

ALDEHIDOS Y CETONAS: REVISIÓN DE SU SÍNTESIS Y REACTIVIDAD

Ortega Cazorla, J. Ignacio; Email: josorteg@ucm.es

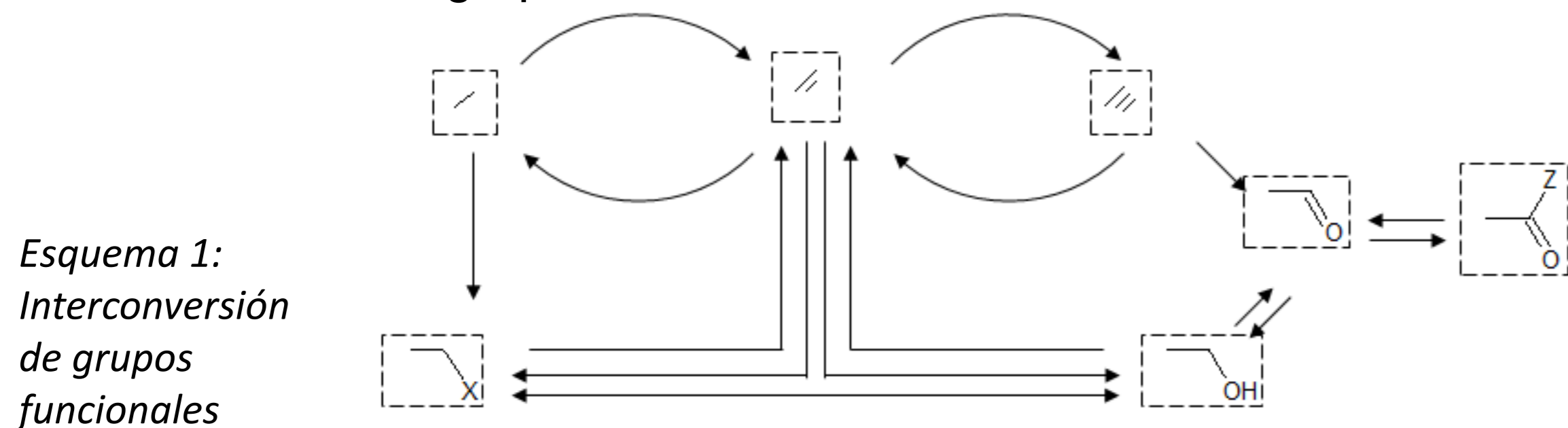


Introducción

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, con aplicaciones en industria, medicina y formando parte de la estructura de proteínas, glúcidos, hormonas...

Para la síntesis de compuestos hay que recordar: ¿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.



El carbono carbonílico tiene una hibridación sp^2 con una geometría trigonal plana. Su reactividad depende de efectos inductivos y de resonancia que, como resultado, hace que este átomo sea particularmente electrófilo y susceptible de un ataque de un nucleófilo.

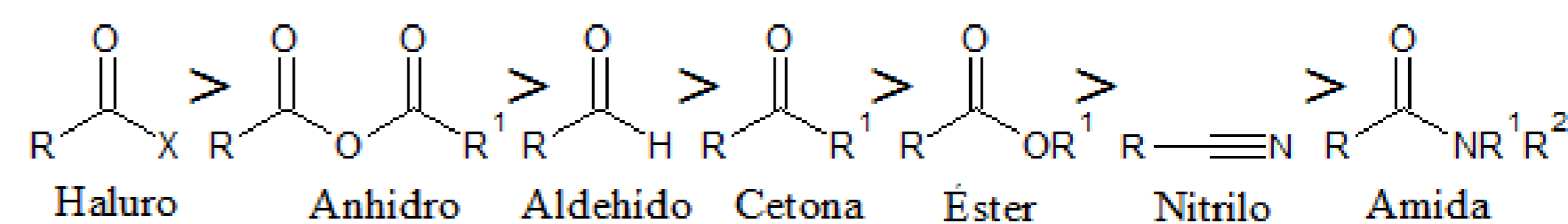


Figura 1: Orden de mayor a menor de electrofilia de grupos funcionales con carbonilo.

Objetivos

El objetivo principal de esta revisión es destacar el alcance de aldehídos y cetonas mediante:

- 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.

Material y métodos

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.

Resultados

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 la síntesis de varios fármacos hipnoanalégsicos, neurolépticos y antidiarreicos como por ejemplo: loperamida, pipamperona, remifentanilo y el fentanilo. A partir del compuesto inicial se obtienen numerosos fármacos en pocos pasos.

