



Facultad de Química



Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



QUÍMICA ORGÁNICA III

carrera:

QUÍMICA DE ALIMENTOS (Clave 1628)

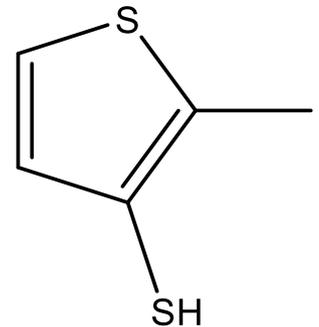
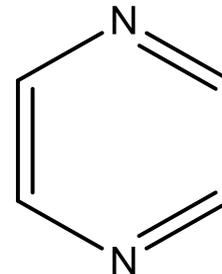
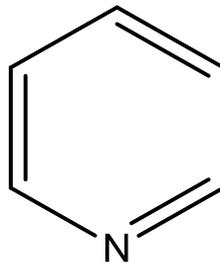
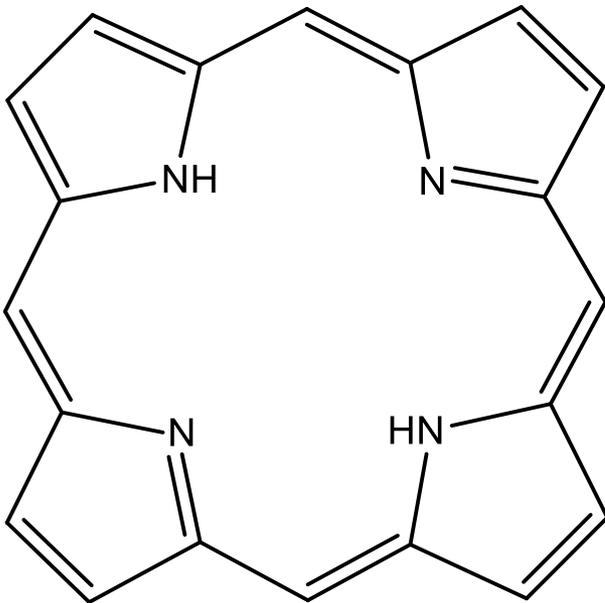
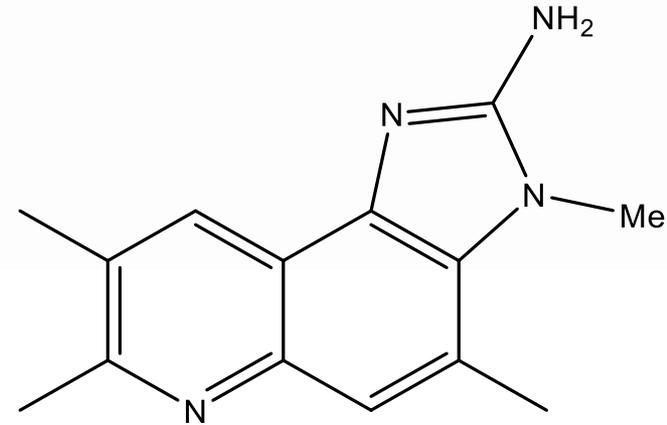
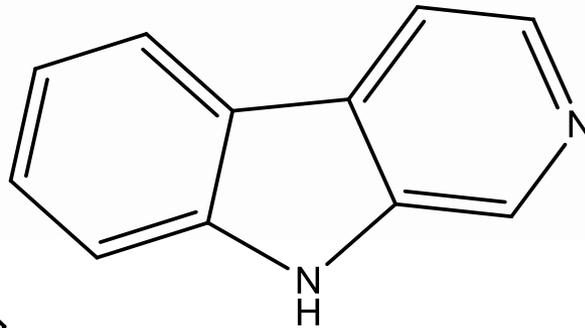
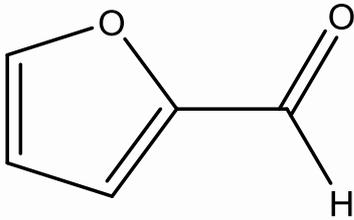
Prof. Miquel Gimeno Seco
Facultad de Química

Última actualización: 10 de abril de 2024

La Química Orgánica heterocíclica

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

Química Orgánica que estudia todas aquellas moléculas cíclicas que contienen uno o más heteroátomos (O, S, N) formando el anillo



La Química Orgánica Heterocíclica

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

Aplicaciones e interés en:

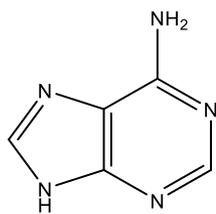
Biología (entender los mecanismos en el reino animal y vegetal)

Producción de fármacos (área biomédica)

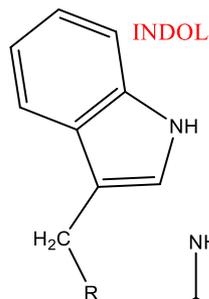
Síntesis de nuevos compuestos como insecticidas, aditivos, polímeros y otros

Su formación al calentar alimentos (volátiles y no volátiles)

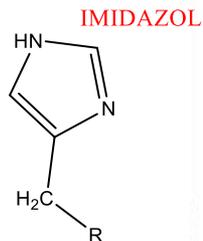
BASES NITRIGENADAS CON ANILLOS HETEROCÍCLICOS EJEMPLOS



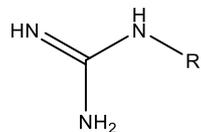
ADENINA



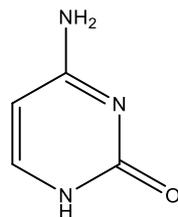
INDOL



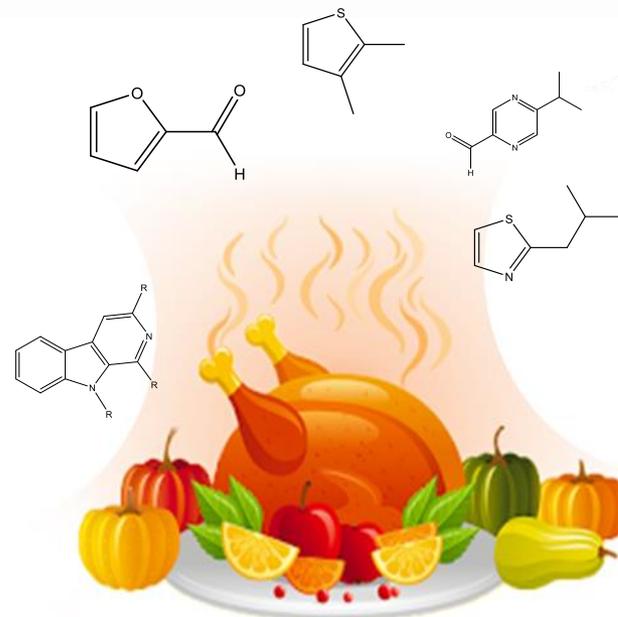
IMIDAZOL



GUANIDINO



CITOSINA



Importancia del estudio de los heterocíclicos en alimentos

Facultad de Química

Dr. Miguel Sánchez

- Las moléculas heterocíclicas son responsables de aromas, sabores y colores.
- También son responsables de toxicidad.
- Se denominan compuestos de glicosilación avanzada.
- No todos son aromáticos.
- Muchos heterociclos presentes en alimentos preexisten al procesado y se sintetizan por rutas bioquímicas y no por acción del calentamiento.
- Son precursores de compuestos de mayor peso molecular (melanoidinas) u otras estructuras complejas, como anillos fusionados.
- Algunos son sintetizados químicamente y usados como aditivos.

En este curso se estudiarán algunos heterociclos aromáticos producidos en el calentamiento de alimentos siguiendo

mecanismos de ciclación iónica

COMPLEMENTARIO A:

QUÍMICA DE ALIMENTOS 1

PROCESOS DE ALIMENTOS

FISICOQUÍMICA DE ALIMENTOS





Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

Introducción:

Recordatorio de conceptos básicos

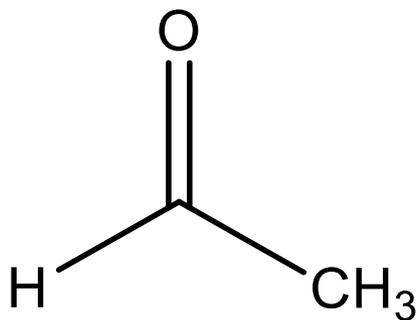
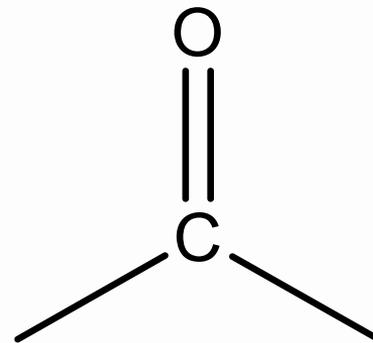
Bases de Química General y Química Orgánica I y II

El grupo carbonilo

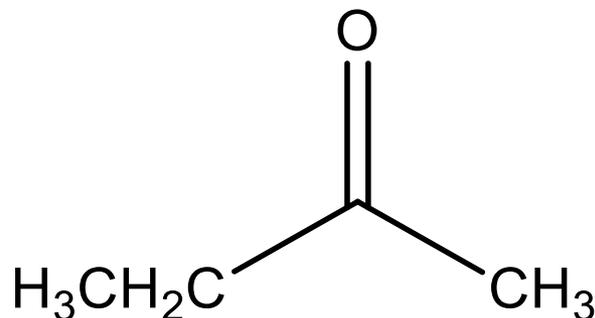
Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

Tipo 1

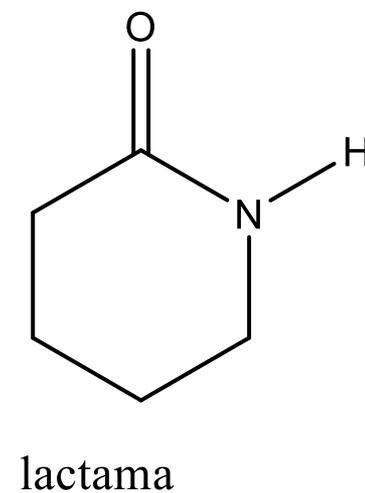
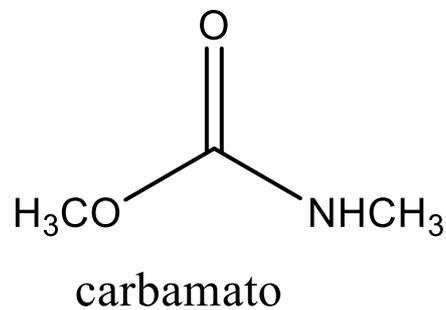
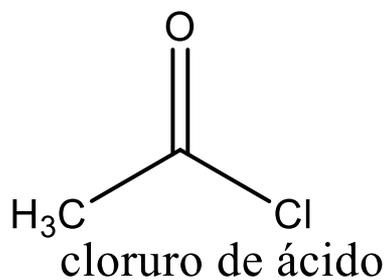
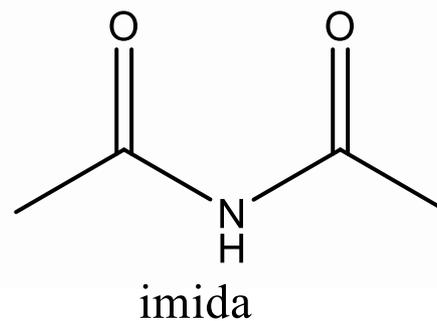
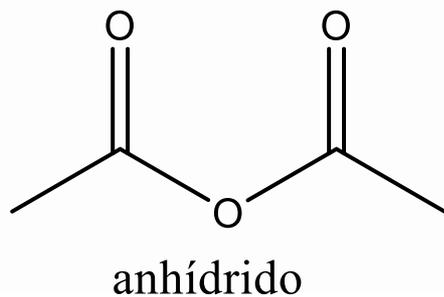
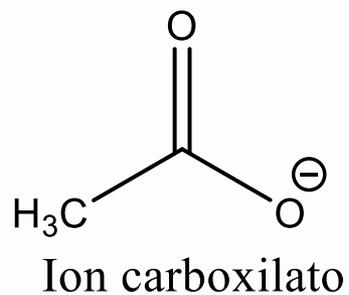
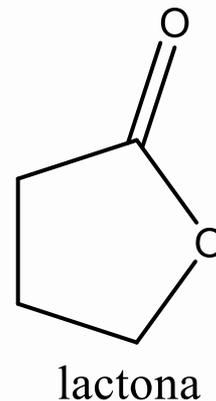
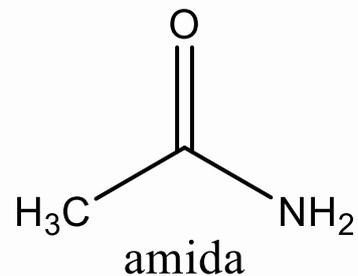
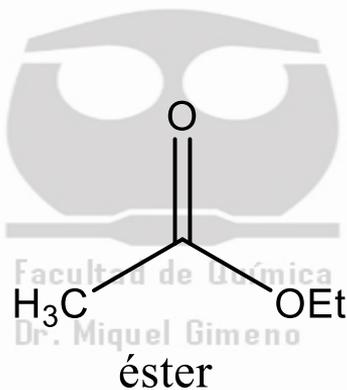
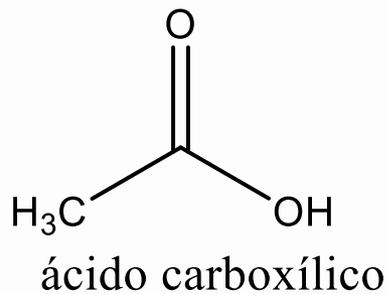


