

Capítulo 2.

Características químicas del ácido fólico y las pterinas

En las décadas del 50' y del 60' numerosos grupos de investigación se abocaron a la tarea de estudiar la química de los compuestos heterocíclicos. Uno de los científicos más destacados en este campo de la química orgánica fue Adrien Albert en cuyos trabajos está basado este capítulo.

2.1. Estructura química y nomenclatura de las pterinas y el ácido fólico

Las pteridinas son una familia de compuestos heterocíclicos que tienen en común un doble anillo de diez átomos, de los cuales cuatro de ellos son átomos de nitrógeno, por lo cual pueden definirse como tetra-azo-naftalenos. En la figura 2.1 puede observarse la estructura heterocíclica común a todas las pteridinas, denominada habitualmente doble anillo pteridínico, y la numeración que reciben sus átomos. La molécula denominada pteridina propiamente dicha, mostrada también en la figura 2.1, es la forma aromática y sin sustituyentes del doble anillo.

Las pteridinas se encuentran ampliamente distribuidas en los seres vivos. Estas “pteridinas naturales” pueden considerarse derivadas de dos moléculas: 2-amino-4-pteridinona, más conocida como pterina y 2,4-pteridindiona, llamada comúnmente lumazina. De esta manera, las pteridinas que poseen un grupo amino en la posición 2 y un oxígeno en la 4 son denominadas genéricamente pterinas y a esta estructura base se la conoce como doble anillo pterínico. Por otro lado, a las pteridinas con un oxígeno en la posición 2 y

otro en la posición 4 se las denomina genéricamente lumazinas. La estructura química de estos compuestos se muestra en la figura 2.2. Además, la mayor parte de las pterinas y lumazinas encontradas en los seres vivos presentan sustituyentes en la posición 6. También es habitual, como se verá en el capítulo siguiente, encontrar derivados en los cuales el doble anillo se encuentra parcialmente hidrogenado. En particular, son muy comunes los dihidro y tetrahidro derivados de las pterinas y las lumazinas.

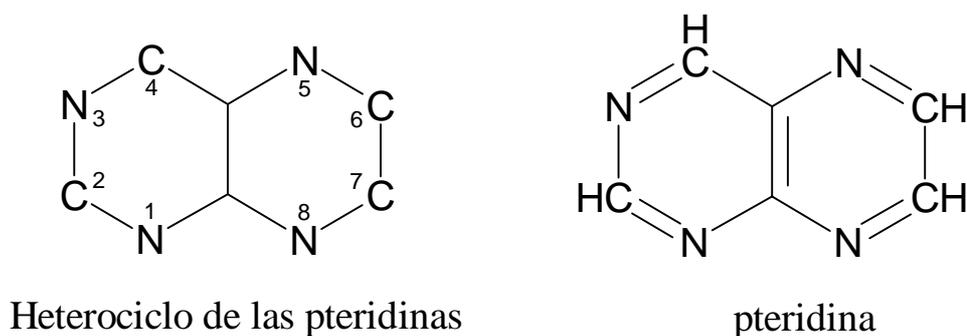


Figura 2.1. Estructura básica de las pteridinas.

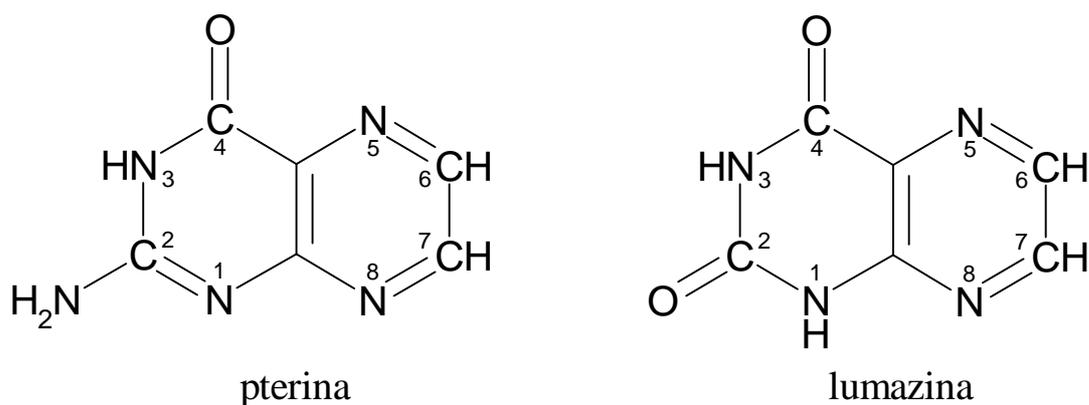


Figura 2.2. Estructura química de la pterina y la lumazina.

Según estas definiciones, el ácido fólico, cuya estructura química se muestra en la figura 2.3, puede considerarse una pterina. En efecto, este compuesto contiene un doble anillo pterínico con un sustituyente en la posición 6, el cual es mucho más grande que los que presentan el resto de las pterinas naturales. Por motivos estructurales y debido a la forma en la cual la molécula de ácido fólico se sintetiza *in vivo*, en este sustituyente pueden reconocerse dos porciones. Una de ellas es una molécula de ácido *p*-aminobenzoico, la otra es una molécula de ácido glutámico, un aminoácido natural. Estas dos porciones están unidas entre sí por una unión peptídica (función amida), en la cual la primera aporta el carboxilo y la segunda

la amina. El ácido *p*-aminobenzoico, por su parte, está ligado al doble anillo pterínico mediante un puente metilénico unido a su grupo amino.

Debido a este sustituyente, el ácido fólico y sus derivados presentan ciertas características fisicoquímicas que lo hacen diferenciarse del resto de las pterinas. Además, *in vivo*, participa en reacciones del metabolismo muy distintas a las de las demás pterinas. Posiblemente, a causa de estas diferencias, es más habitual que se haga referencia a las pterinas sin incluir al ácido fólico. Es decir, normalmente, el término “pterinas” abarca a todos los compuestos que contienen el doble anillo pterínico, menos al ácido fólico. Este será el sentido con el cual se empleará este término en este trabajo de tesis.