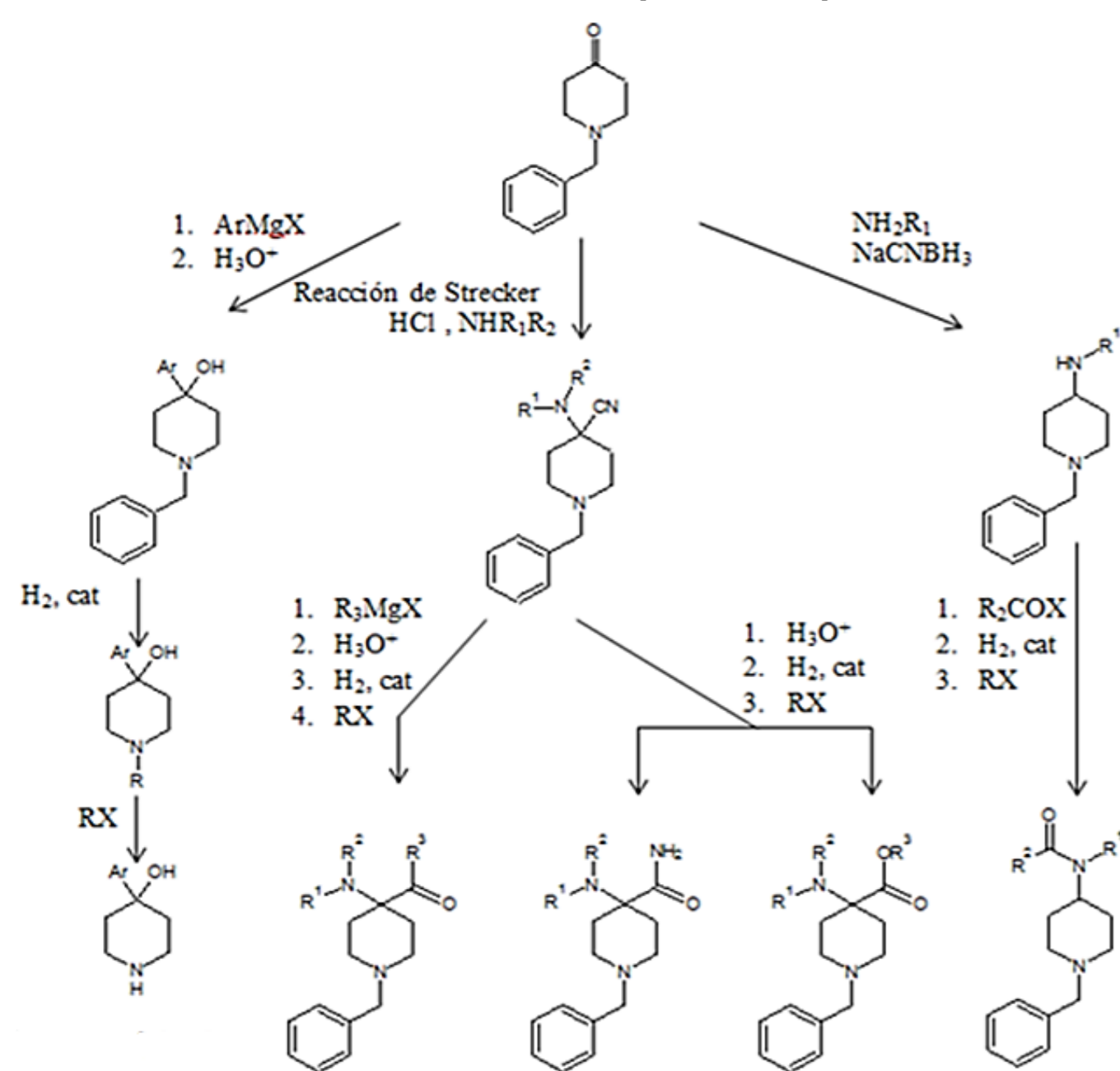


Figura 2: Síntesis de derivados de 1-bencil-4-piperidona.

SÍNTESIS INNOVADORAS Y SELECTIVAS DE ALDEHÍDOS Y CETONAS.