ALDEHÍDO



CETONA

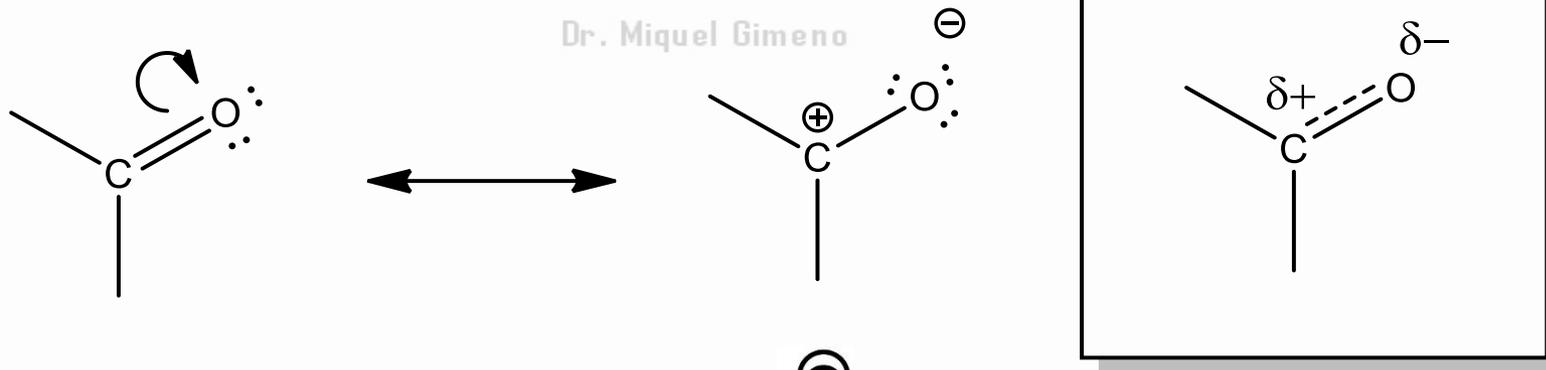
Tipo 2



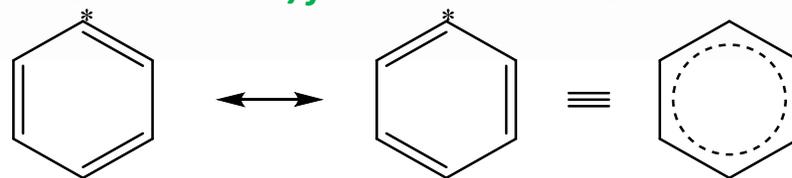
El grupo carbonilo

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



Concepto de resonancia/formas resonantes



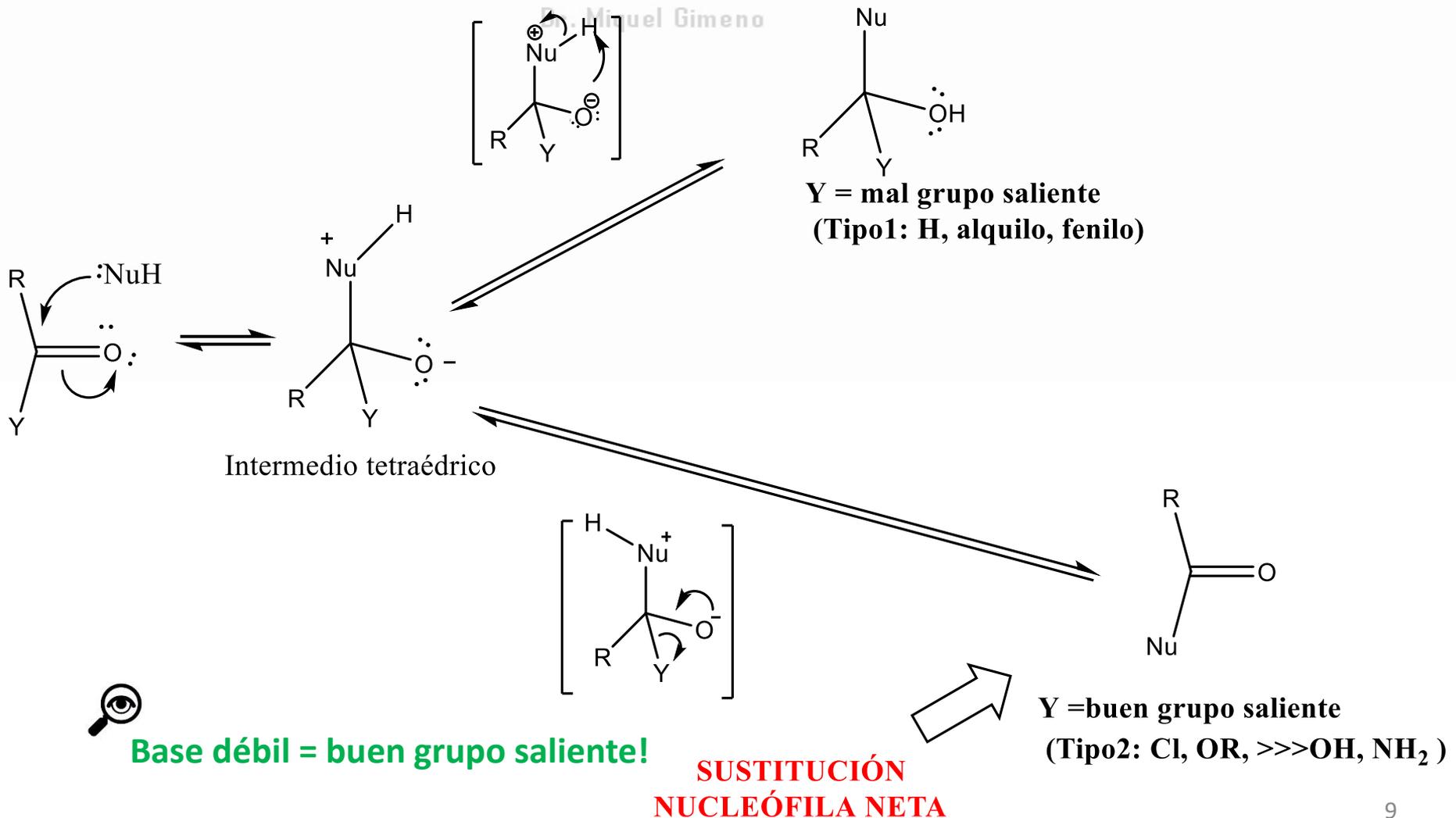
δ^+ es responsable de la reactividad del grupo carbonilo.

La magnitud de δ^+ depende de los átomos o grupos adyacentes al C.

Sin embargo, el oxígeno (δ^-) puede también protonarse.

LA REACCIÓN FUNDAMENTAL DEL GRUPO CARBONILO

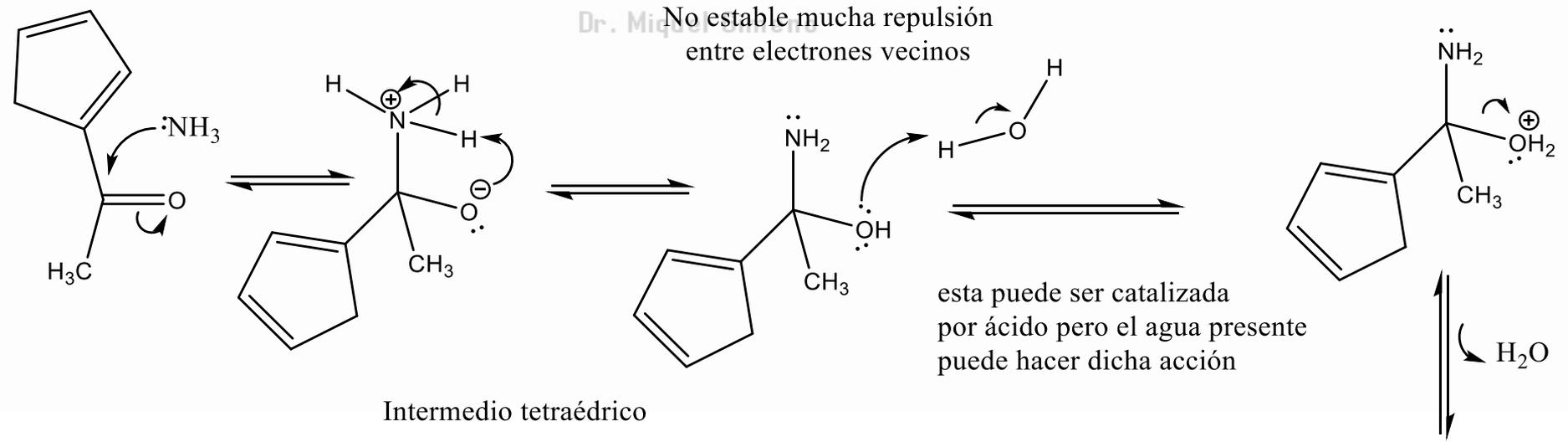
La reacción con nucleófilos sobre el C electrófilo



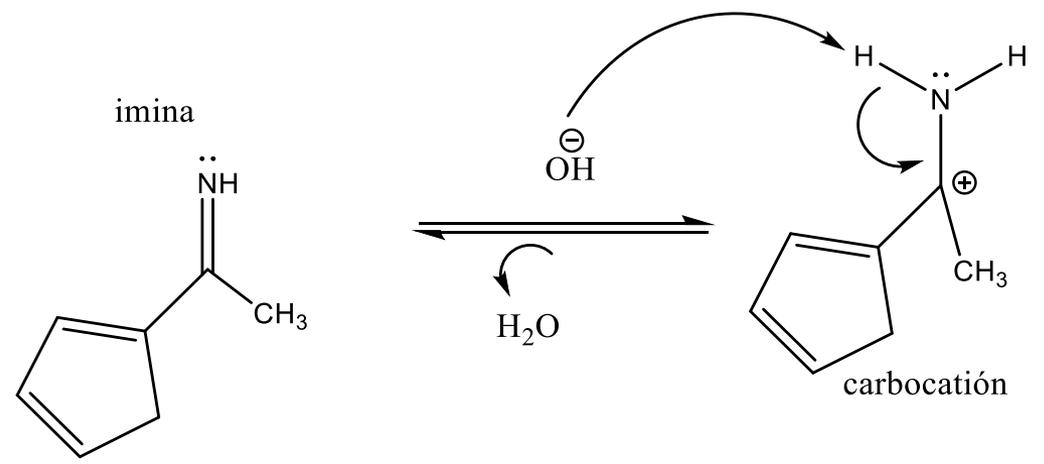
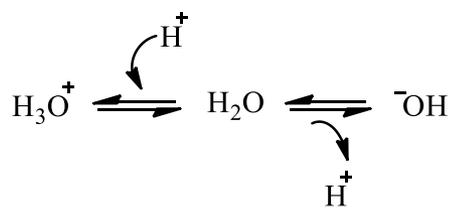
En caso de ataque de amina/amoniaco como nucleófilo



Facultad de Ciencias
Dr. Miguel Ángel...



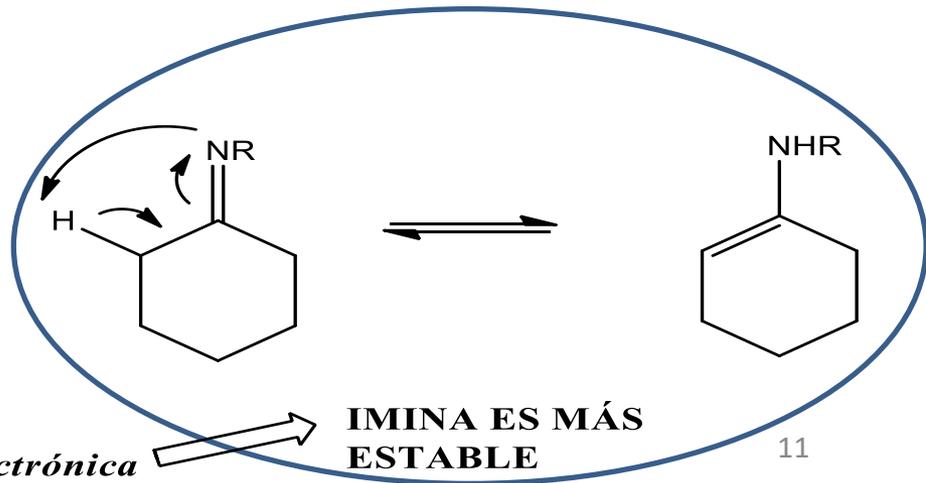
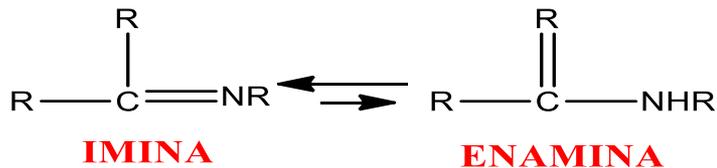
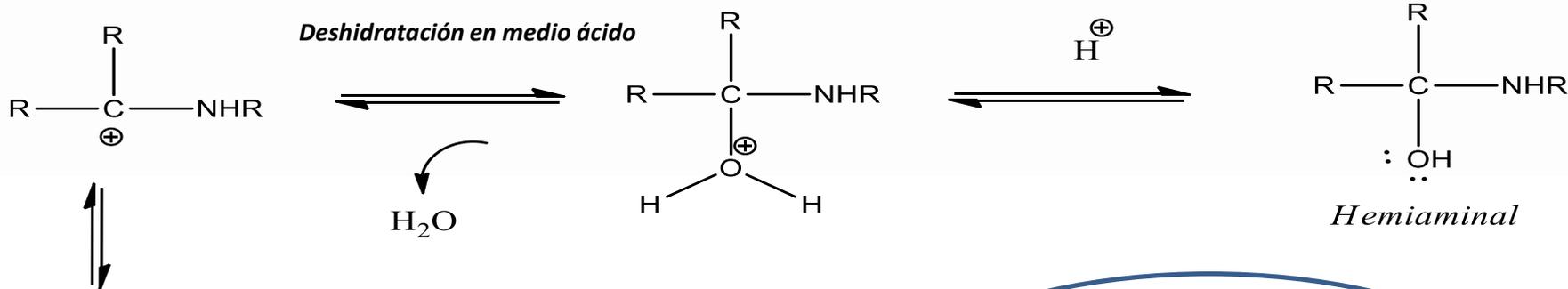
En alimentos tenemos mucha disponibilidad de agua. El agua puede tener carácter ambivalente de donador y aceptor de protones



