOS Y CETONAS.**

Como la unión de muchos fármacos a su diana es estereoselectiva, es de vital importancia poder sintetizar estas estructuras. Para ello, se proponen las siguientes reacciones innovadoras con muy buenas características:

A partir de ácidos carboxílicos se obtienen cetonas con buenos rendimientos usando alquil cianocupratos en exceso ($R_2CuLi \cdot LiCN$) con una mínima pérdida de la pureza enantiomérica⁴.

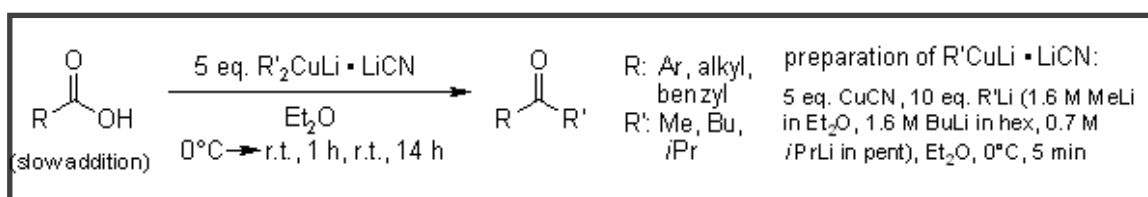


Figura 8: Síntesis de cetonas usando alquil cianocupratos en exceso.

Una reducción enantioselectiva con un catalizador de Ni reacciona con cloruros de ácido en presencia de Mn genera cetonas α,α -disustituidas acíclicas con buenos rendimientos y una alta enantioselectividad. Esta reacción tolera varios grupos funcionales en la pareja de reactivos iniciales⁵.

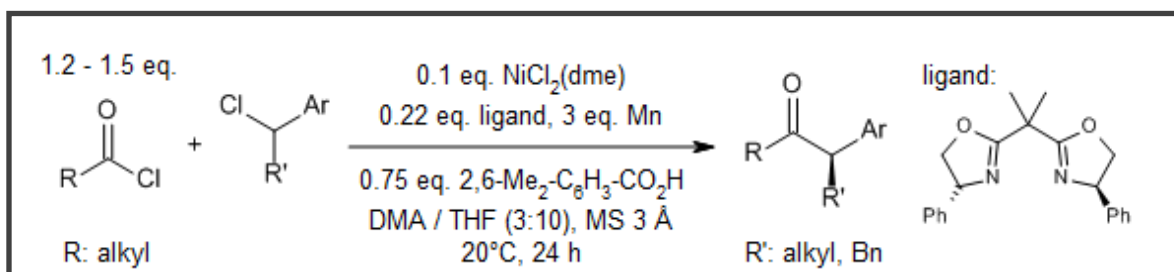


Figura 9: Síntesis de cetonas utilizando catalizador de Ni y cloruros de ácido.

Un complejo catiónico Rodio/ (R,R) -QuinoxP cataliza una reacción altamente enantioselectiva entre acrilamidas α -sustituidas junto a aldehídos alifáticos que no tengan un segundo grupo funcional para originar γ -cetoamidas con rendimientos muy altos⁶.

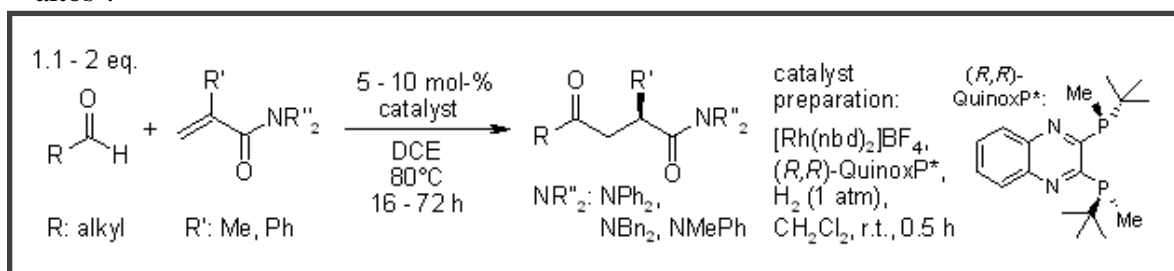


Figura 10: Síntesis de cetonas empleado un complejo catiónico y acrilamidas.

Se ha estudiado la reacción de Stetter, que presenta una alta enantio y estereoselectividad. Con un amplio espectro de reactivos desde aldehídos alifáticos y aromáticos y varios tipos de aceptores de Michael trisustituidos originan los productos previstos con buenos rendimientos⁷.

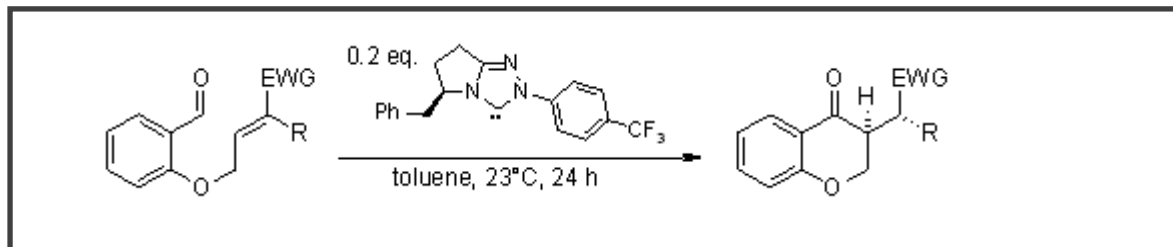


Figura 11: Reacción de Stetter.