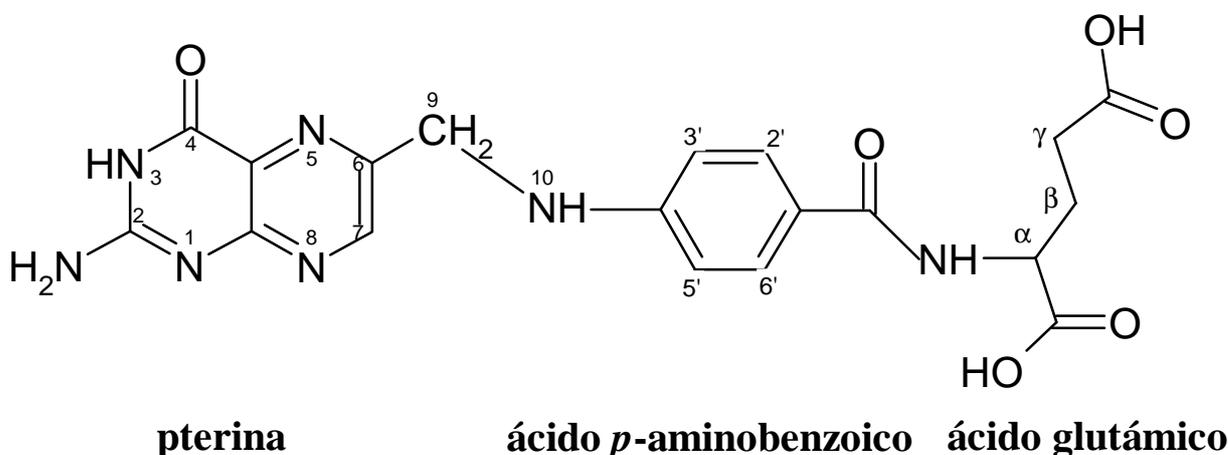


Figura 2.3. Estructura química del ácido fólico.

2.2. Relación entre estructura y propiedades de las pteridinas

Los compuestos heteroaromáticos nitrogenados pueden ser divididos en dos grandes grupos: los que contienen un sistema deficiente en electrones π y los que contienen un sistema con exceso de electrones π . Un ejemplo típico del primer grupo es la piridina, en la cual, el átomo de nitrógeno presente en el anillo atrae hacia sí electrones del sistema de orbitales π . Por otro lado, un ejemplo típico del segundo grupo es el pirrol, en el cual el átomo de nitrógeno cede electrones al sistema π . Las mismas consideraciones pueden hacerse para compuestos heteroaromáticos de dos anillos (o doble anillo). Entre los pertenecientes al primer grupo se encuentran la quinolina y la isoquinolina. La pteridina, como puede desprenderse de un rápido análisis de su estructura química, también pertenece a este grupo.

El indol, por su parte, es un integrante del segundo grupo. En la figura 2.4 se muestran las estructuras de todos estos compuestos y se detallan las densidades electrónicas de los átomos de los diferentes anillos (Albert, 1968), con lo cual puede apreciarse el efecto contrario que produce el nitrógeno en ambos grupos de compuestos.

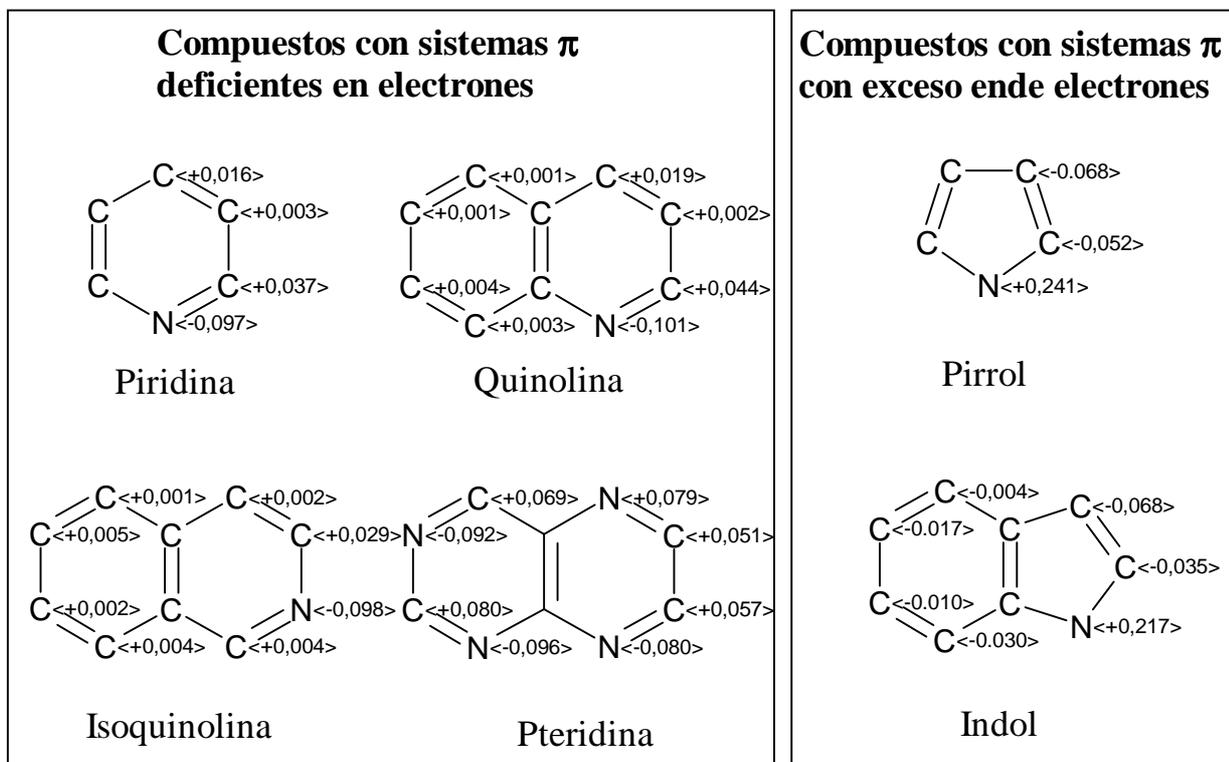


Figura 2.4. Ejemplos de compuestos heteroaromáticos nitrogenados y densidades electrónicas asociadas a cada átomo calculadas con el método VESCF (Brown y Coller, 1967).