Equilibrio imina-enamina



En este paso el O⁻ también puede sustraer el H del grupo amino

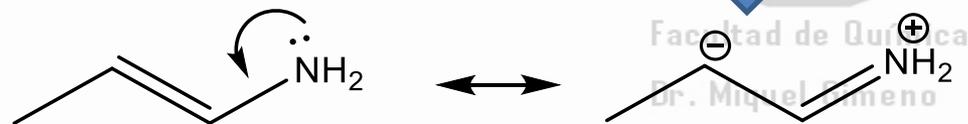


Concepto de repulsión electrónica

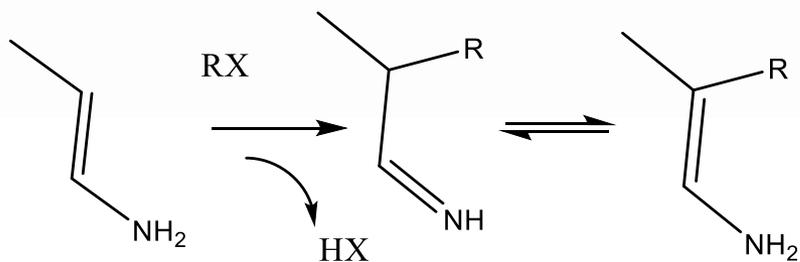
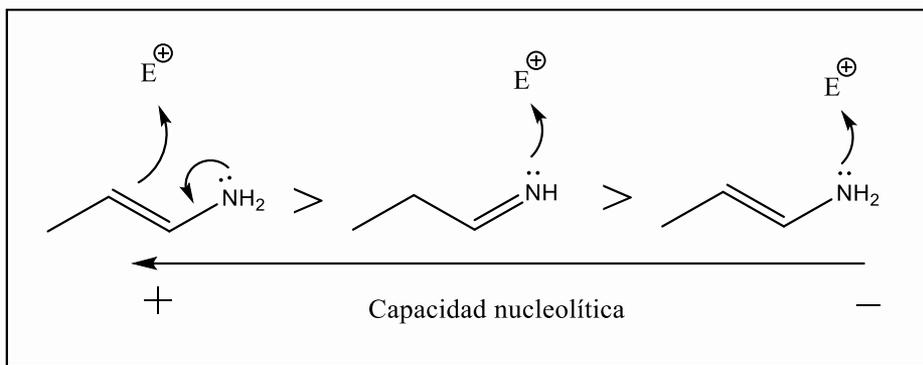
Reactividad de enaminas vs iminas



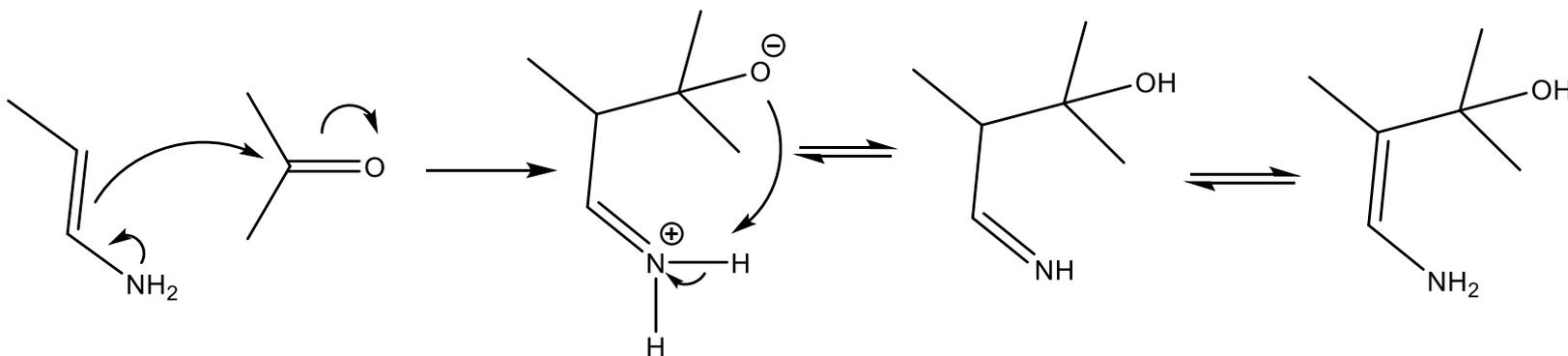
Posición nucleófila



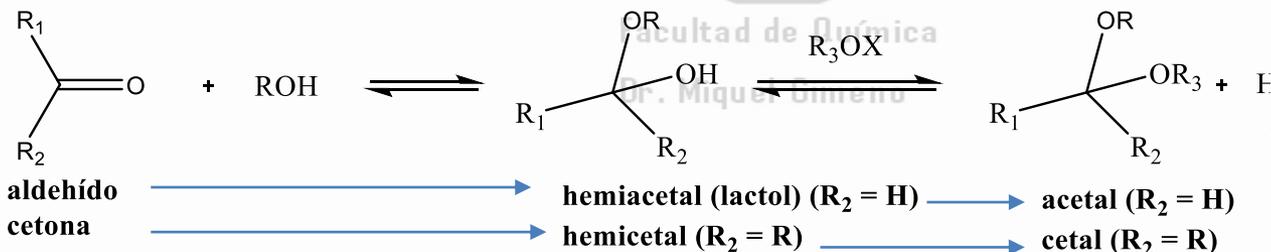
Facultad de Química
Dr. Miguel Pino



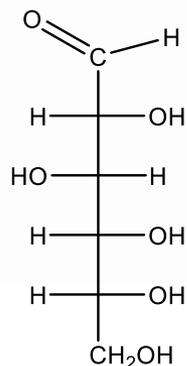
Las enaminas son más inestables que las iminas
Las enaminas son más reactivas que las iminas
El ataque nucleófilo es más favorable desde C2 en enaminas pero también depende de los sustituyentes (efectos estéricos)



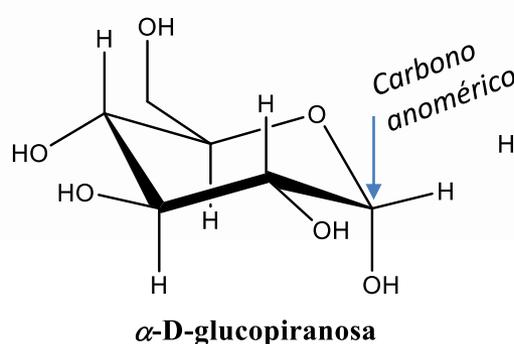
En caso de ataque de hidroxilos, alcoholes o agua. Formación de hemi(a)cetales y (a)cetales



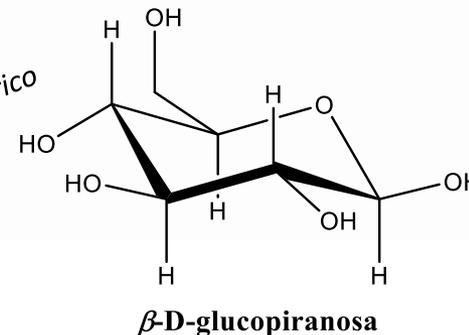
En los carbohidratos tenemos hemi(a)cetales o (a)cetales (azúcares o lactosa, polisacáridos, etc...)



Hexosa en forma abierta
proyecciones de Fischer
(azúcar reductor)

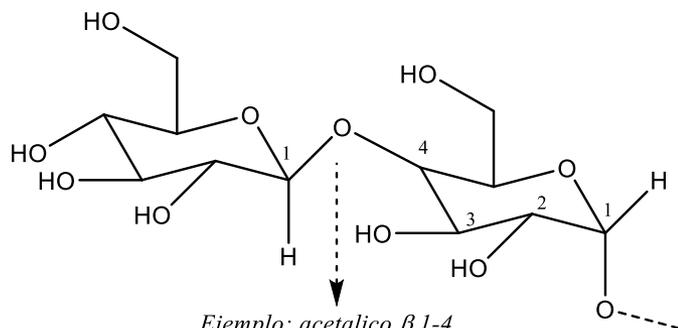


α -D-glucopiranososa



β -D-glucopiranososa

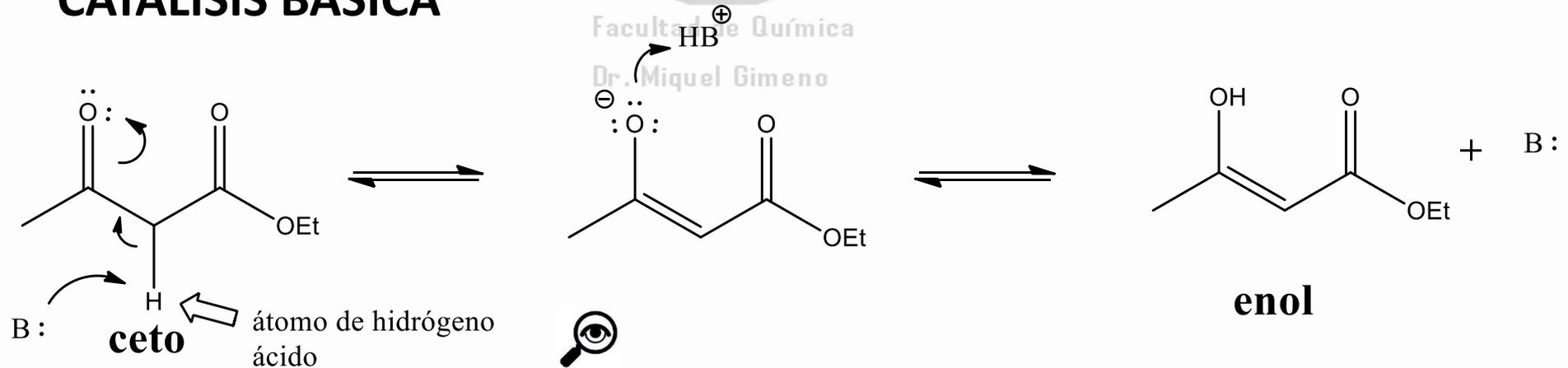
Aldohexosa / forma cíclica piranósica
(también furanosas por ciclación desde C4-OH)



Oligosacáridos o polisacáridos
Enlaces (a)cetálicos entre unidades
Entre el O del carbono anomérico y el carbono de la otra unidad
Pueden ser alfa o beta dependiendo del tipo de enlace entre unidades

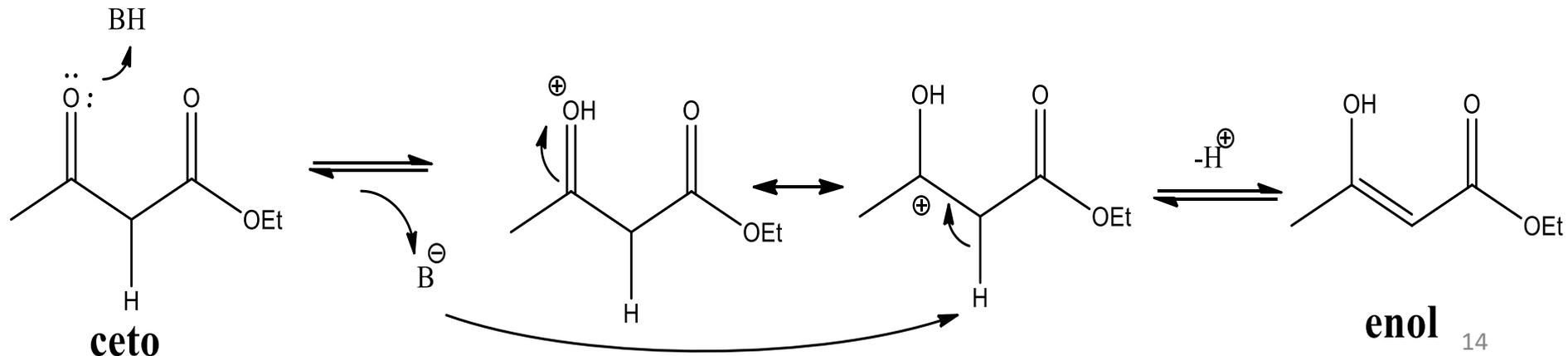
Tautomería ceto-enólica

CATÁLISIS BÁSICA



La forma ceto es más estable. Menor repulsión electrónica. Forma enol tenemos repulsión entre e^- π del doble enlace y pares no enlazantes del oxígeno