1. REACTIVIDAD DE LOS GLÚCIDOS.

Los hidratos de carbonos, azúcares o glúcidos son productos naturales que atienden generalmente a la fórmula $C_n(H_2O)_n$ pero no se cumple en todos. Como se ha mencionado en la introducción existen monosacáridos u osas que pueden ser aldosas o cetosas y uniones de monosacáridos u ósidos que son holósidos que son uniones exclusivas de monosacáridos, destacan oligosacáridos (2 a 10 monosacáridos) y polisacáridos (más de 19); y heterósidos o uniones de monosacáridos y otras sustancias naturales como péptidos, lípidos, ácidos nucleicos...

La estructura de la molécula en la que se presentan los monosacáridos depende de su forma sólida o en solución. Así, cuando se encuentra en su forma sólida cristalina, la estructura será generalmente un hemiacetal cíclico, mientras que en solución, se encuentra en un equilibrio químico entre su forma cíclica y la forma de cadena abierta, si bien este equilibrio está desplazado hacia la forma cíclica. Es importante conocer la estructura ya que dependiendo del reactivo, va a reaccionar la forma cíclica o la forma abierta.

Por este mismo motivo, cuando se utilizan bases fuertes con azúcares se pueden producir reacciones colaterales como epimerizaciones ya que en su forma abierta son aldehídos y cetonas. Por lo que es aconsejable utilizar bases más débiles para evitarlo. Por ejemplo, la glucosa ante la presencia de una base fuerte formaría un enediol, que sufre una tautomerización para volver a formar una aldosa, pero en el proceso se pierde la configuración de C2, produciéndose una mezcla de D-glucosa y D-manosa.

1. Reducción de carbonilos para dar alditos².

El agente reductor reacciona con la forma abierta del monosacárido para dar un alditol. En el caso propuesto la β -D-glucopiranososa está en equilibrio con su forma abierta D-glucosa que al reaccionar con NaBH_4 origina D-glucitol.

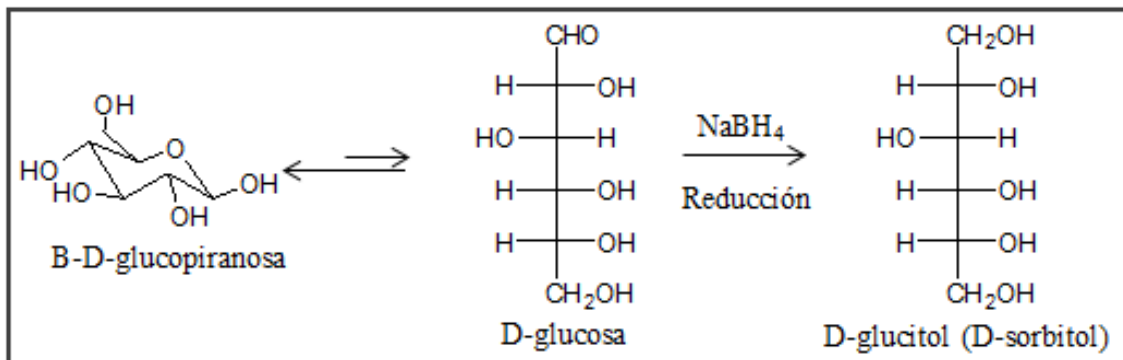


Figura 12: Reducción de D-glucosa a D-sorbitol.

En la naturaleza se encuentra en los frutos de las familias *Rosaceae* y *Plantaginaceae* y en algunas algas rojas. Se utiliza en la industria por su poder humectante para mantener con un grado de humedad apropiado y también se utiliza por su poder edulcorante, comercializándose como E-420. Otros alditos son el xilitol, galactitol, manitol y glucitol.

2. Reacciones de oxidación para dar ácidos aldónicos, ácidos aldáricos, ácidos aldurónicos².

Se obtendrán diferentes compuestos en función del reactivo oxidante y la fuerza del mismo.

- A. Por medio de una oxidación suave de un aldehído de una aldosa se obtienen los ácidos aldónicos. El reactivo empleado es el agua de bromo y es una oxidación selectiva de aldehídos pues en estas condiciones no se oxidan los alcoholes ni las cetosas, por lo que esta reacción podría ser útil como prueba diferenciadora. Los disacáridos de unión monocarbonílica también se oxidan con $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$.