La particular distribución electrónica le confiere a los compuestos heteroaromáticos deficientes en electrones π ciertas propiedades químicas especiales. Por ejemplo, a causa de las bajas densidades electrónicas de los átomos de carbono, estos compuestos son más susceptibles a las sustituciones por agentes nucleofílicos y menos susceptibles a las sustituciones por agentes electrofílicos, que sus análogos homoaromáticos. Por otro lado, debido a que la gran estabilidad de los compuestos aromáticos proviene de los electrones π , los compuestos heteroaromáticos deficientes en ellos son menos estables que sus análogos homoaromáticos. Por ejemplo, la piridina es menos estable que el benceno. Este efecto se ve reflejado en los valores de las energías de resonancia (Tjebbes, 1962; Klages, 1949). A continuación se expondrán brevemente otras propiedades químicas particulares de este grupo de compuestos.

2.2.1. Solubilidad.

El par de electrones libres de los átomos de nitrógeno de los compuestos heteroaromáticos deficientes en electrones π forma puentes de hidrógeno con las moléculas de agua. A causa de esta propiedad, estos compuestos son mucho más solubles en este solvente que los correspondientes compuestos hidrocarbonados. En efecto, mientras el benceno tiene una solubilidad en agua extremadamente baja, la piridina es completamente miscible.

La incorporación al anillo de estos heterociclos de sustituyentes que poseen átomos de hidrógeno capaces de formar puentes de hidrógeno provoca un significativo descenso en la solubilidad. Este efecto es completamente contrario a lo observado para la mayor parte de las sustancias aromáticas o alifáticas. De esta manera, mientras la incorporación de un grupo hidroxilo o amino aumenta la solubilidad de los compuestos hidrocarbonados, disminuye la de los heterociclos deficientes en electrones π . La explicación más aceptada para este fenómeno es que los puentes de hidrógeno intermoleculares desde los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilos o desde los átomos de nitrógeno de los grupos amino hacia los nitrógenos del anillo son muy fuertes. Esto provoca la unión de las moléculas entre sí y evita la formación de puentes de hidrógeno con el agua.

Este efecto es muy marcado para los derivados pteridínicos, para los cuales la presencia de un solo grupo hidroxilo en su estructura provoca un descenso en la solubilidad en agua de más de un orden de magnitud. En la tabla 2.1 puede apreciarse la influencia del número y posición de sustituyentes hidroxilos sobre la solubilidad.

COMPUESTO	20°C (1 parte en)	100°C (1 parte en)	COMPUESTO	20°C (1 parte en)	100°C (1 parte en)
Pteridina	7	1	4,6-dihidroxi-	5000	300
2-hidroxi-	600	50	6,7-dihidroxi-	3000	290
4-hidroxi-	200	29	2,4,7-trihidroxi-	12.000	1.400
7-hidroxi-	900	76	4,6,7-trihidroxi-	27.000	7.000
2,4-dihidroxi-	800	120	2,4,6,7-tetrahidroxi-	58.000	---

Tabla 2.1. Solubilidad de distintos derivados pteridínicos. Los valores están expresados en partes en peso del correspondiente compuesto en partes de H₂O.

2.2.2. Basicidad.

Los átomos de nitrógeno de los compuestos heterocíclicos deficientes en electrones π le confieren a estas moléculas un carácter básico mucho más débil que el de las aminas alifáticas, tanto cíclicas como acíclicas. Por ejemplo, como puede observarse en la tabla 2.2, la piridina es una base mucho más débil que la piperidina, mostrada en la figura 2.5, la metilamina o la etilamina. Esta diferencia se debe a la participación de dos electrones del átomo de nitrógeno en el sistema de orbitales π . Por consiguiente, el par de electrones libres ocupa un orbital híbrido sp^2 . Este mayor carácter s de este orbital conduce a una menor fuerza básica comparada con la de átomos en los cuales el par de electrones libres ocupa un orbital sp^3 .

Como muestra la tabla 2.2, los compuestos con dos átomos de nitrógeno en un mismo anillo son bases aún más débiles. La pirimidina y la pirazina, cuya estructura puede apreciarse en la figura 2.5, son claros ejemplos de esto. La quinoxalina, también mostrada en la figura 2.5, es un compuesto con dos anillos fusionados que contiene dos átomos de nitrógeno en uno de ellos. Esta sustancia es una base extremadamente débil. Reportes de la basicidad de derivados pteridínicos muestran que, como es de esperar teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, estos compuestos son también bases extremadamente débiles (Albert, 1953). Los pKa correspondientes se muestran en la tabla 2.2.

COMPUESTO	pKa	COMPUESTO	pKa
Piperidina	11,1	Pirazina	0,7
Metilamina	10,6	Quinoxalina	0,6
Etilamina	10,7	Quinolina	4,9
Piridina	5,5	Isoquinolina	5,4
Pirimidina	1,3		

Tabla 2.2. Basicidad de compuestos nitrogenados en agua a 20-25 °C. Ka es la constante de disociación del catión (ácido conjugado de la base). Cuanto mayor es pKa más básico es el compuesto.

2.2.3. Espectro de absorción.

En general, el reemplazo de $-CH=$ por $-N=$ en un anillo aromático cambia muy poco el espectro ultravioleta. Sin embargo, normalmente, se pierde algo de la estructura fina de las

bandas de absorción. Otro efecto que se observa habitualmente es un aumento en el coeficiente de extinción molar en el borde del espectro. Por otro lado, la transformación de los compuestos heterocíclicos deficientes en electrones π a sus correspondientes formas catiónicas no conduce a cambios espectrales importantes.

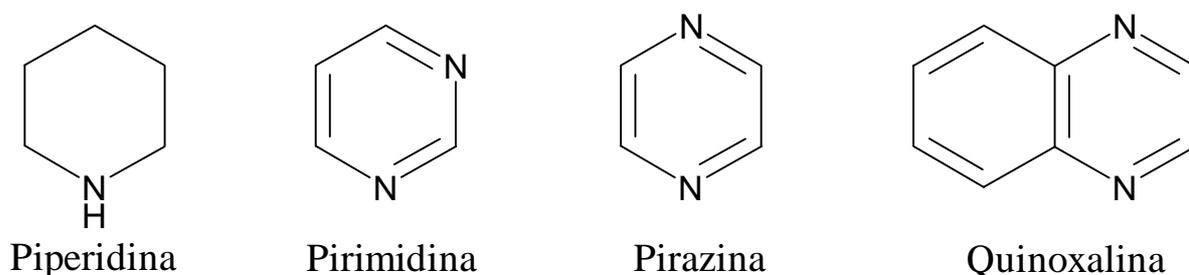


Figura 2.5. Estructura química de compuestos mencionados en la sección 2.2.2.