CATÁLISIS ÁCIDA



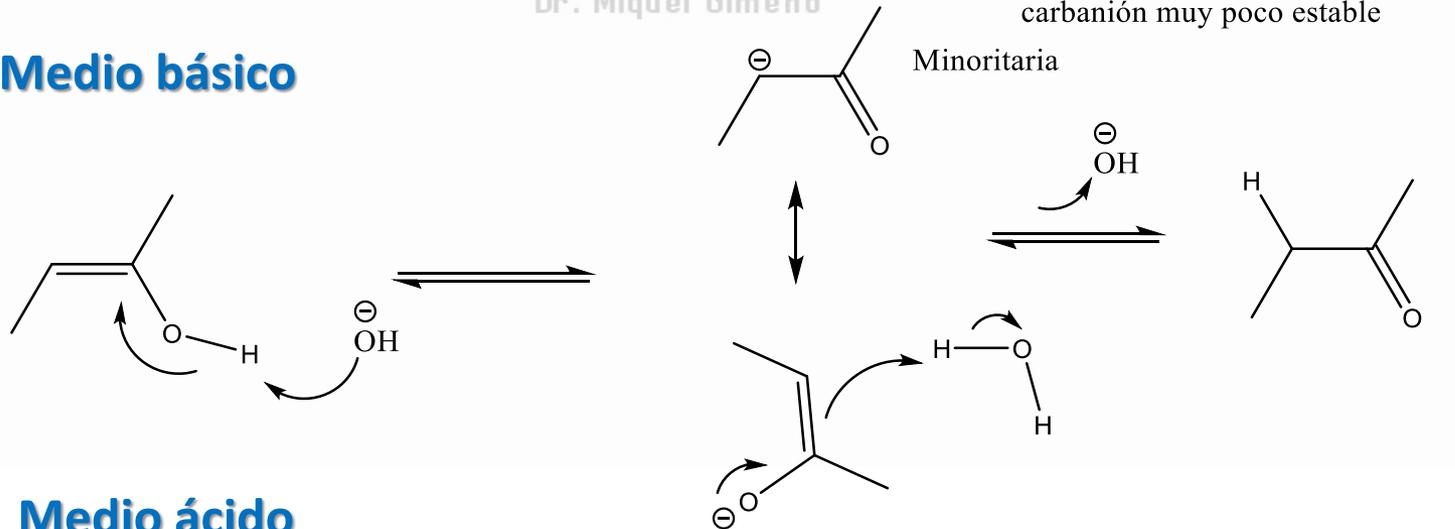
Tautomería ceto-enólica

de enol a ceto

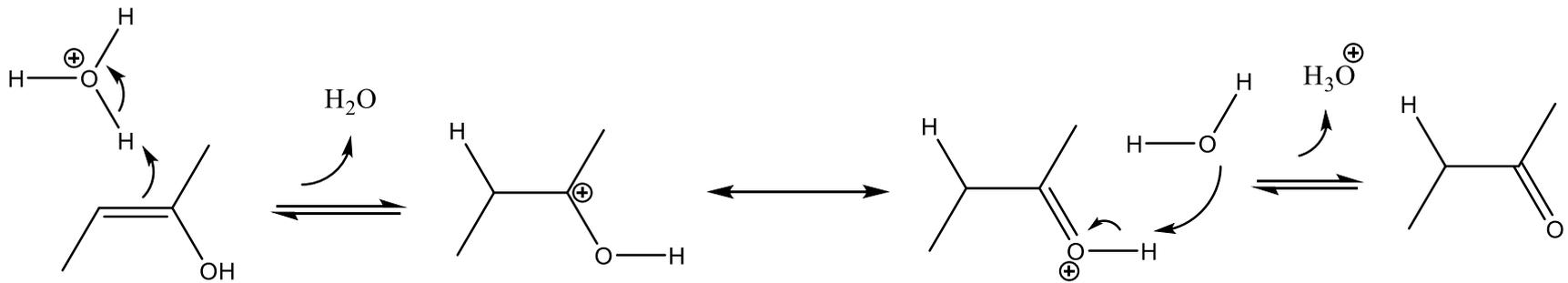
Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

Medio básico

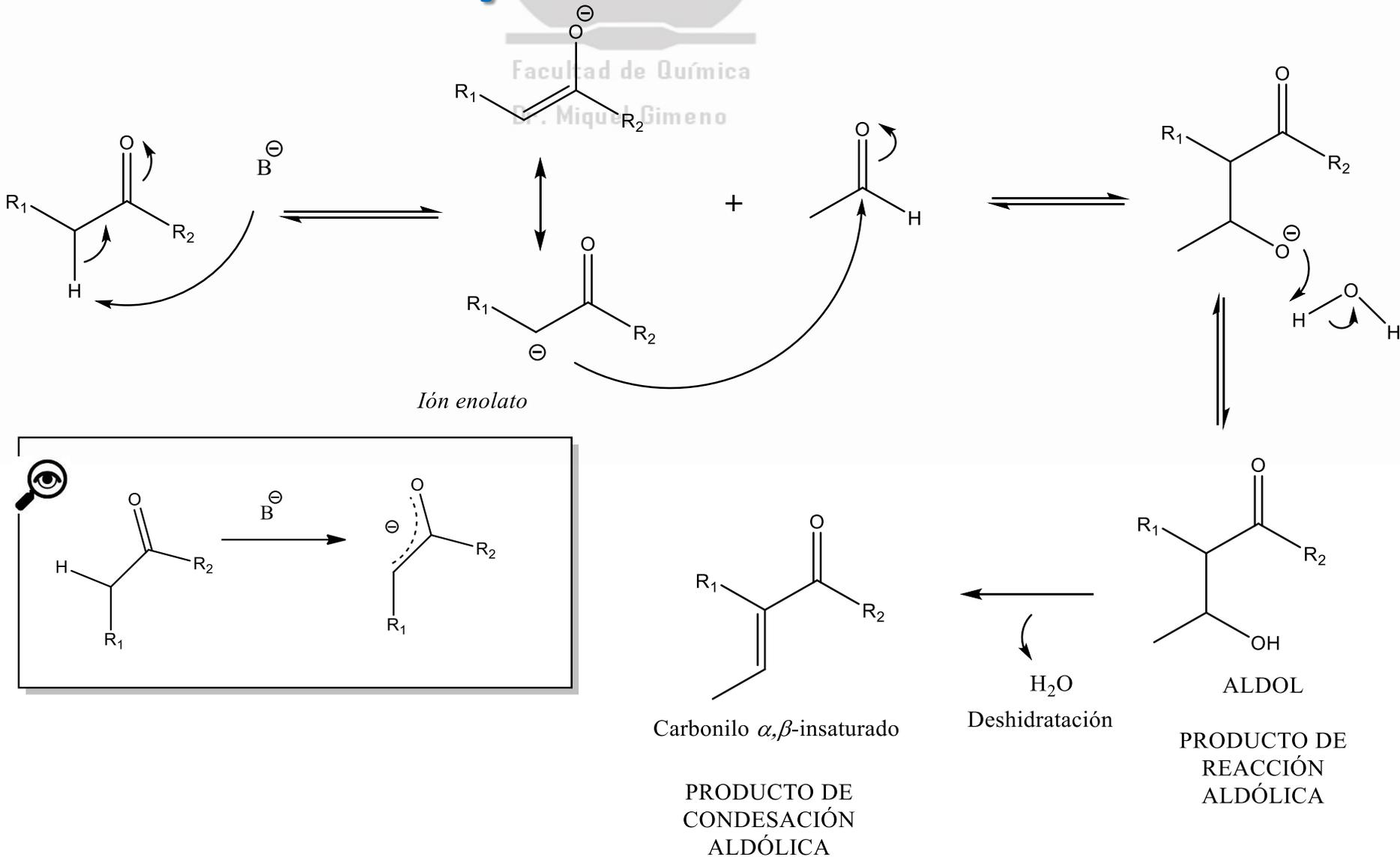


Medio ácido



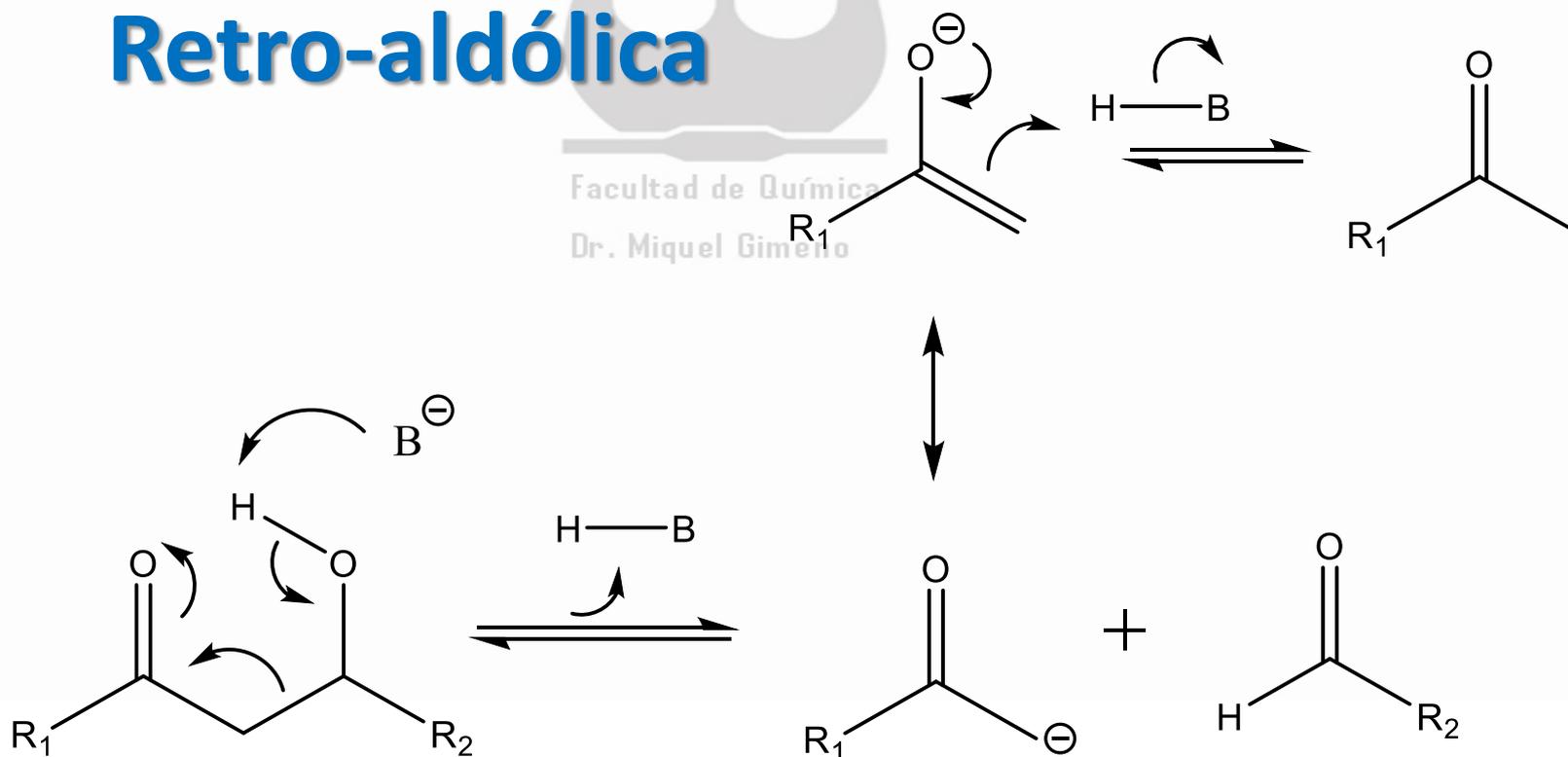
Carbocatión más estable estabilizado por el par no enlazante del oxígeno, o lo que es lo mismo estabilizado por resonancia

Reacción y condensación aldólica



Retro-aldólica

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Enolato:

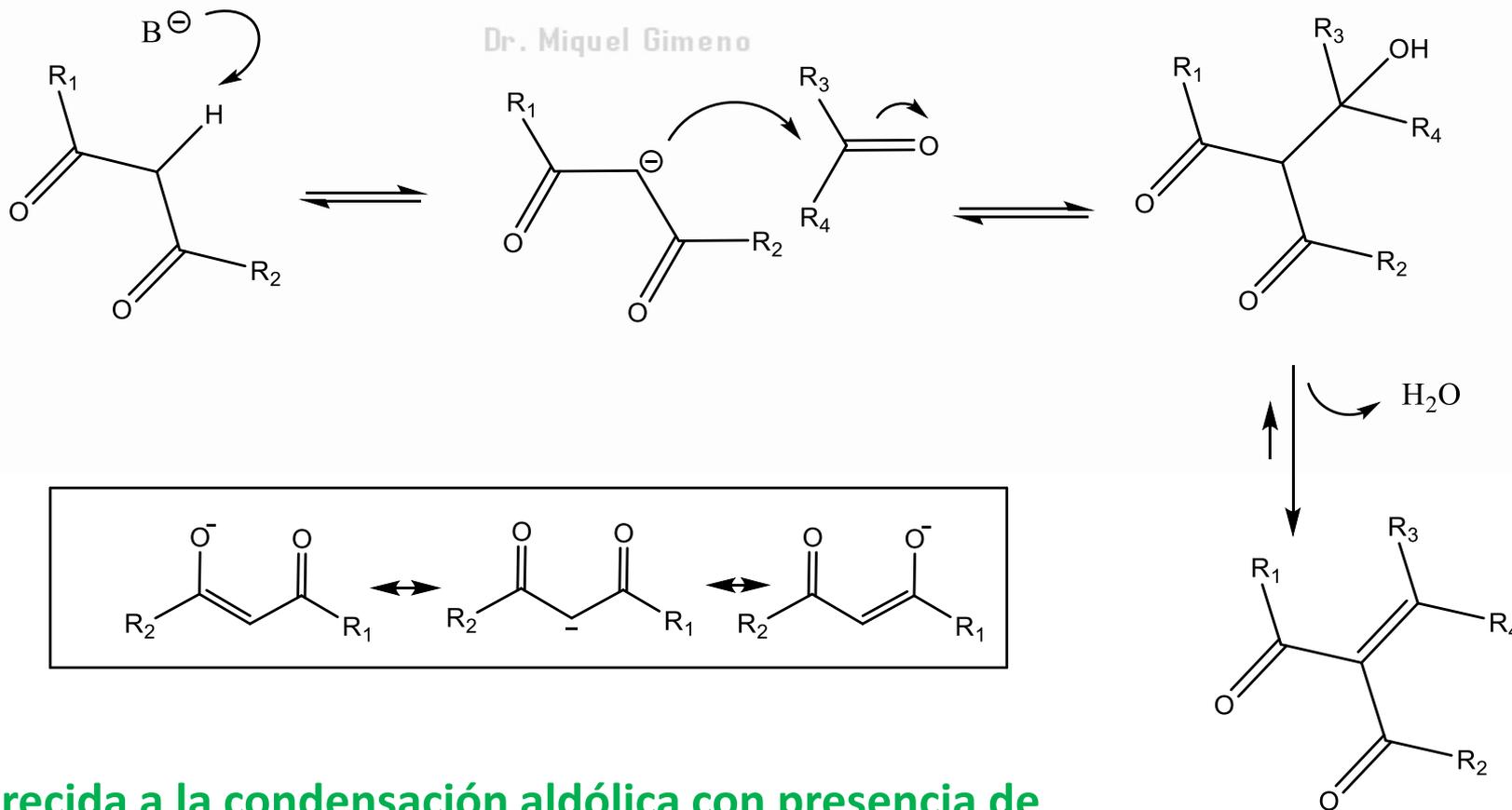
Base relativamente débil luego es relativamente buen grupo saliente.

Estabilidad por resonancia

Reacción de Knoevenagel

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

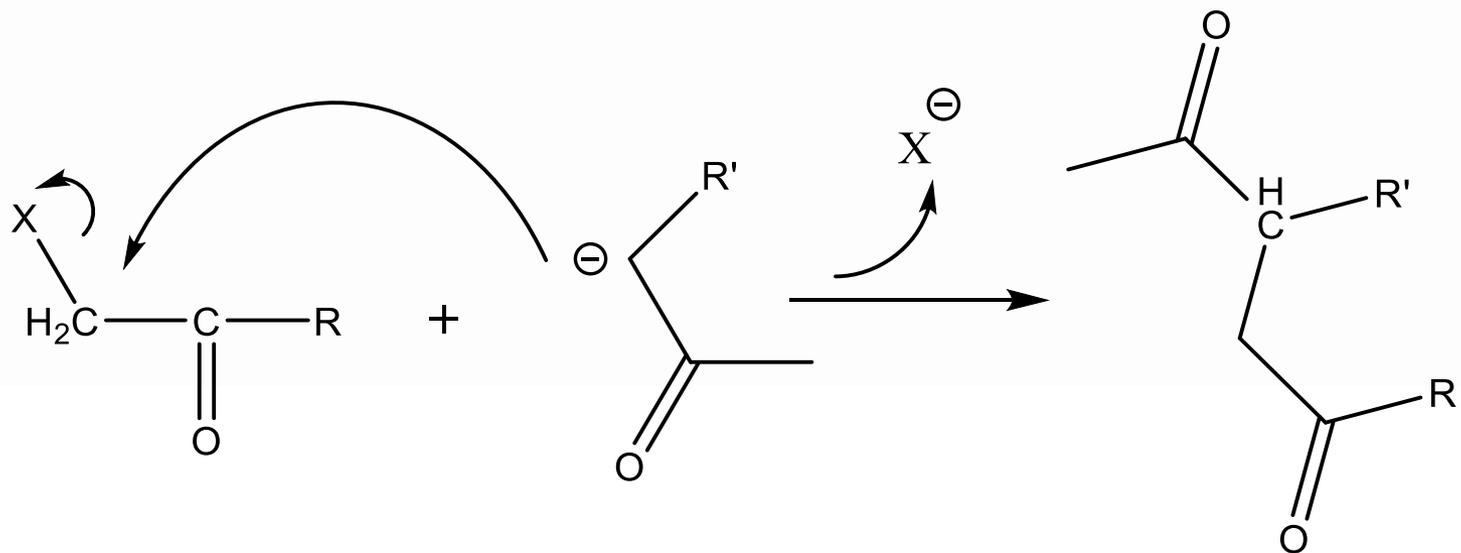


- Parecida a la condensación aldólica con presencia de 1,3- dicarbonilo. En alimentos tenemos el malonaldehído
- Las reacciones térmicas oxidativas de los ácidos grasos dan lugar a 1,3-oxoésteres.

C-alquilación

Mecanismo competitivo

Si tenemos un buen grupo saliente en alfa a uno de los carbonilos tenemos 2 situaciones electrofílicas.

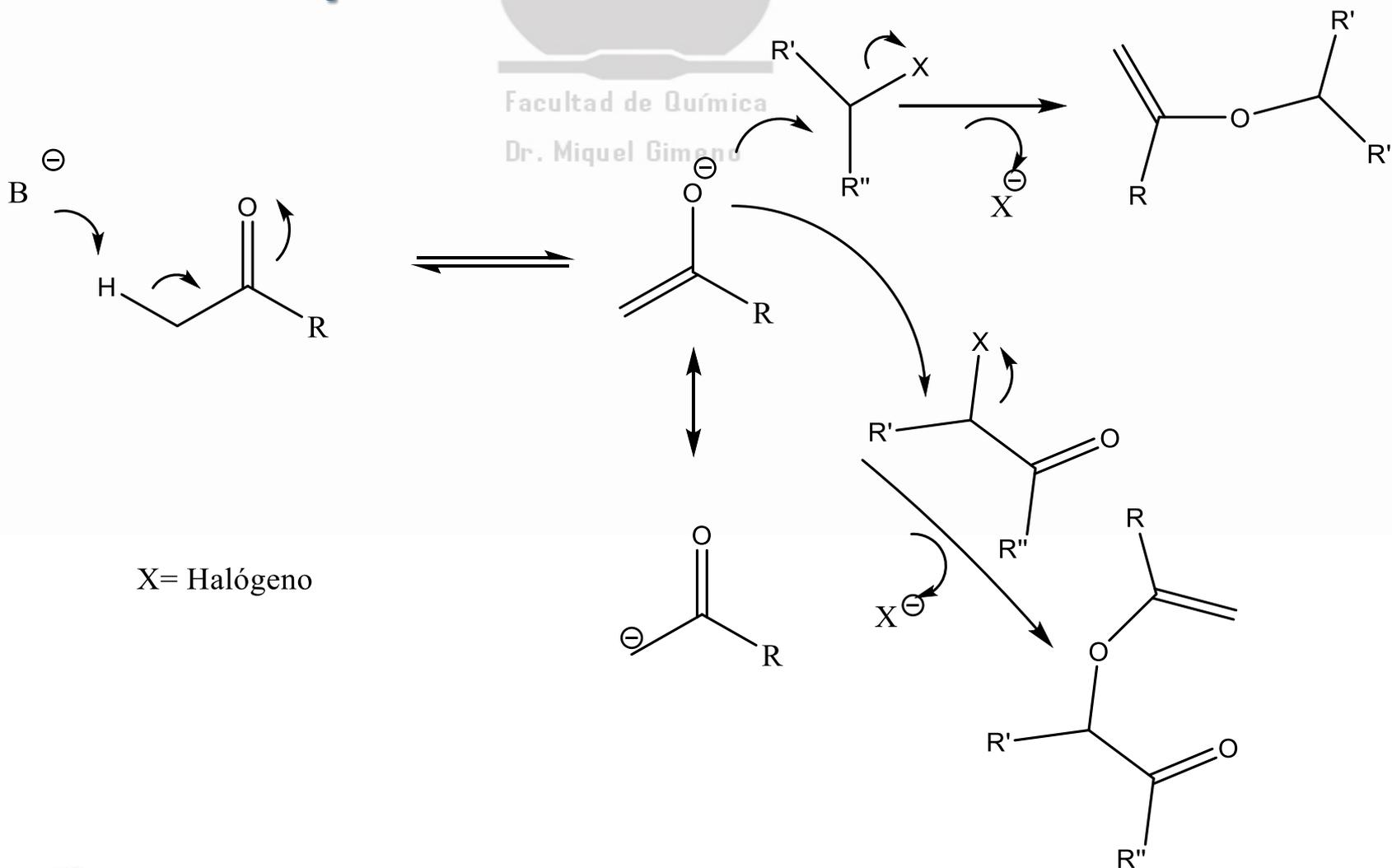


X = Br, Cl.



Normalmente la reacción aldólica está favorecida frente a la C-alquilación. Consideraciones de efectos estéricos son decisivos en uno u otro mecanismo.

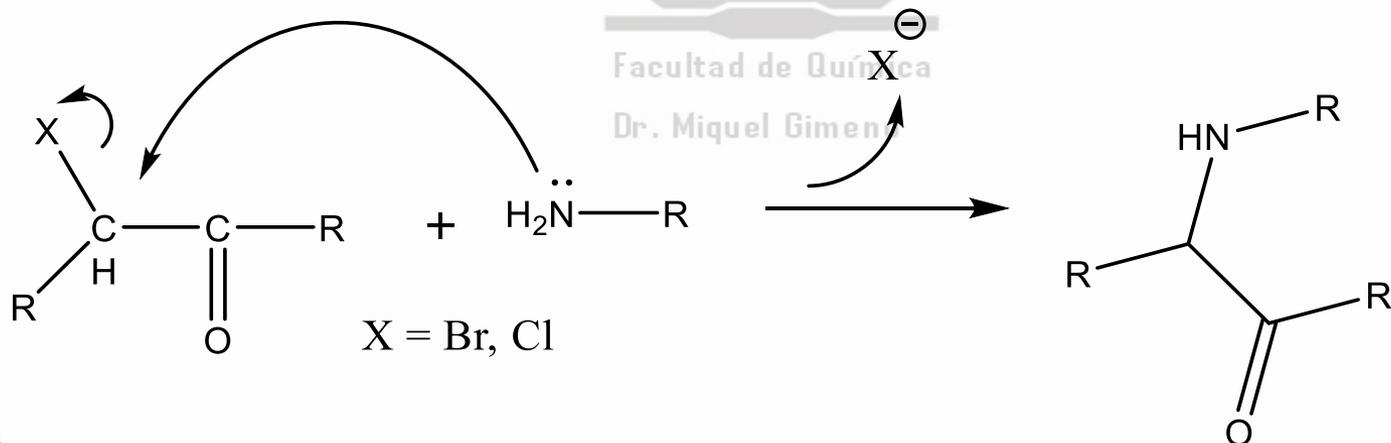
O-alkilación desde ion enolato



Siempre que haya otro carbonilo preferirá la aldólica (auto-aldólica es posible).

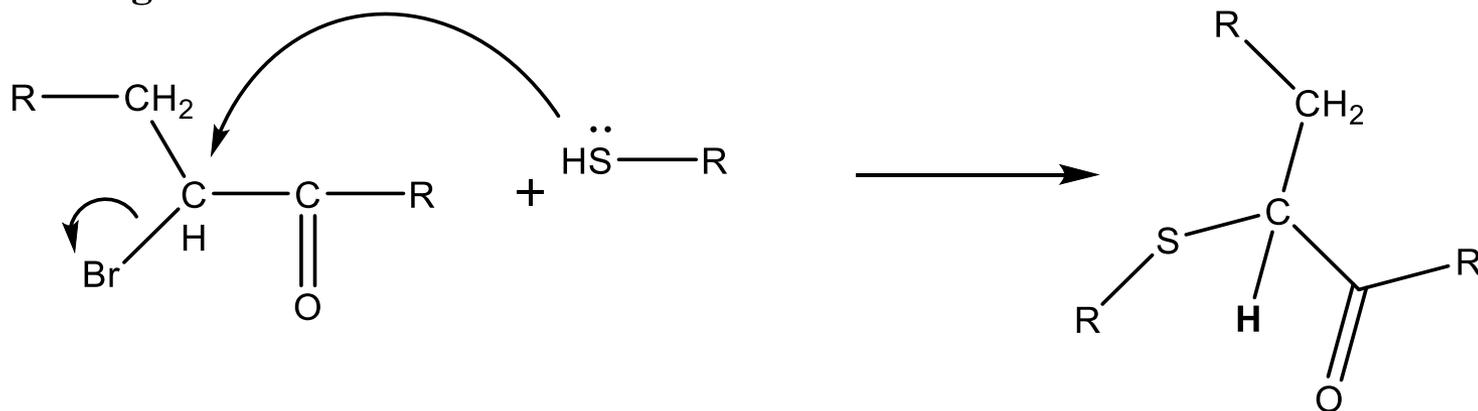
El ataque nucleófilo de aminas o sulfhidrilos a posición α

N-alquilación y *S*-alquilación



En caso de heteroátomos: Ataque nucleófilo mayoritariamente en la posición α siempre que haya un buen grupo saliente.