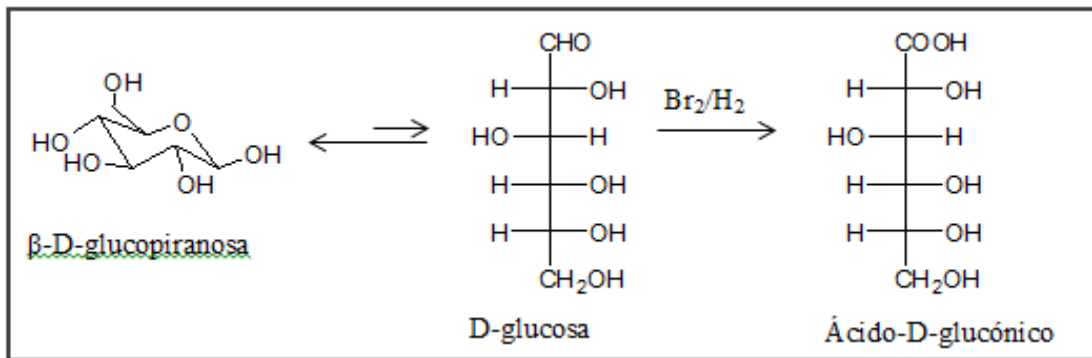


Figura 13: Oxidación de D-glucosa a ácido-D-glucónico.

En la naturaleza aparece como producto de fermentación de bacterias de *Acetobacter* y algunos mohos *Botrytis cinérea*. El ácido glucónico se utiliza en la industria farmacéutica como sal junto a hierro y calcio para el tratamiento de anemias e hipocalcemia, respectivamente. El ensayo de Fehling y Tollens son oxidantes suaves que reaccionan con aldosas y cetosas pero no azúcares en forma osídica y se denominan azúcares no reductores. Transforman las aldosas a ácidos aldónicos mientras que las cetosas en α -hidroxiácidos y se denominan azúcares reductores. También se utiliza durante la recolección de la uva para conocer su punto de maduración.

- B. Al tratar una aldosa con un oxidante moderado como puede ser el HNO_3 se obtiene un ácido aldárico. El aldehído y el alcohol primario se oxidan a ácidos carbonílicos.

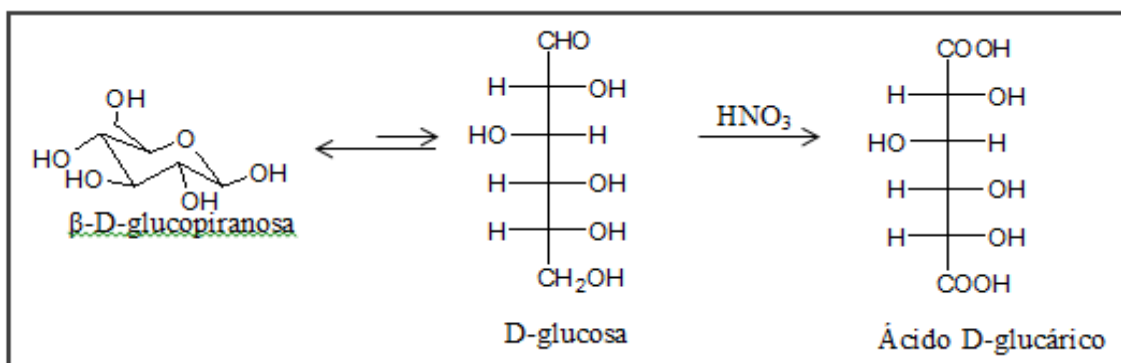


Figura 14: Oxidación de D-glucosa a ácido-D-glucárico.

El mercado de estos ácidos está poco desarrollado y tienen un gran coste por su precio de producción. Se cree que puede reemplazar a algunos fosfatos como detergentes y como material biodegradable en pañales.

C. Los ácidos aldurónicos se obtienen por oxidación del alcohol primario a ácido sin oxidarse el aldehído. Para ello se tiene que utilizar procesos selectivos o medidas de protección como puede ser la protección con un tioacetal. Estos ácidos están presentes en hemicelulosas de algunos vegetales.

- **FÁRMACOS ANTIVIRALES QUE ACTÚAN SOBRE EL ARN VÍRICO: HEPATITIS C. INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.**

El virus de la hepatitis C pertenece al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. Es un virus de cadena de ARN positiva y sencilla. Se estima que hay entre 130 y 150 millones de personas afectadas en todo el mundo (año 2015)⁸ aunque muchos de ellos son asintomáticos. La vía de transmisión es sérica y de manera más rara la perinatal y la sexual, produciendo una hepatitis aguda. En Occidente, donde la prevalencia de infección crónica oscila en la mayoría de los países entre el 1,5 y el 3%, el tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC) con la combinación de interferón pegilado (P-IFN) alfa 2a ó 2b y ribavirina (RBV), consigue una respuesta viral sostenida (RVS) en alrededor del 50 % de los pacientes infectados por el genotipo 1, el genotipo más común en nuestro entorno (75 % de los infectados). Hasta hace poco eran las únicas terapias disponibles en el mercado.

En mayo de 2011, dos nuevos fármacos con mecanismos de acción más selectivos fueron aprobados para el tratamiento de la hepatitis C: boceprevir y telaprevir⁹.



Figura 15: Inhibidores de la proteasa NS3-4A: Boceprevir y telaprevir.