2.2.4. Hidratación covalente.

Los compuestos heteroaromáticos con una alta proporción de átomos de nitrógeno, es decir, los más deficientes en electrones π , pueden sufrir hidratación covalente. Este fenómeno, que fue observado por primera vez en 1952 (Albert et al., 1952) e interpretado unos años más tarde (Albert, 1955; Brown y Mason, 1956), consiste en la adición de una molécula de agua a un doble enlace. Uno de los dos átomos del mismo debe ser un átomo de carbono y, en él se adiciona un grupo hidroxilo.

La 6-pteridinona es el compuesto pteridínico en el cual, por primera vez, se detectó este tipo de reacción. En la figura 2.6 puede observarse el equilibrio que se establece en agua entre las formas anhidra e hidratada. Cuando se titula este compuesto en agua con una base y rápidamente se vuela a titular con un ácido se observa histéresis, pudiéndose determinar dos pKa distintos correspondientes a cada una de las dos formas.

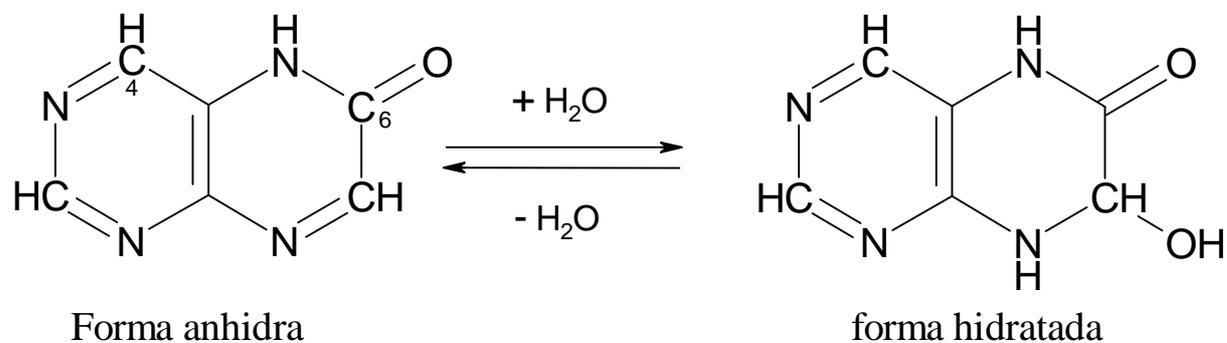


Figura 2.6. Forma neutra de la 6-pteridinona en agua. Equilibrio entre la forma anhidra y la forma hidratada.

La molécula de pteridina no sustituida también sufre hidratación covalente. La forma neutra se hidrata un 22% (Perrin, 1962; Inoue y Perrin, 1963, a). Como puede observarse en la figura 2.7, el grupo hidroxilo se une al carbono 4. El catión, por su parte, se encuentra casi completamente hidratado. Se observó que, en este caso, ocurre primero el ataque de una molécula de agua al enlace entre los carbonos 3 y 4 (figura 2.7). Sin embargo, con el tiempo ocurre una transformación al correspondiente análogo 5,6,7,8-dihidratado (Albert et al., 1966). También fue detectado un anión hidratado (Albert et al, 1956) (figura 2.7).

Además, se detectaron reacciones de hidratación covalente en otros derivados. La 2-pteridinona, por ejemplo, se hidrata en el enlace 3,4 y sólo la especie neutra sufre esta reacción (Albert y Howell, 1962; Inoue y Perrin, 1963, b). La 2-aminopteridina, por su parte, aunque también se hidrata en el mismo enlace, sólo lo hace en su forma catiónica (Albert et al, 1962). Por último, la 2,6-pteridindiona se hidrata en el enlace 3,4 y luego se isomeriza al análogo hidratado en el enlace 7,8, el cual es termodinámicamente más estable (Albert et al., 1963).

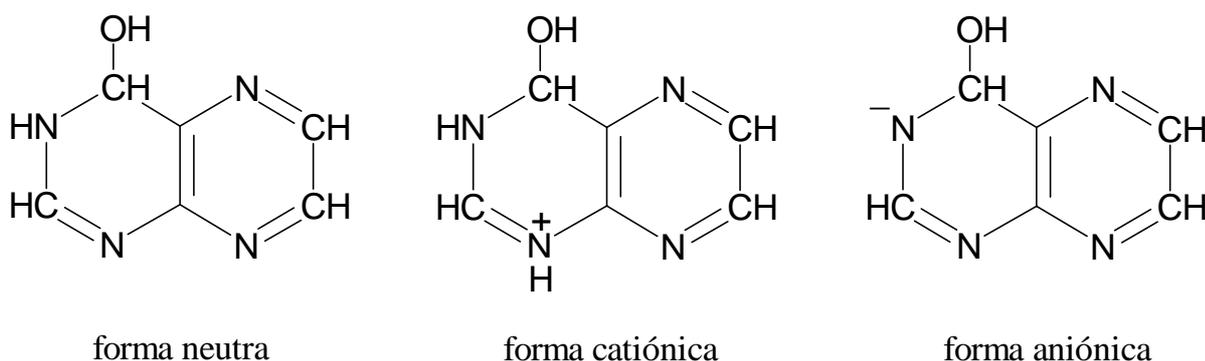


Figura 2.7. Especies hidratadas de la pteridina.

La hidratación covalente está presente sólo en algunos derivados pteridínicos. Más aún, aquellos compuestos que sufren esta reacción lo hacen en distinta proporción dependiendo de la forma ácido-base presente en solución. Los estudios realizados sobre este tema con pteridinas y con otras familias de compuestos heteroaromáticos han permitido explicar esta disparidad de comportamiento.

En primer lugar, puede mencionarse que la presencia de dos átomos de nitrógeno en un mismo anillo, especialmente si ellos están ubicados entre sí en posición 1,3, provoca un empobrecimiento tan importante del sistema de electrones π que la estabilización aromática prácticamente no está presente. Esta situación se agudiza cuando existe, unido al mismo anillo

algún sustituyente electrofílico tal como el grupo nitro o átomos de oxígeno (ceto). El resultado de configuraciones como estas es la existencia de dobles enlaces aislados y fuertemente polarizados que pueden ser atacados fácilmente por agentes nucleofílicos. En efecto, tales sustancias pueden reaccionar en el doble enlace 3,4 de la 2-pteridinona (Albert y Howell, 1962) o en el doble enlace 7,8 de la 6-pteridinona (Albert y Reich, 1961).