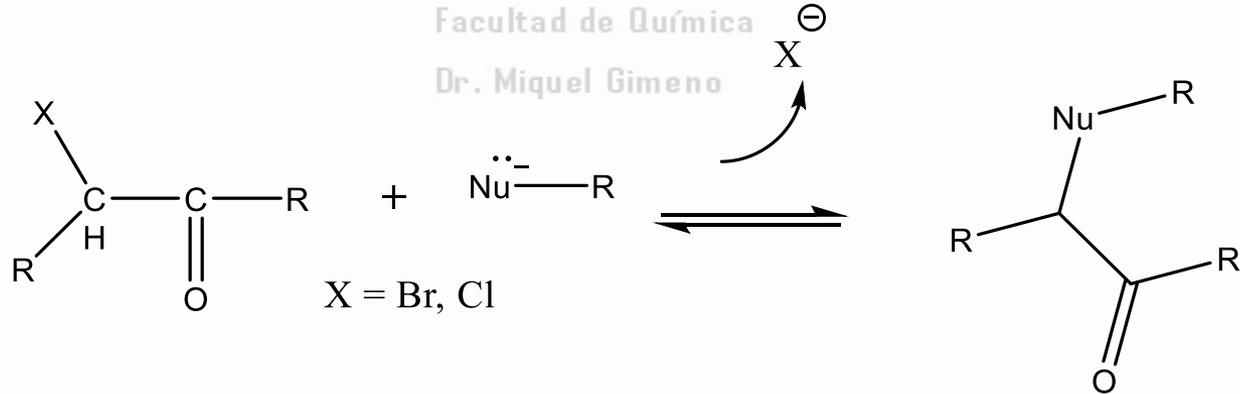
OH no es buen grupo saliente porque el enlace C-O es relativamente fuerte, es preferible con halógenos.



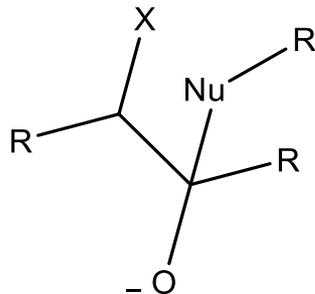
El ataque nucleófilo en posición alfa (si hay un buen grupo saliente) puede dar un intermedio más estable

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



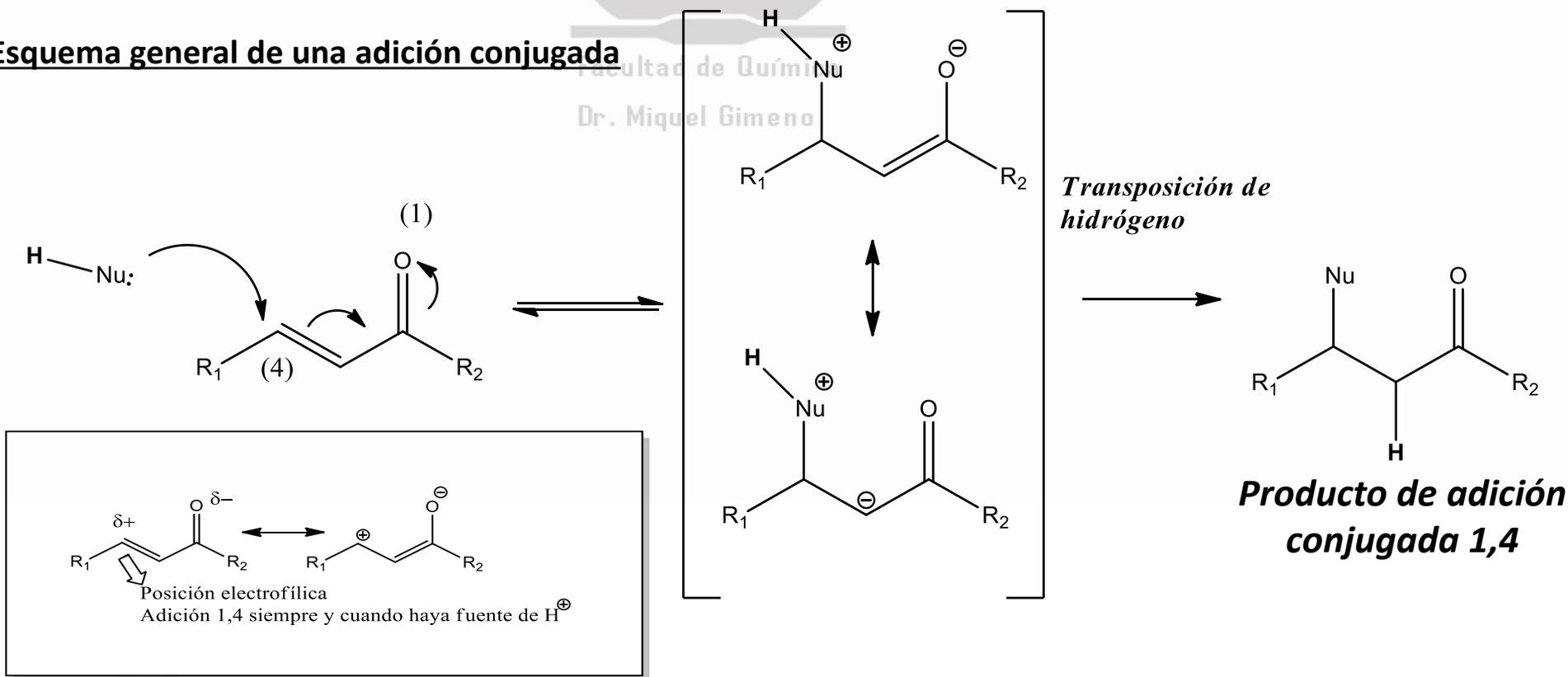
$\text{Nu} = \text{O}, \text{N} \text{ o } \text{S}$



Hemiacetal, hemiaminal o tioacetal son poco estables
La energía del intermedio iónico más alta
La hibridación sp^3 está más comprometida

Concepto de adición conjugada 1,4

Esquema general de una adición conjugada



Nucleófilo ataca en la posición "4" debido a que no hay una situación E⁺ sobre el C del carbonilo (posición "2")

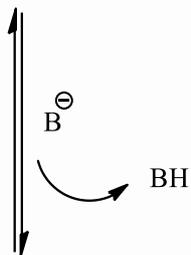
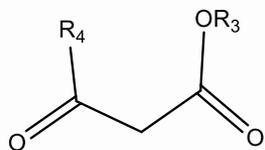
- El Nu⁻ puede ser una fuente de N o S (por ejemplo NH₃, H₂S; R-SH; RC=S)
- Mejor si R₁ es H menor impedimento estérico

Adición de Michael (1,4 conjugada)

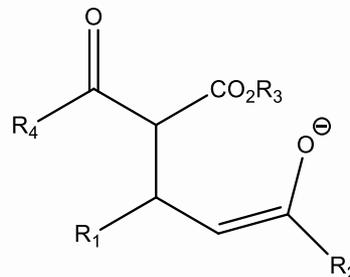
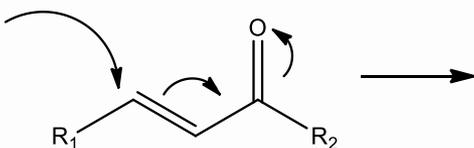
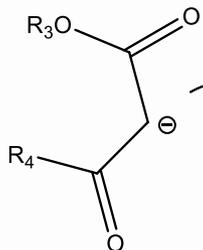
Cuando intervienen iones enolato como Nu^- en 1,4 conjugadas se conoce como

Reacción de Michael

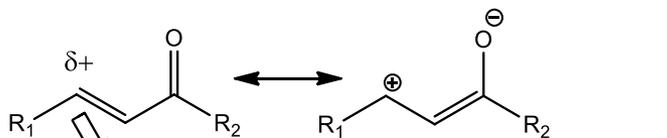
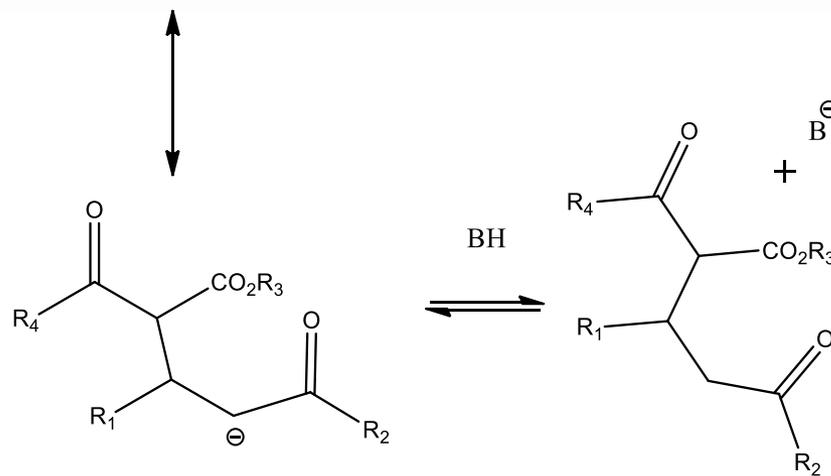
Faculta
Dr. Miquel Gimeno



Mejor si R_1 es H
menor impedimento estérico



Ión enolato nucleófilo
Los β -cetoéster o 1,3-dicarbonilos
dan las mejores condiciones de
estabilización de iones enolato



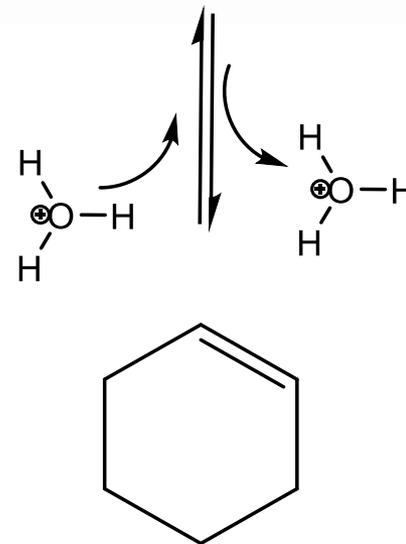
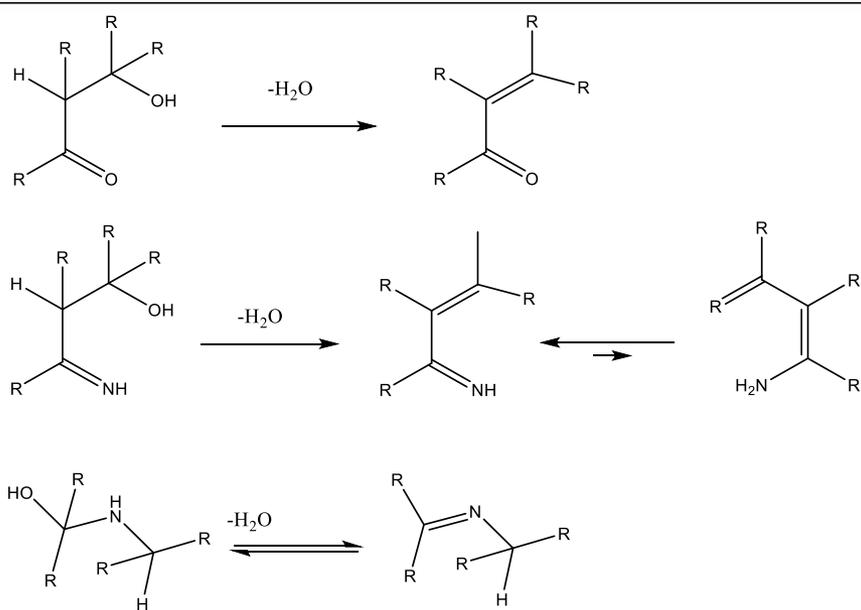
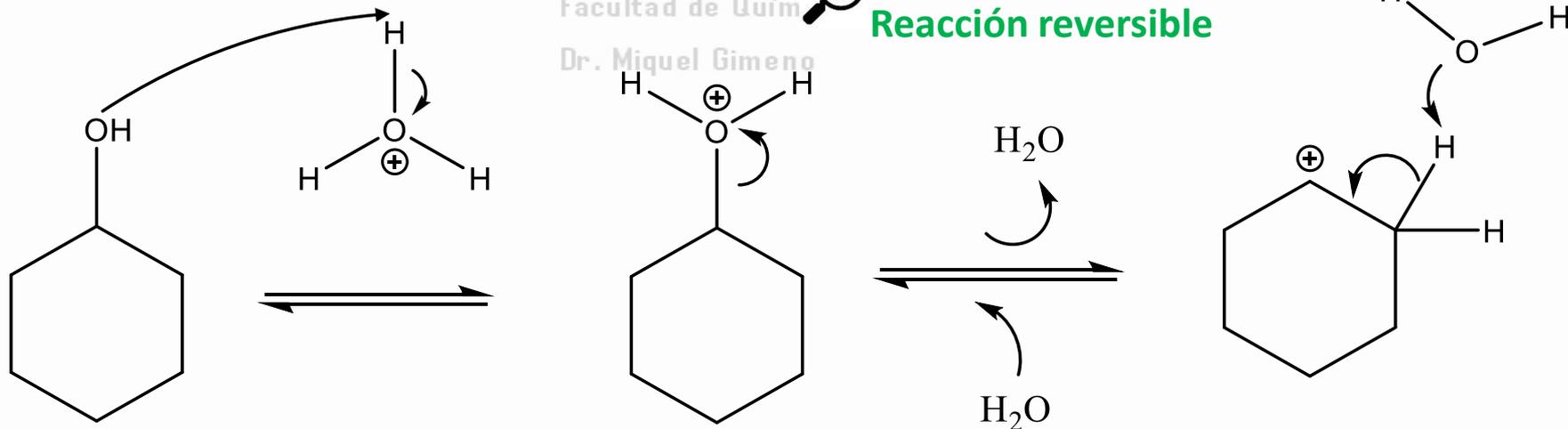
Posición electrofílica
Resonancia: Los 4 electrones están distribuidos⁺
en los 3 enlaces (deslocalización electrónica)