La unión de muchos fármacos a su diana es estereoselectiva entonces es de vital importancia poder sintetizar estas estructuras. Para ello, se han propuesto reacciones innovadoras con muy buenas características:

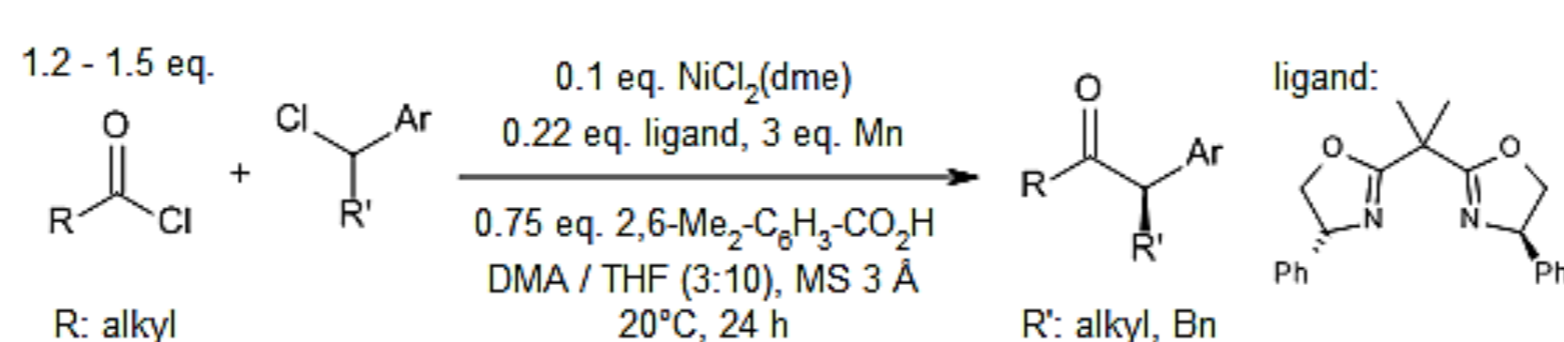


Figura 3: Síntesis de cetonas utilizando catalizador de Ni y cloruros de ácido.

REACTIVIDAD DE LOS GLÚCIDOS.

El sorbitol se utiliza por su poder humectante para mantener con un grado de humedad apropiado y por su poder edulcorante, comercializándose como E-420.

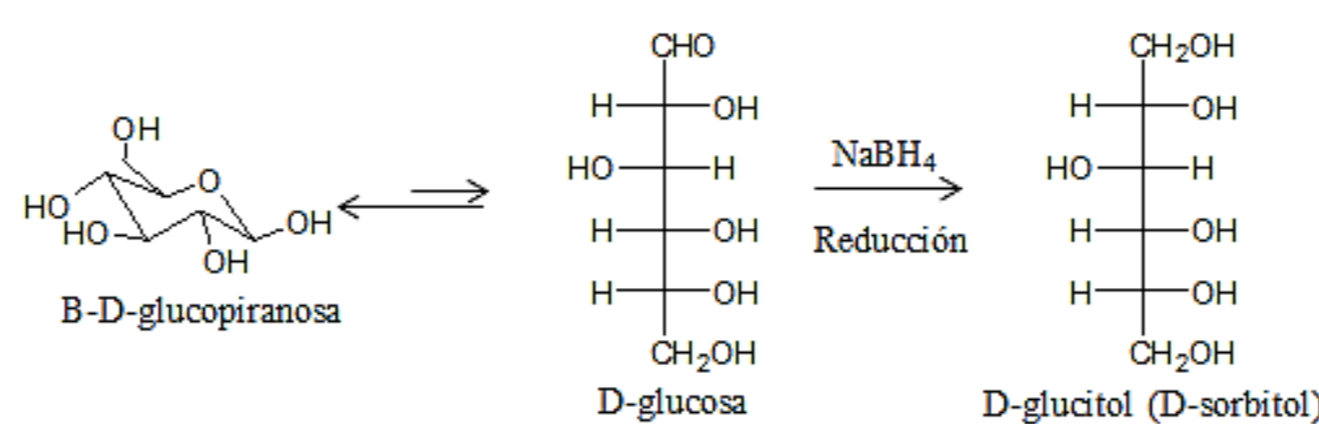


Figura 4: Reducción de D-glucosa a D-sorbitol.

INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA (COX).

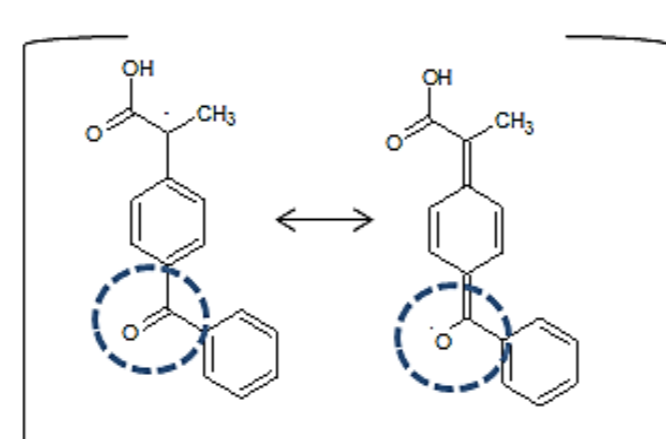


Figura 5: Ketoprofeno

La inhibición de especies radicalarias podría inhibir la COX al tener ésta un mecanismo de tipo radicalario.