Sin embargo, el agua es un agente nucleofílico muy débil; por lo cual, para que exista una hidratación covalente significativa, además de las condiciones mencionadas en el párrafo anterior, el producto debe ser estabilizado por resonancia. Existen varios tipos de resonancia capaces de lograr esto (Albert, 1968), las cuales se detallan brevemente a continuación. Además, en la figura 2.8 se muestran ejemplos típicos.

a) Tipo amidina. Estabiliza formas hidratadas catiónicas y aniónicas en las cuales la carga es compartida por dos átomos de nitrógeno del anillo ubicados en posición 1,3. Este tipo de resonancia aparece, por ejemplo, en el catión de la pteridina.

b) Tipo guanidina. Está presente en compuestos que contienen un grupo amino unido a un átomo de carbono vecino a un nitrógeno del anillo. Es muy parecida a la anterior, estabilizando las formas hidratadas catiónicas y aniónicas. Como ejemplo típico puede mencionarse la 2-aminopteridina.

c) Tipo urea. Estabiliza la forma neutra. Se produce cuando un grupo ceto se ubica entre dos nitrógenos del anillo. La 2-pteridinona presenta este tipo de resonancia.

d) Tipo 4-aminopiridina. Es, en realidad, otra variante de la resonancia tipo amidina. Estabiliza principalmente formas catiónicas, en las cuales la carga es compartida también por dos átomos de nitrógeno del anillo, pero que no están en posición 1,3. La forma catiónica hidratada de la 6-pteridinona es estabilizada de esta manera.

Las pterinas (2-amino-4-pteridinonas) presentan una estructura tal que imposibilita el proceso de hidratación covalente. El anillo donde los átomos de nitrógeno están en posición 1,3 (anillo pirimidínico) no puede ser atacado por las moléculas de agua porque los dos átomos de carbono que podrían ligar el grupo hidroxilo se encuentran ocupados con sustituyentes. Por su parte, el anillo con nitrógenos en posición 1,4 posee sólo un átomo de carbono capaz de participar en el proceso de hidratación, el C-7; ya que el C-6 se encuentra unido a una cadena lateral. Es decir, que la única posibilidad de ataque nucleofílico es a través del enlace 7,8. Sin embargo, la forma neutra de la molécula hidratada no podría ser estabilizada por resonancia tipo urea. Solamente podría estabilizarse la forma catiónica

mediante una resonancia tipo aminopiridina. No existen en literatura trabajos que reporten este tipo de reacciones en derivados pterínicos.

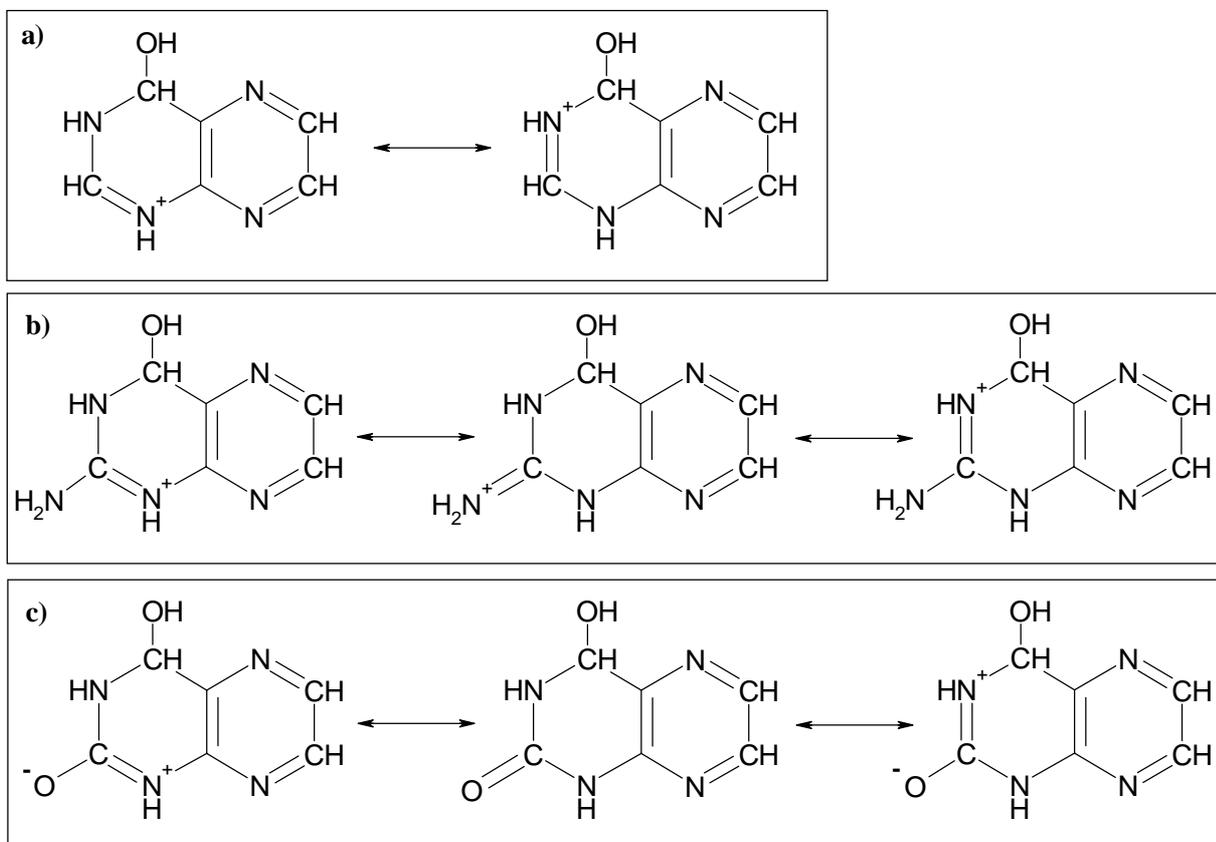


Figura 2.8. Ejemplos de especies hidratadas estabilizadas por resonancia. a) Resonancia tipo amidina en el catión de la pteridina. b) Resonancia tipo guanidina en el catión de la 2-aminopteridina. c) Resonancia tipo urea en la forma neutra de la 2-pteridinona.