Repaso general de reactividades importantes

Deshidratación de alcoholes

Facultad de Quím
Dr. Miquel Gimeno

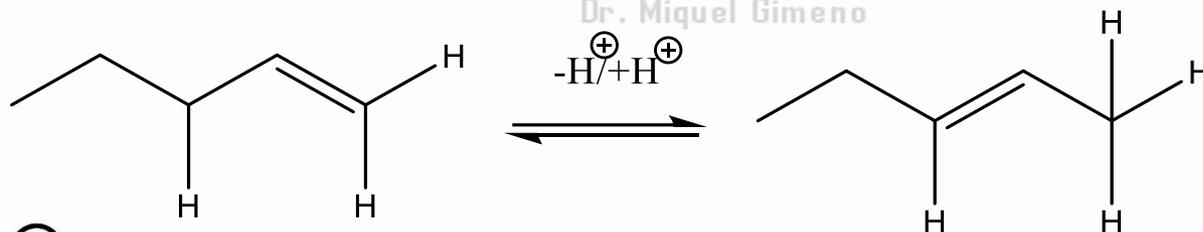
Reacción reversible



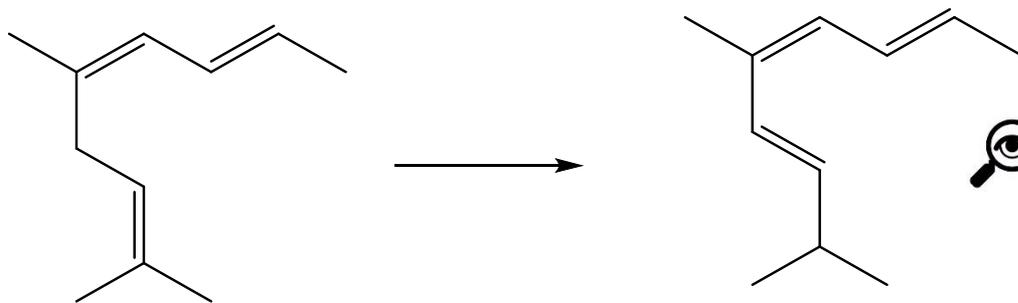
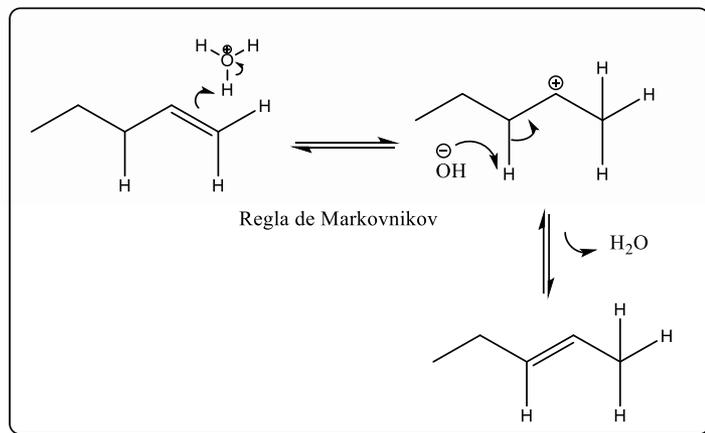
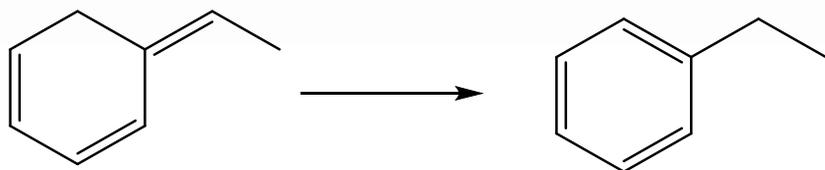
Repaso general de reactividades importantes

Transposición de hidrógeno/isomerización de dobles enlaces

Dr. Miquel Gimeno

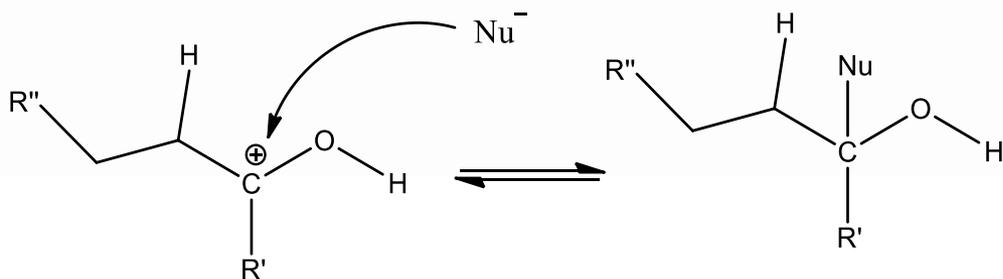
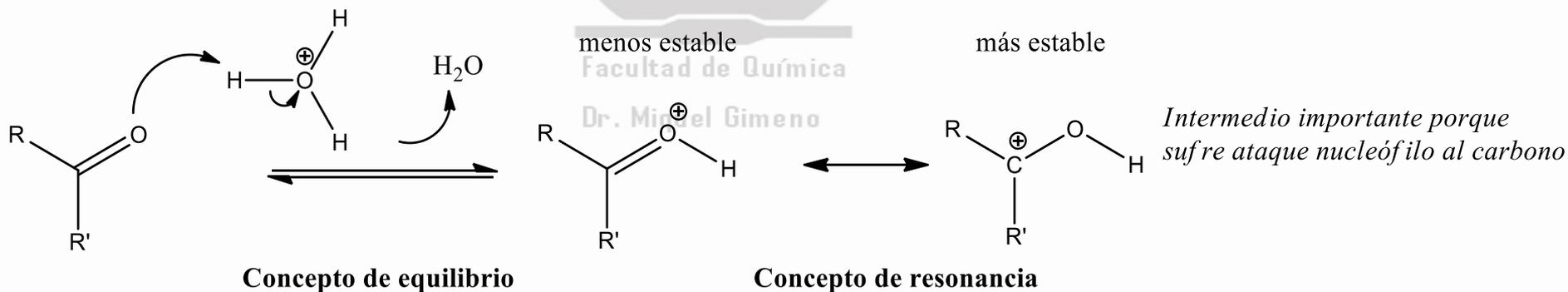


Dobles enlaces internos más estables

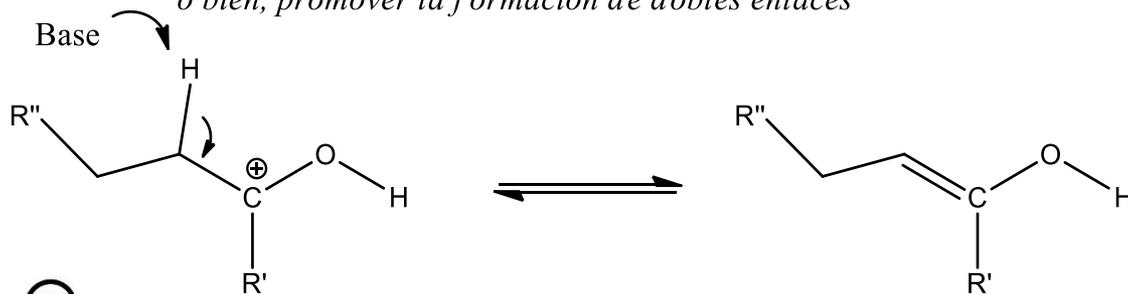


A mayor resonancia más estabilidad

Repaso general de reactividades importantes



Es una manera de activar la electrofilicidad del C del carbonilo o bien, promover la formación de dobles enlaces



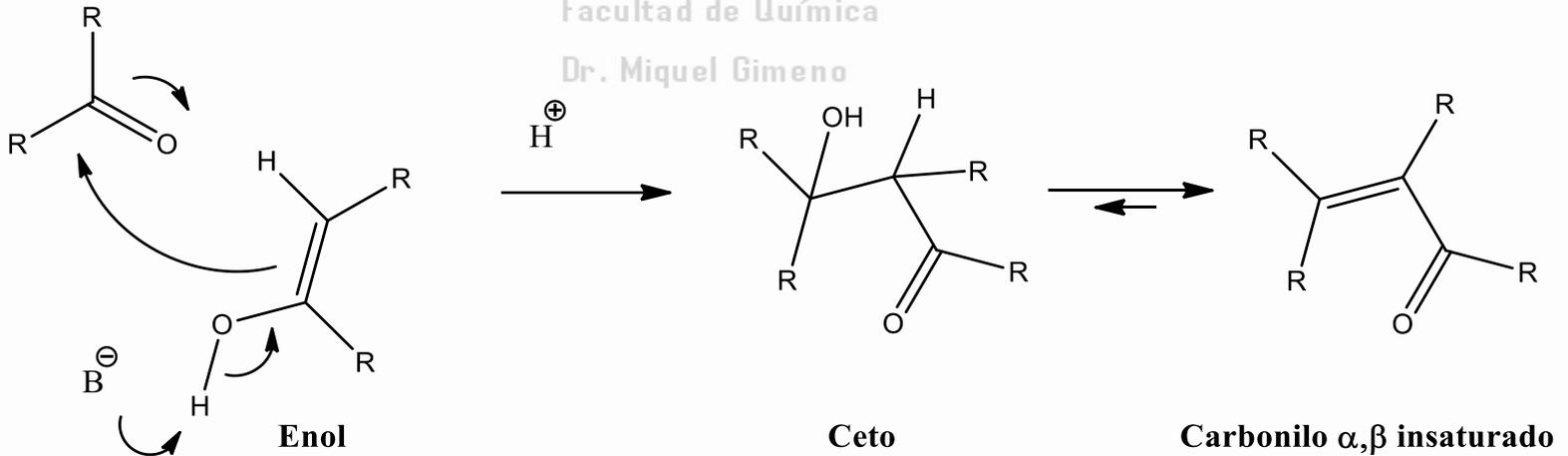
Concepto de base y nucleófilo, algunos son bases y nucleófilos a la vez pero no siempre!