Fueron los primeros agentes anti-VHC directos comercializados, y están indicados en combinación con P-INF y RBV, para el tratamiento de pacientes adultos con HCC (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada.

La triple terapia basada en P-INF alfa, RBV y un agente antiviral directo como boceprevir o telaprevir mejora la tasa de RVS hasta un 75% (pacientes *naive*) y hasta un 50 % en el caso de pacientes que han fracasado al tratamiento previo.

Se tratan de inhibidores de la proteasa NS3-4A. Es una serinproteasa dependiente de una triada catalítica de Asp, His y Ser. Esta enzima tiene un centro activo en un surco poco profundo que hidroliza un enlace peptídico:

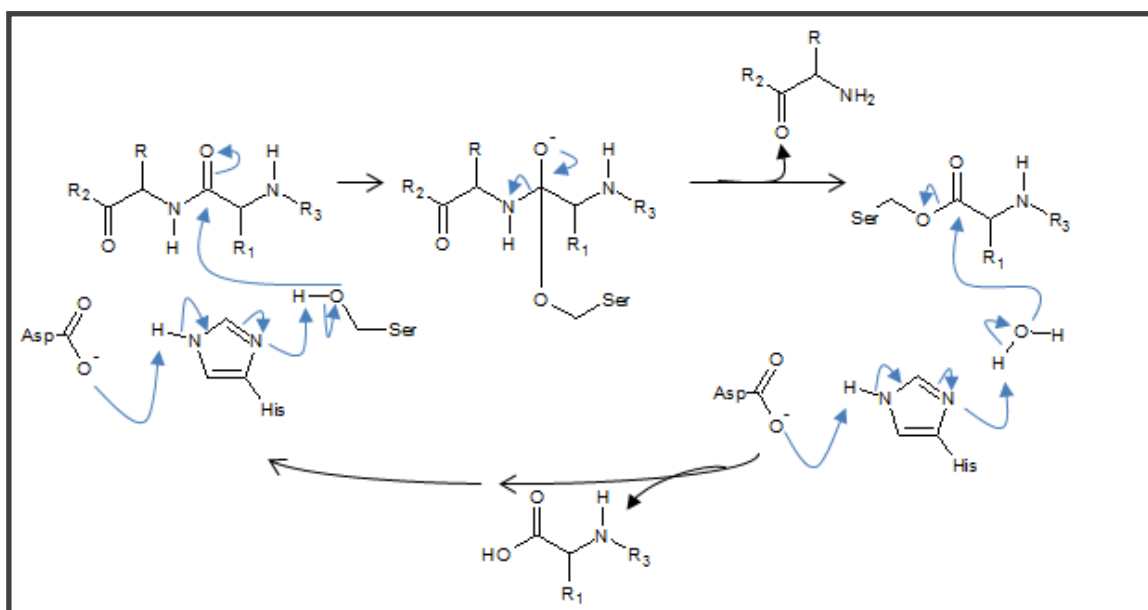


Figura 16: Mecanismo de acción de la serinproteasa dependiente de una triada catalítica.

Los inhibidores de esta enzima son péptidomiméticos que contienen en su estructura un fragmento de α -cetoamida que es esencial para la actividad: boceprevir y telaprevir. Estos fármacos se suelen administrar de forma conjunta con interferón y ribavirina para mejorar la eficacia del tratamiento.

Inhiben la proteasa por la formación de un enlace covalente pero reversible con la serina de la triada. Esta unión se ve reforzada por un enlace de hidrógeno con el resto de histidina.

Sin embargo, por la implantación de fármacos de mayor eficacia y tolerabilidad, estos fármacos se dejaron de distribuir.

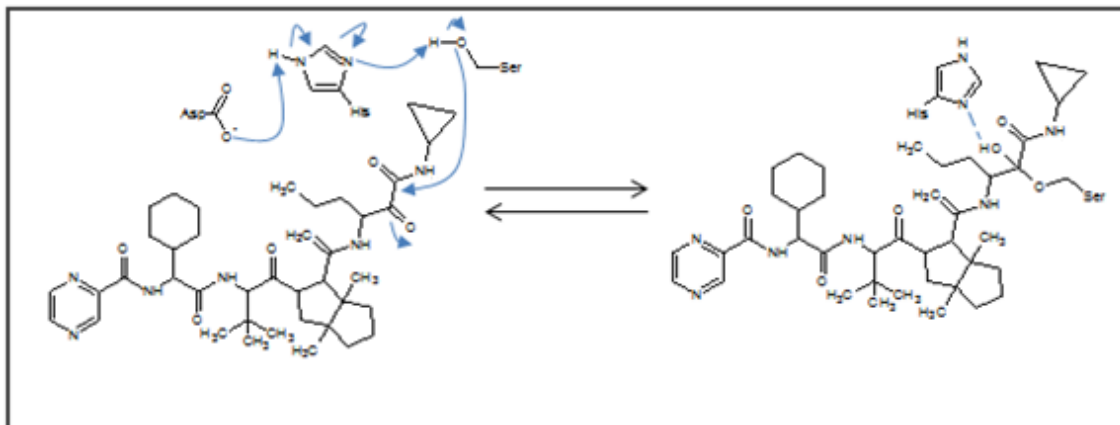


Figura 17: Mecanismo de acción los inhibidores de la proteasa NS3-4A.