A pesar de todas las consideraciones expuestas hasta aquí, se tuvieron en cuenta ciertos criterios antes de decidir descartar la hidratación covalente en los compuestos involucrados en el presente trabajo de tesis. Por ejemplo, la ausencia de histéresis en la titulación sugiere la ausencia de hidratación. Sin embargo, esto sólo no alcanza como evidencia para asegurarlo, debido a que la misma, en algunos casos, puede ser tan rápida que no logra detectarse. Por otro lado, la ausencia de anomalías espectrales y anomalías en los valores de las constantes de ionización dentro de una serie de compuestos relacionados, sugiere fuertemente la ausencia de hidratación significativa. Ninguno de estos factores fue detectado con las sustancias analizadas.

2.3. Amino-derivados.

En esta sección se expondrán brevemente ciertas características de compuestos heteroaromáticos que presentan un grupo amino ($-\text{NH}_2$) unido a un átomo de carbono del anillo. Asimismo todos los resultados que se comentarán corresponden a experimentos realizados en solución acuosa.

En los α - y γ -aminoderivados (grupo amino y nitrógeno anular en posición *orto* y *para*, respectivamente), que es la configuración de las pterinas, existen dos posibles tautómeros: el amino-tautómero y el imino-tautómero, ambos mostrados en la figura 2.9, para la 2-aminopiridina. Se realizaron estudios espectrales sobre soluciones de diversos amino-derivados y de los correspondientes N-metil-derivados de ambas formas tautoméricas, los cuales tiene bloqueado el equilibrio tautomérico presentando sólo uno de los dos posibles tautómeros. Los resultados encontrados para 2- y 4-aminopiridina (Andreson y Seeger, 1949), 2- y 4-aminopirimidina (Brown et al., 1955b) y para algunas aminopteridinas (Albert, 1952) muestran que el amino-tautómero es la estructura predominante en este grupo de derivados. Estudios de espectroscopía infrarroja realizados sobre distintos compuestos heteroaromáticos en soluciones no acuosas y sobre muestras sólidas aportaron evidencia adicional a favor de esta hipótesis. Entre otros, fueron estudiados mediante esta técnica, los 2- y 4-amino-derivados de la piridina y la quinolina (Goulden, 1952; Angyal y Werner, 1952), la 9-aminoacridina (Short, 1952) y 2- y 4-aminopirimidina (Brown et al., 1955). Por último, un método que se basa en la comparación de las constantes de ionización de la sustancia problema y del correspondiente derivado que contiene el nitrógeno anular metilado permitió establecer la relación entre ambos tautómeros (amino:imino). Mediante este método se obtuvieron dichas relaciones para: 4-aminopiridina (2.000:1), 4-aminoquinolina (2.000:1) y aminopirimidina (200.000:1) (Angyal y Angyal, 1952); 9-aminoacridina (10:1) (Mason, 1959) y 6-aminofenantridina (600:1) (Reese, 1958). A pesar de no haber sido hallados en literatura trabajos de este tipo realizados con derivados pterínicos, teniendo en cuenta la evidencia presentada puede inferirse que en las pterinas también predominan los correspondientes amino-tautómeros.

La determinación del momento dipolar y el análisis de las constantes de ionización de isómeros de posición demostraron que el amino tautómero presenta dos estructuras resonantes. En la figura 2.10 pueden apreciarse dichas estructuras resonantes, tanto para la

forma neutra como para la catiónica de la 2-aminopiridina.

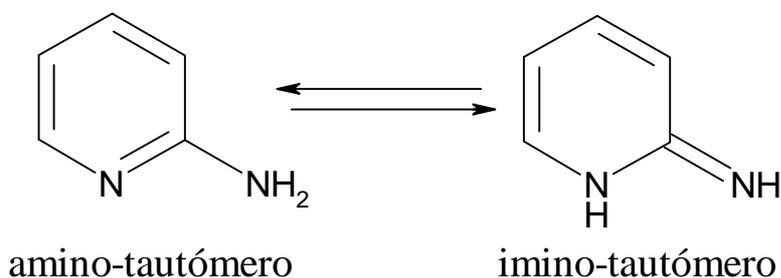


Figura 2.9. Tautómeros de la 2-aminopiridina.

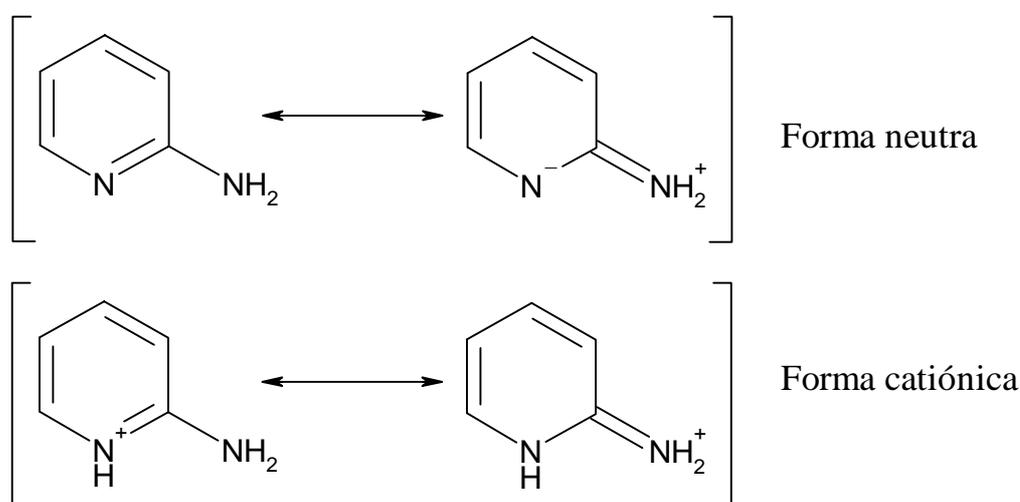


Figura 2.10. Estructuras resonantes de las formas neutra y catiónica de la 2-aminopiridina.