FÁRMACOS ANTIVIRALES: HEPATITIS C.

Boceprevir y telaprevir son peptidomiméticos e inhiben a la proteasa NS3-4A que es una serin proteasa dependiente de una triada catalítica.

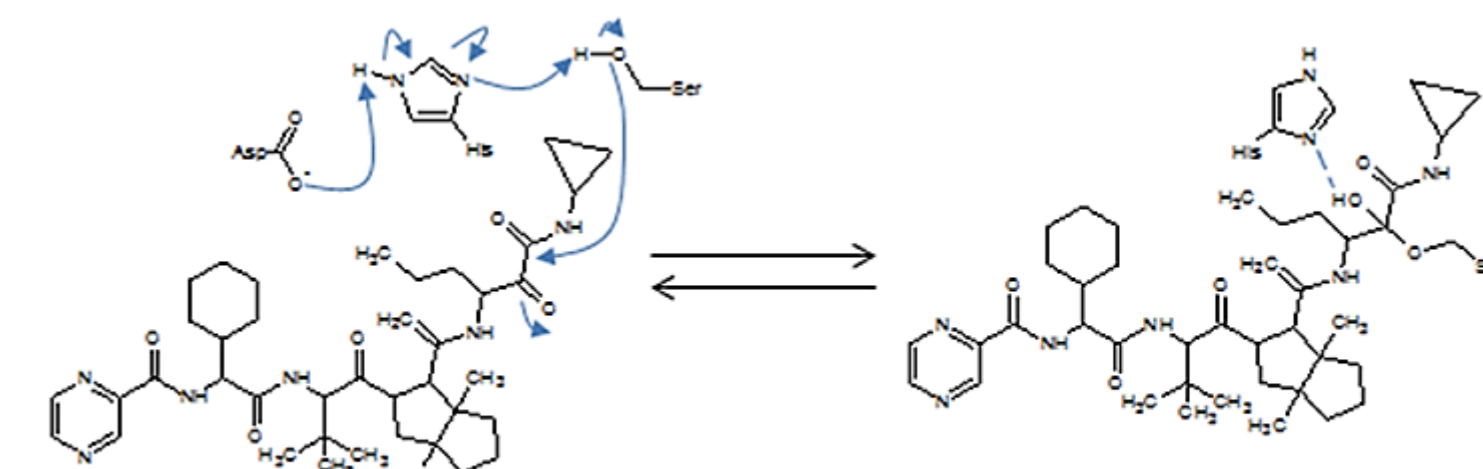


Figura 6: Mecanismo de acción los inhibidores de la proteasa.

DATO	RIBAVIRINA (200mg/comp)	BOCEPREVIR (200mg/comp)	SOFOSBUVIR (400mg/comp)
PRECIO ENVASE (€) (PVPiva)	89,76 (42)	3203,11 (336) No comercializado	14618,15 (28)
POSOLOGIA	Depende de peso. De 6 a 12 meses	2400mg/24. De 28 a 48 semanas	400 mg/24h. De 12 a 24 semanas
COSTE TRATAMIENTO (€)	11.766,3 hasta 21.6917	-	43854,45 a 87708,90
TASA CURACIÓN	Hasta 50%	Hasta 75%	Hasta 90%

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS BACTERIANAS: MACRÓLIDOS.

La eritromicina en el medio ácido del estómago se degrada por la presencia de la cetona. Se recurren a recursos tecnológicos (capsulas gastroresistentes) y modificaciones en la molécula (azitromicina) para evitarlo.

Conclusiones

- El grupo carbonilo de aldehídos y cetonas facilita la síntesis de varios fármacos neurolépticos, antidiarreicos e hipnoanalégsicos.
- Desempeñan una función positiva en la boceprevir, telaprevir y ketoprofeno pero negativa en la eritromicina.
- Nuevas estrategias de síntesis obtienen cetonas con diversos sustituyentes con buenos rendimientos y enantioselectivas.
- Los aldehídos en azúcares permiten la obtención de productos con interés industrial en reacciones de reducción y oxidación de monosacáridos.

Bibliografía

- David Klein. *Química Orgánica*. Cuarta edición. Buenos Aires. Editorial Panamericana. 2013.
- Pelayo Camps García, Santiago Vázquez Cruz y Carmen. *Química Farmacéutica. Tomo 1*. España. Segunda edición. Escolano Mirón. 2010.
- A. 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>
- Graham L. Patrick. *An introduction to medicinal chemistry*. Quinta edición. Oxford. Oxford University Press. 2013.
- Agencia 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>