En el año 2014, se empieza a comercializar Sofosbuvir que es un inhibidor nucleotídico de la polimerasa NS5B utilizado en combinación con otros fármacos activos frente al VHC. Se trata de un profármaco de estructura nucleotídica que tras su absorción es transformado en el hepatocito en su metabolito activo que se incorpora al ARN del virus actuando como terminador de cadena, impidiendo por tanto la replicación viral. Las moderadas tasas de eficacia y la gran cantidad de efectos secundarios de las terapias basadas en interferón, especialmente en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada y en los que han fracasado tratamientos previos, hace muy necesarios otros fármacos que sean mejor tolerados, más efectivos y que permitan combinaciones libres de interferón. Con sofosbuvir se alcanzan hasta tasas mayores del 90% en función del genotipo.

Genotipo*	Tratamiento	
	P-IFN + Ribavirina	P-IFN + Ribavirina + Sofosbuvir
GT 1	50%	90,5%
GT 2	P-IFN + Ribavirina	Sofosbuvir + Ribavirina
	77,6%	97,1%
GT3	55,7%	62,5%

Tabla 1: Comparación de la eficacia de diferentes tratamientos frente a la hepatitis C por genotipo.

*El VHC se divide en 7 genotipos con numerosos subtipos, siendo el genotipo 1 el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3. En España, el genotipo 4 es el tercero en frecuencia seguido del genotipo 2. El genotipo

del VHC, si bien no condiciona una evolución clínica diferente de la hepatitis C crónica (HCC), sí tiene un gran impacto en la respuesta al tratamiento (1).

El debate suscitado por la inclusión de sofosbuvir en el Sistema Nacional de Salud (SNS) debido principalmente a la presión de los colectivos de pacientes, y al impacto económico en los presupuestos del Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad ha sido muy controvertido. La duración del tratamiento y las reacciones adversas son muchos menores con sofosbuvir. Además se consigue mayor tasa de curación completa.^{10,11}:

Dato	Ribavirina (200mg/comprimido)	Sofosbuvir (400mg/comprimido)
Precio por envase (€)	89,76 y 348,43	14618,15
Precio por comprimido (€)	2,14(42 comp) y 2,07(162 comp)	522,08 (28 comp)
Posología y duración del tratamiento	Depende del peso: 800mg/24h (<65kg), 1000mg/24h (65-85kg), 1200mg/24h (86-105kg) 1400/24h (>106kg). De 6 meses a 1 año.	400mg/24h. De 12 a 24 semanas
Coste tratamiento (€)**	11766,3 a 13277,4 (<65kg) hasta 19052,75 a 21697,17 (>106kg)	43854,45 a 87708,90

*Tabla 2: Tabla comparativa entre ribavirina y sofosbuvir. **La estimación del coste de tratamiento esta calculado suponiendo un rendimiento del 100% en el uso de los medicamentos. Los tratamientos son: Ribavirina+ P-IFN 2b y Sofosbuvir (400mg/24h) + ribavirina (1.000mg/24h en <75 kg y 1.200mg/24 en >75kg) + P-IFN 2a, si bien estos costes pueden variar ya que dependen del peso del paciente, los niveles en sangre del virus y si el paciente presenta insuficiencia renal o hepática.*

- **INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA (COX).**

Los eicosanoides son un conjunto de sustancias de acciones fisiológicas diversas y todos ellos comparten la característica de ser sintetizados a partir de ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono que contienen varios enlaces dobles. Son mediadores celulares y son autacoides puesto que: No se almacenan en un lugar

especial, sino que se sintetizan en el lugar de acción, teniendo, por tanto, acciones muy localizadas y potentes. Su vida media de acción es de 30 segundos a 10 minutos sufriendo un metabolismo muy rápido en el propio órgano donde se produce la síntesis.

Los procesos fisiológicos en los que intervienen los eicosanoides más relevantes en esta revisión son la fiebre, el dolor, la inflamación y la agregación plaquetaria, si bien están relacionadas también en otros procesos como la protección de la mucosa gástrica, la degeneración ósea¹²...

En el hombre, el precursor de los eicosanoides es el ácido eicosa-5,8,11,14-tetraenoico o ácido araquidónico y forma parte de las membranas celulares. La liberación de este ácido se produce como respuesta a varios estímulos y consta de dos fases:

1. la primera es un proceso reversible por el que la membrana celular se desorganiza por un estímulo y
2. la segunda, en la que se hidrolizan los fosfolípidos por medio de lipasas.

El ácido araquidónico ya liberado puede ir a varios sistemas enzimáticos como son la vía de la lipooxigenasa de la que proceden los leucotrienos y la vía de la ciclooxigenasa, que da lugar a las prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina.