El grupo amino es casi invariablemente menos básico que los átomos de nitrógeno de los anillos. Por ejemplo, la 3-aminopiridina posee un primer pKa de 6,0 que corresponde al nitrógeno anular, y otro de -1,5 perteneciente al grupo amino. La magnitud de la repulsión coulombica generada entre ambos grupos cargados positivamente, naturalmente, decrece con la distancia; por lo cual, la diferencia entre los valores de ambos pKa (el del grupo amino y el del nitrógeno anular) es mucho menor en un compuesto como la 6-aminoquinolina.

El grupo amino aporta electrones al sistema π , lo que genera un aumento en la basicidad de los nitrógenos anulares. Este incremento, que usualmente no supera una unidad de pKa, depende mucho de la posición de ambos átomos de nitrógeno. Ciertas disposiciones, como la presente en los γ -amino-derivados (grupo amino y nitrógeno anular en posición *para*), permiten una mayor estabilización por resonancia en el catión que en la forma neutra.

En estos casos, el aumento de la basicidad es muy importante. Por ejemplo, la 4-aminopiridina posee un pKa que es cuatro unidades superior al de la piridina (pKa = 5,5).

En los α -aminoderivados este efecto es menos marcado. Así, la 2-aminopiridina presenta un pKa de sólo 6,9. La menor separación de las cargas en la forma neutra aumenta la estabilización por resonancia respecto a la forma catiónica y, debido a eso, el aumento de la fuerza básica es menor que para los 4-aminoderivados.

2.4. Hidroxi-derivados.

Cuando un grupo hidroxilo (-OH) es insertado en un núcleo heteroaromático deficiente en electrones π , la sustancia resultante puede tener propiedades de fenol, de zwitterión o de amida cíclica. Esto depende principalmente de la posición que ocupe el grupo hidroxilo en el anillo respecto al átomo de nitrógeno anular. En esta sección se hará referencia sólo a los α y γ -hidroxi-derivados, ya que en esta categoría están incluidas las pterinas. Además todos los resultados que se presentarán corresponden a estudios realizados en medio acuoso.

Los productos de hidrólisis de compuestos tales como 2- y 4- metoxi-, cloro-, acetoxi- y amino-piridina, descubiertos en 1883, fueron llamados inicialmente 2- y 4-hidroxipiridina. Sin embargo, actualmente se sabe que la estructura real de estos compuestos corresponde a su amida-tautómero. Debido a esto son llamados, más correctamente, 2- y 4-piridinona. Ambos tautómeros pueden apreciarse en la figura 2.11. Es por ello que para la pterina es más aceptado el nombre de 2-amino-4-pteridinona que el de 2-amino-4-hidroxipteridina; no obstante ambas nomenclaturas pueden encontrarse en literatura.

Dicha preponderancia del amida-tautómero respecto al hidroxilo-tautómero pudo ser demostrada para muchos compuestos mediante el ya mencionado método del análisis de las constantes de ionización (Albert y Phillips, 1956; Brown et al., 1955a; Albert y Brown, 1954; Barlin, 1965). En este tema existe, incluso, un trabajo realizado con derivados pteridínicos en el cual se informa que este grupo de heterociclos existen principalmete en su forma amida (Albert, 1952). Estudios realizados sobre los espectros de absorción ultravioleta de hidroxi-derivados y sus correspondientes N-metil-derivados aportaron evidencia adicional sobre la preponderancia del amida-tautómero (Ley y Specker, 1939; Specker y Gawrosch, 1942; Tucker e Irvin, 1951; Acheson et al., 1954; Brown et al., 1955a; Marshall y Walker, 1951;

Hearn et al., 1951). Por último, diversos estudios de espectroscopía infrarroja arrojaron el mismo tipo de resultados (Witkop et al., 1951; Mason, 1955; Brown et al., 1955a; Mason, 1957; Albert y Spinner, 1960).

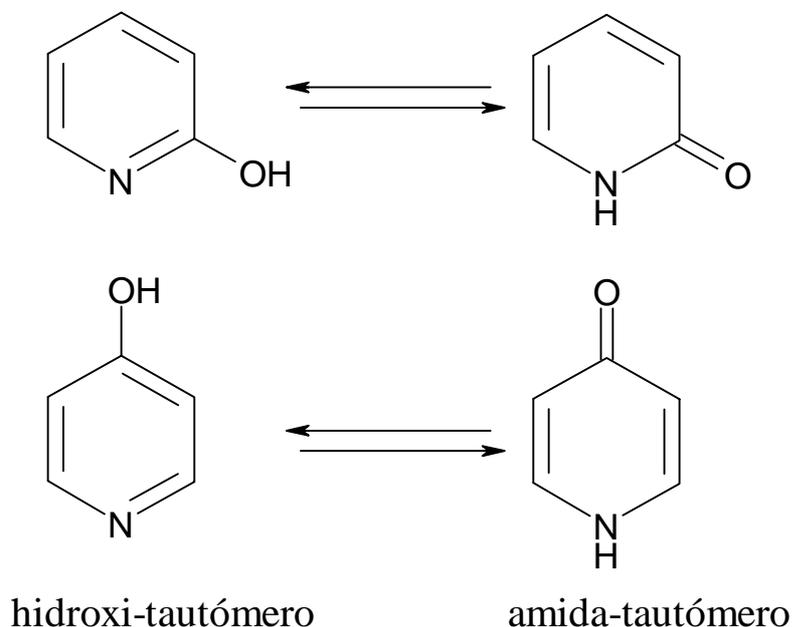


Figura 2.11. Tautómeros de la 2-piridinona y 4-piridinona.

Las pterinas poseen el grupo hidroxilo en un anillo con dos átomos de nitrógeno. Para uno de ellos el sustituyente está en posición α y para el otro en posición γ . Por lo tanto, existen dos posibles amida-tautómeros que se muestran en la figura 2.12. Estudios realizados sobre compuestos con estructuras análogas, tal como 4-hidroxipirimidina (Brown et al., 1955a) y 4-hidroxiquinazolina (Albert y Barlin, 1962), muestran que el tautómero preponderante es el que posee el átomo de hidrógeno en el nitrógeno más cercano al oxígeno.