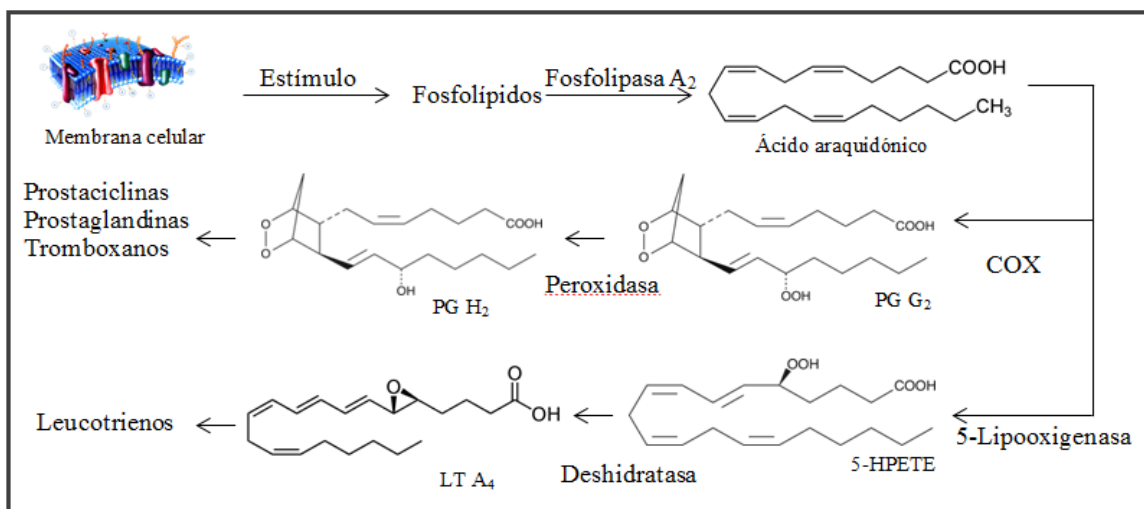


Figura 18: Vía de señalización de la COX y 5-lipooxigenasa.

La COX es una hemoproteína que contiene dos centros activos:

1. El primero con actividad ciclooxigenasa que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina G₂, y

2. el segundo con actividad peroxidasa donde se encuentra el grupo hemo que transforma el producto intermedio en PG H₂. El mecanismo por el que se produce es de tipo radicalario a la vez que intervienen dos moléculas de oxígeno.

DERIVADOS DE ARILPROPIÓNICOS

Son inhibidores no selectivos reversibles y competitivos. Los derivados arilpropiónicos tienen dos mecanismos de acción:

- Bloquean al canal hidrofóbico de la COX por interacción del carbonilo del ácido carboxílico con los restos de Arg-120 y Tyr-385, impidiendo el acceso del ácido araquidónico y bloqueando por tanto, la biosíntesis de las prostaglandinas implicadas en los procesos de inflamación, dolor y fiebre.
- Son además capaces de inhibir la propagación de radicales libres¹² al poder estabilizarlos en su estructura. Se cree que la inhibición de las especies radicalarias puede estar relacionado con la inhibición de la COX, puesto que su mecanismo de reacción es de tipo radicalario. Tienen un grupo carboxílico separado de un sistema aromático por un átomo de carbono. En el carbono entre el grupo ácido y el anillo aromático es donde se puede originar un radical estable que se estabiliza por resonancia gracias a la presencia del grupo cetona.

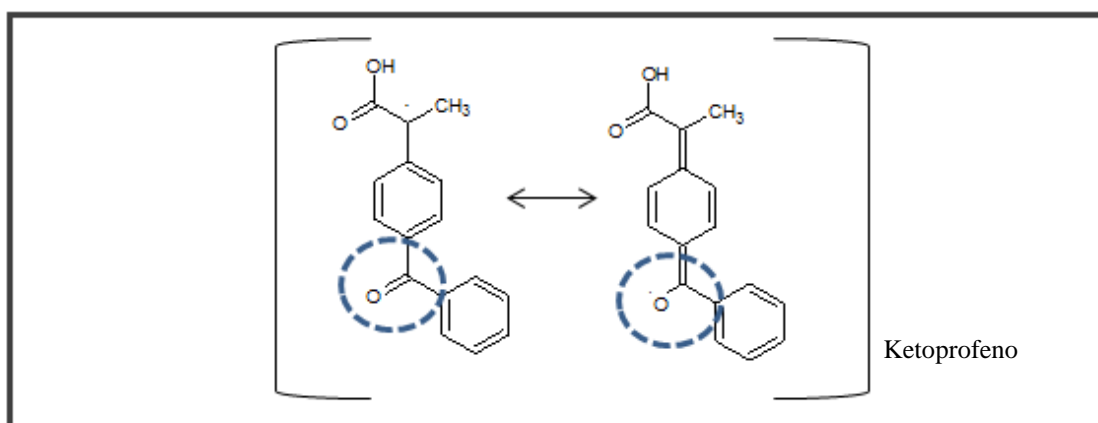


Figura 19: Los derivados arilpropiónicos estabilizan los radicales en su estructura, inhibiendo la propagación de radicales libres.

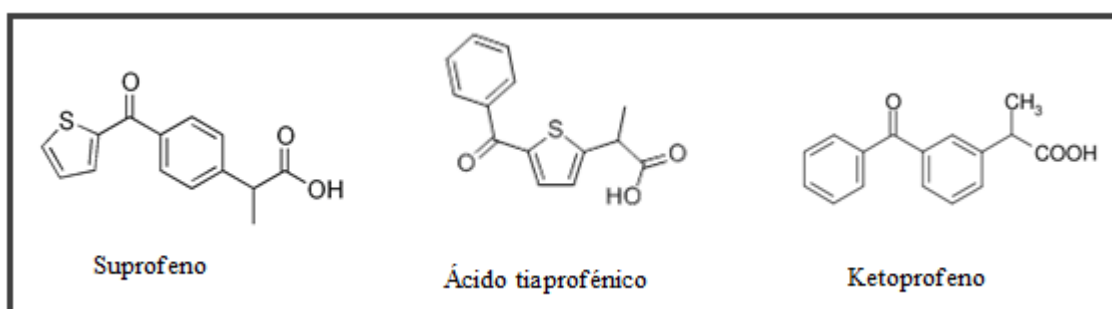


Figura 20: Otros ejemplos de arilpropiónicos.

- **FÁRMACOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS BACTERIANAS: MACRÓLIDOS.**

Los macrólidos son un grupo de antibióticos bacteriostáticos con estructura de lactona cíclica con anillos de catorce a dieciséis átomos que se unen a diferentes desoxiazúcares.

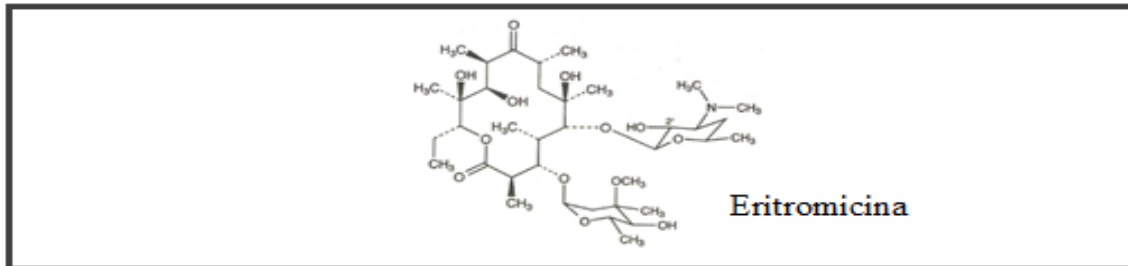


Figura 21: Estructura química de la eritromicina.

Este grupo de antibióticos se caracteriza por su escasa toxicidad y son una alternativa a los antibióticos β -lactámicos en numerosas infecciones al tener un espectro de actividad que comprende los cocos Gram (+) y Gram (-), los bacilos Gram (+) del género *Corynebacterium* y ciertos bacilos Gram (+) de crecimiento anaeróbico. Por tanto, es activa sobre *S. pneumoniae*, los estreptococos Beta-hemolíticos (*S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*), estafilococo y *Listeria*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.*, y *H. pylori*. Es también activa frente a *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*.

Su mecanismo de acción se debe a la inhibición de la síntesis proteica de las bacterias por unión reversible a la subunidad 50S⁹ del ribosoma bacteriano en el sitio A. Inhiben la translocación y también producen una disociación prematura del peptidil-ARNt del ribosoma. En esta revisión se recoge el hecho de que el grupo cetona que tiene en posición 9 la eritromicina (en concreto el grupo γ -hidroxicetona), se inactiva parcialmente en el medio ácido del estómago.

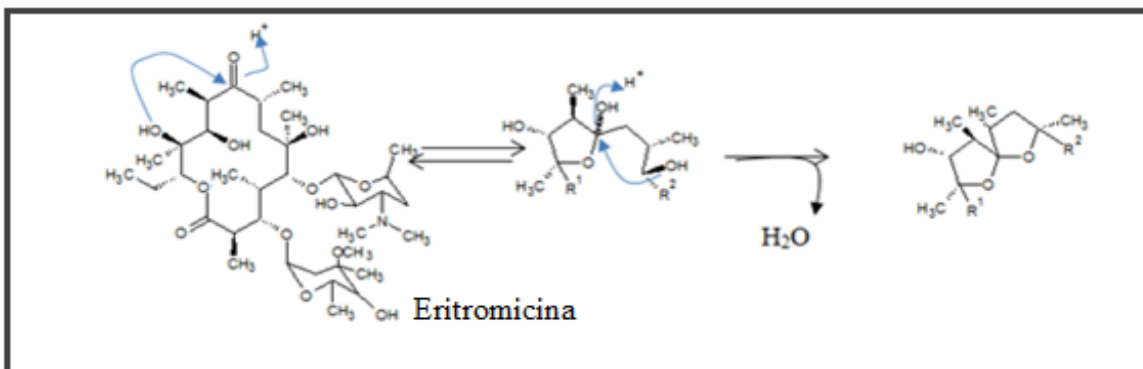


Figura 22: Inactivación de la eritromicina en medio ácido.