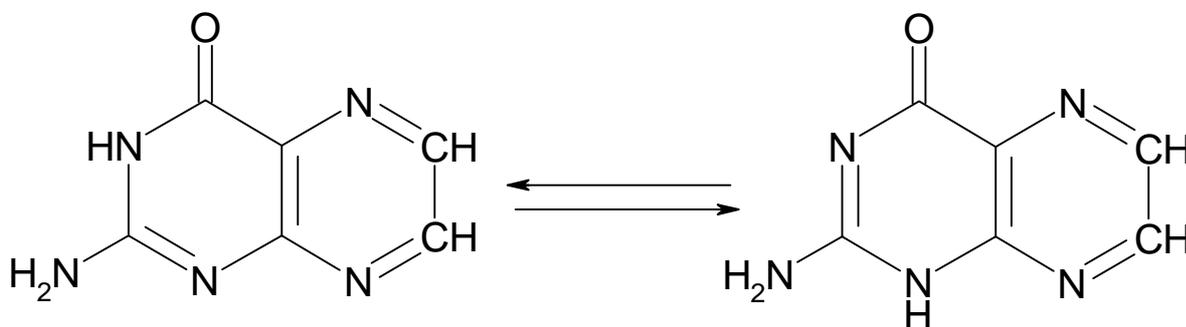


Figura 2.12. Posible amida-tautómeros de la pterina.

Diversos trabajos realizados sobre varios compuestos heterocíclicos mostraron que, en

realidad, el tautómero predominante no presenta una estructura de amida pura. Por el contrario, puede interpretarse como una contribución de dos híbridos de resonancia. Uno de ellos es la amida y el otro es el correspondiente zwitterión (Arndt, 1930; Elvidge y Jackman, 1961; Albert y Spinner, 1960; Penfold, 1953). Estos estudios revelan, además, que la estructura predominante es la de la amida, sin embargo, el otro híbrido (zwitterión) no puede despreciarse. En la figura 2.13 se muestran los híbridos correspondientes a la molécula de pterina.

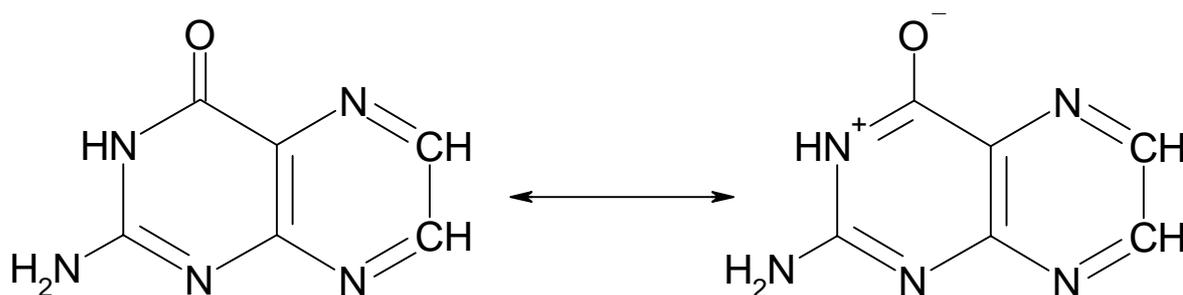


Figura 2.13. Híbridos de resonancia en el amida-tautómeros de la pterina.

Los aniones de los hidroxí-derivados pueden presentar dos híbridos de resonancia que corresponden a sendos híbridos de la forma neutra. Estas estructuras son mostradas en la figura 2.14 para la 2-piridinona. Sin embargo, evidentemente el híbrido que posee su carga negativa sobre el átomo de nitrógeno debe contribuir muy poco ya que la misma tiene preferencia por el oxígeno que es más electronegativo. Diversas publicaciones sobre este punto muestran que, en efecto, la proporción de dicho híbrido es despreciable y que estos aniones presentan, esencialmente, estructura aromática (Spinner, 1960; Spinner y White, 1966).

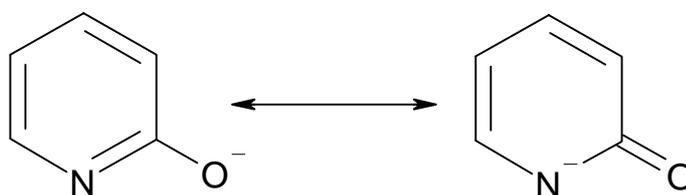


Figura 2.14. Estructuras resonantes de la forma aniónica de la 2-piridinona.

Con respecto a la acidez de estos grupos, existen en literatura algunas publicaciones que reportan constantes de ionización para derivados pteridínicos (Albert, 1953; Albert et al., 1951; Albert y Brown, 1953; Albert y Wood, 1952). Los correspondientes valores de pKa han

sido listados en la tabla 2.3, en la cual también se muestran valores de pKa pertenecientes a la ionización de los nitrógenos anulares.

De la información consignada en esta tabla puede evaluarse el comportamiento ácido-base general de las pterinas. Típicamente en el rango de pH comprendido entre 2 y 6 prevalece la forma neutra de la molécula. Por debajo de estos valores el nitrógeno anular más básico comienzan a ionizarse apareciendo las formas catiónicas. A medida que el pH disminuye y se protonan otros nitrógenos entre los cuales puede incluirse el correspondiente al grupo 2-amino de las pterinas, pueden aparecer formas catiónicas con carga +2 y +3. En el intervalo de pH que va aproximadamente de 6 a 9, el grupo amida se encuentra en equilibrio con su forma aniónica (fenolato) y el doble anillo adquiere carga negativa. Por encima de 9 está presente casi exclusivamente la forma aniónica.

Está claro que este comportamiento general se verá afectado por la presencia de sustituyentes adicionales en el doble anillo pteridínico, los cuales podrán alterar los valores de pKa y la carga neta de la molécula. En el caso del ácido fólico, por ejemplo, los dos grupos carboxílicos presentes en su sustituyente de la posición 6 le confieren a la molécula dos cargas negativas adicionales cuando el pH es mayor a las constantes de ionización de dichos grupos.

COMPUESTO	pKa (amida)	pKa (nitrógeno anular)
4-Pteridinona	7,89	<1,3
2,4-Pteridindiona	7,92 - >12	<1,3
4,6-Pteridindiona	6,08 – 9,73*	<2
4,7-Pteridindiona	6,08 – 9,62*	<2
2-Amino-4,6-Pteridindiona (Xantoptarina)	6,3 – 9,23*	1,6
6-Anilinometil-4-pteridinona	7,92	<3
Ácido fólico	8,26	--

Tabla 2.3. pKa correspondientes a constantes de ionización de grupos amida (ácidos) y nitrógenos anulares (básicos) de derivados pteridínicos. * Función 4-ceto.