Se ha recogido para demostrar que este grupo funcional también es motivo de fallos por lo que hay que buscar alternativas y recursos tecnológicos como la eliminación de este fragmento (azitromicina) cubiertas gastroresistentes o profármacos (estolato de eritromicina).

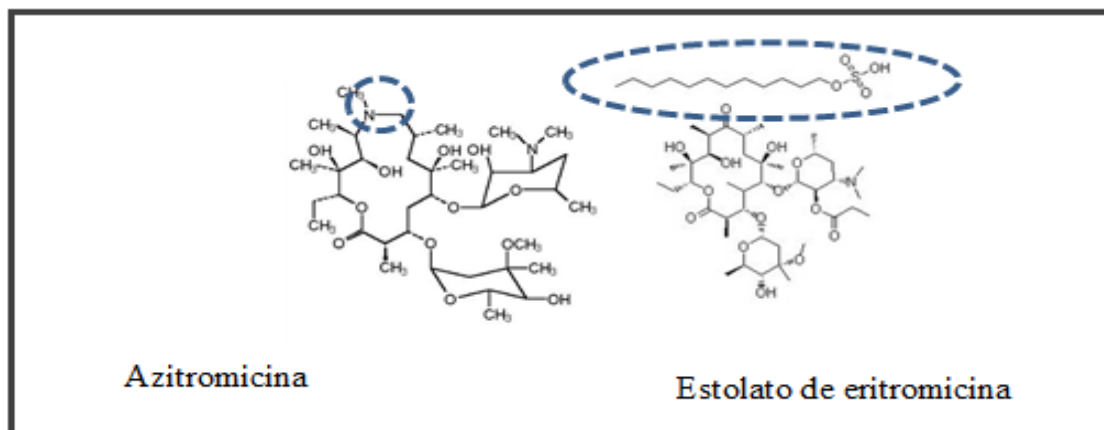


Figura 23: Alternativas a la eritromicina que no se degradan en medio ácido.

6. Conclusión.

La síntesis de numerosos fármacos se ve facilitada por la reactividad del grupo carbonilo de aldehídos y cetonas. Las nuevas estrategias de síntesis permiten obtener cetonas con diversos sustituyentes con muy buenos rendimientos y con enantioselectividad.

Las cetonas desempeñan una función principal en varios fármacos como la ribavirina, ketoprofeno mientras que exige el uso de recursos tecnológicos en los macrólidos debido a que se degradan por la presencia de este grupo.

Los aldehídos en azúcares permiten la obtención de productos con interés industrial en reacciones de reducción y oxidación de monosacáridos.

7. Bibliografía.

¹L.G. Wade. *Química Orgánica*. Volumen 2. Séptima edición. Editorial Pearson. 2012.

²David Klein. *Química Orgánica*. Cuarta edición. Buenos Aires. Editorial Panamericana. 2013.

³Pelayo Camps García, Santiago Vázquez Cruz y Carmen. *Química Farmacéutica*. Tomo 1. España. Segunda edición. Escolano Mirón. 2010.

⁴Genna, G. H. Posner. *Cyanocuprates Convert Carboxylic Acids Directly into Ketones* [Abstract]. *Org.Lett.* 2011 [citado 31-marzo-2016]. Volumen 1:, 5358-5361. Disponible en: <http://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit3/427.shtm>

⁵A. H. Cherney, N. T. Kadunce, S. E. Reisman. *Catalytic Asymmetric Reductive Acyl Cross-Coupling: Synthesis of Enantioenriched Acyclic α,α -Disubstituted Ketones* [Abstract]. *J. Am. Chem. Soc.* 2013 [citado 31-marzo-2016]. Volumen 135: 7442-7445. Disponible en: <http://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit4/026.shtm>

⁶Y. Shibata, K. Tanaka. *Rhodium-Catalyzed Highly Enantioselective Direct Intermolecular Hydroacylation of 1,1-Disubstituted Alkenes with Unfunctionalized Aldehydes* [Abstract]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009 [citado 31-marzo-2016]. Volumen 131:12552-12553. Disponible en: <http://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit2/653.shtm>

⁷M. Renz, A. Corma. *Ketonic Decarboxylation Catalysed by Weak Bases and Its Application to an Optically Pure Substrat* [Abstract]. *Eur. J. Org. Chem.* 2004 [citado 31-marzo-2016]. Volumen 1:2036-2039. Disponible en: <http://www.organic-chemistry.org/abstracts/literature/715.shtm>

⁸Organización Mundial de la Salud. *Día Mundial contra la Hepatitis* [Internet]. 2014 [citado en 25-abril-2016]. Disponible en: <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/es>

⁹Graham L. Patrick. *An introduction to medicinal chemistry*. Quinta edición. Oxford. Oxford University Press. 2013.

¹⁰Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de posicionamiento terapéutico PT-SOFOSBUVIR/V1/01112014* [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf>

¹¹Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de posicionamiento PT-BOC/TEL-MONOINF/V2/01112014* [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-criterios-VHC-monoinfectados.pdf>

¹²C. Avendaño. *Introducción a la Química Farmacéutica*. Segunda edición. Interamericana-McGraw-Hill. España. 2001.