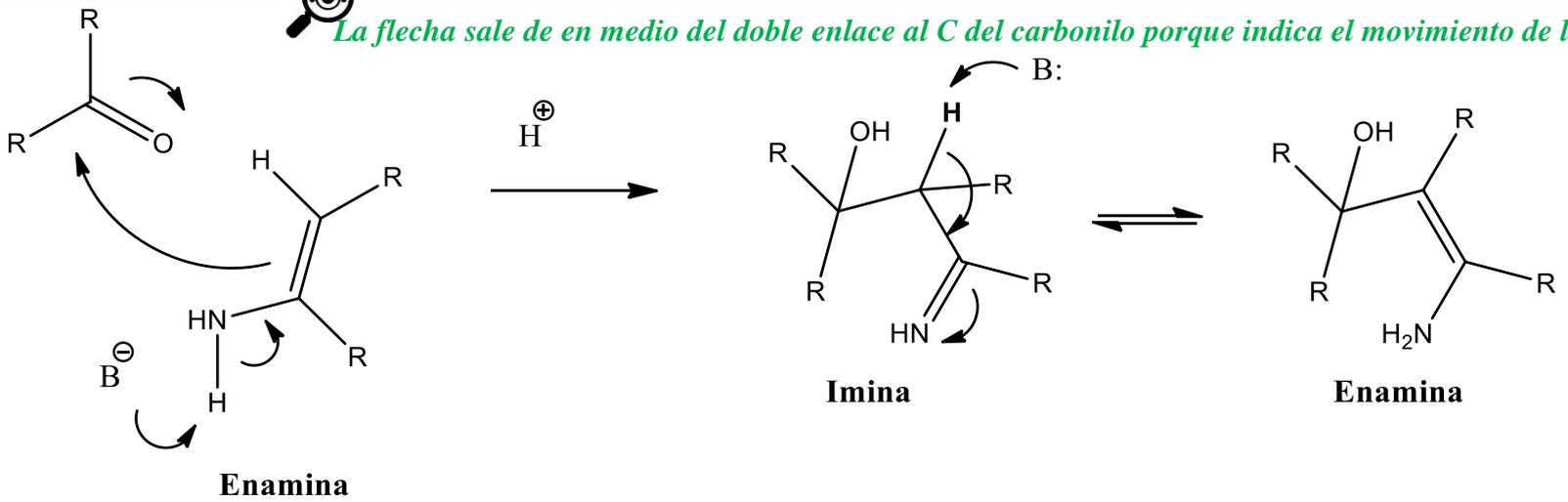
Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

Otras formaciones de enlaces C-C de interés en esta asignatura

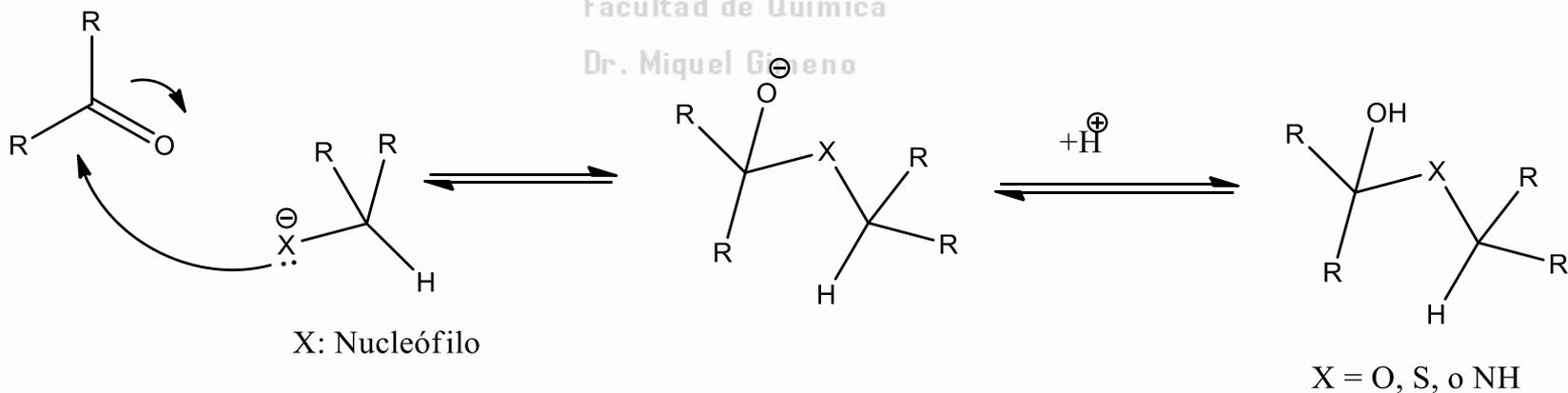


La flecha sale de en medio del doble enlace al C del carbonilo porque indica el movimiento de los electrones

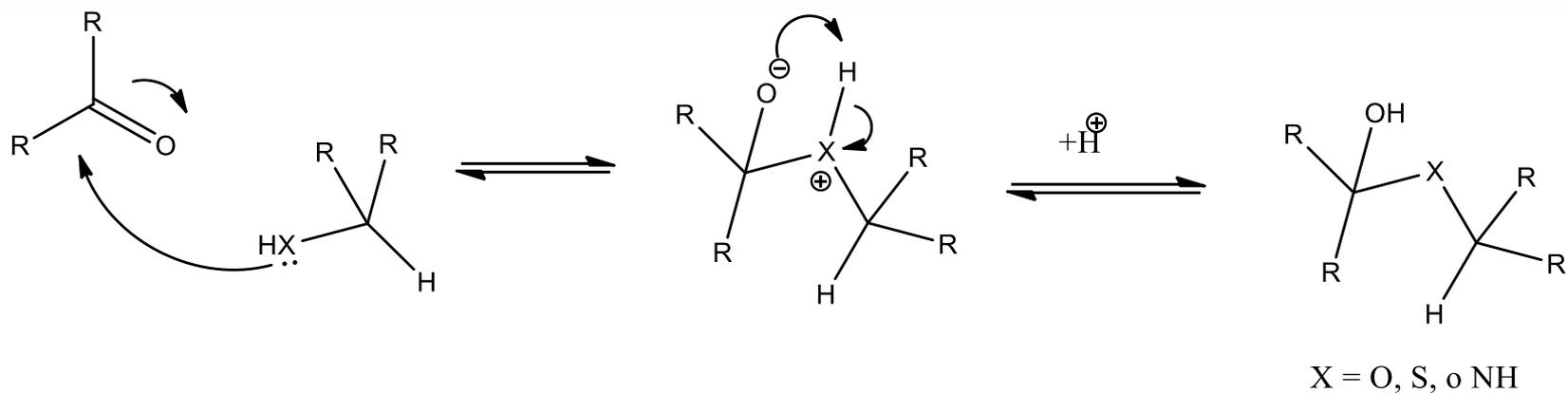


Formación de enlaces C-Heteroátomo

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



A veces el Nu⁻ no está tan expuesto (*vide supra*) pero todavía tiene poder nucleofílico:

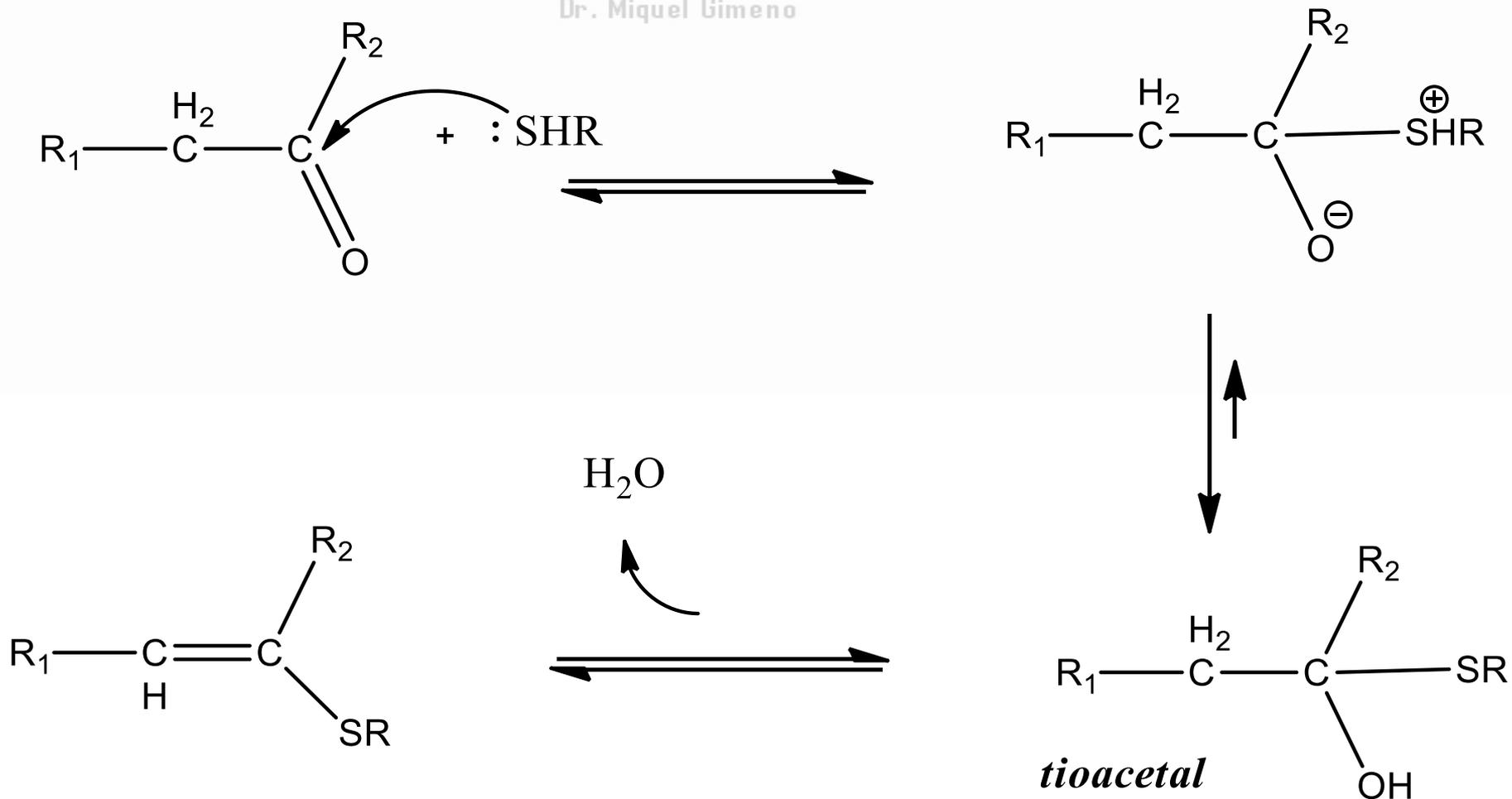




Adición nucleófila de ácido sulfhídrico o tioles (mercaptanos) a carbonilo

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

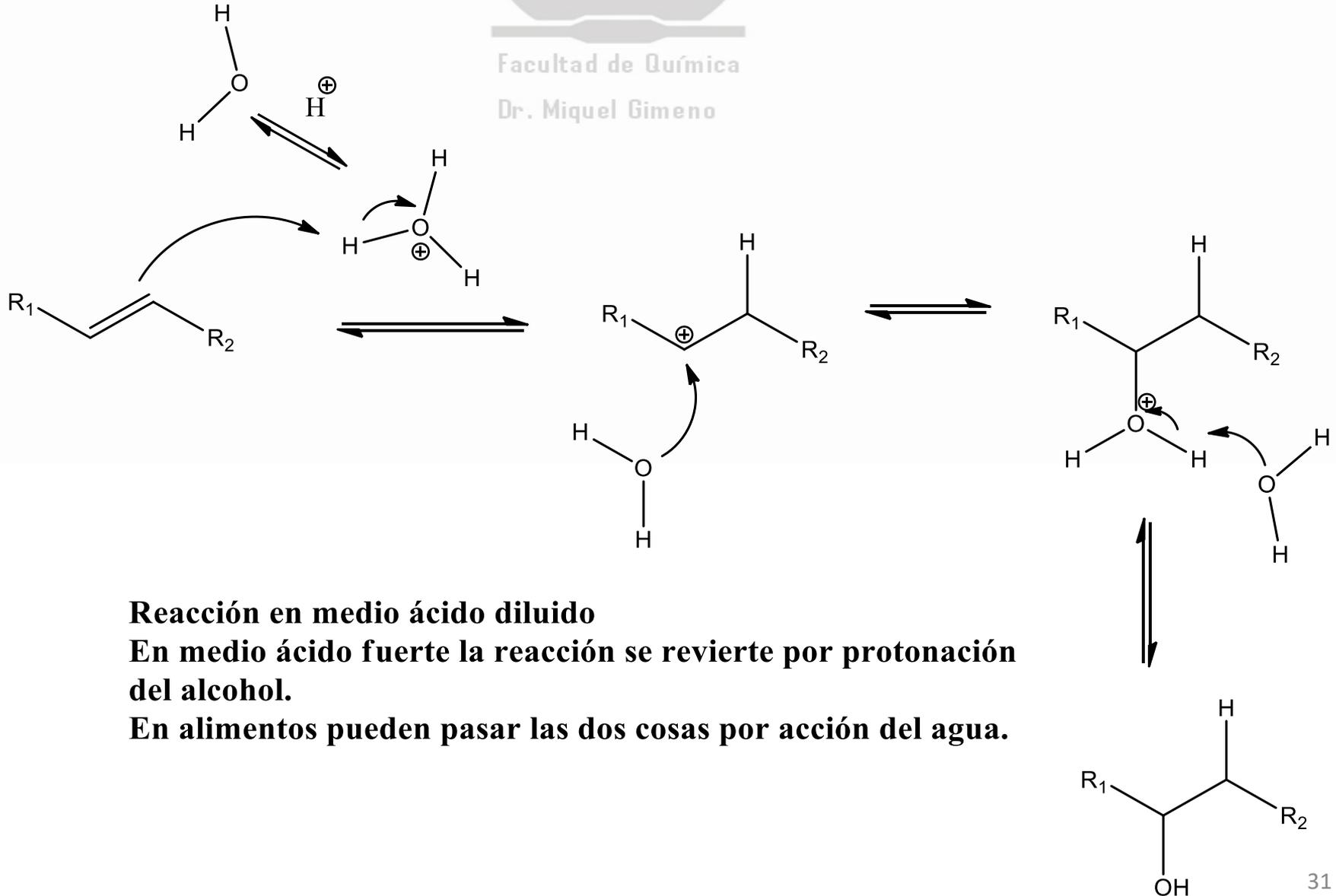


Hidratación de dobles enlaces



Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

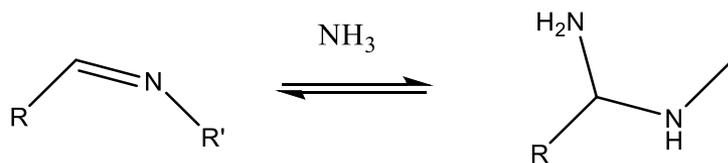
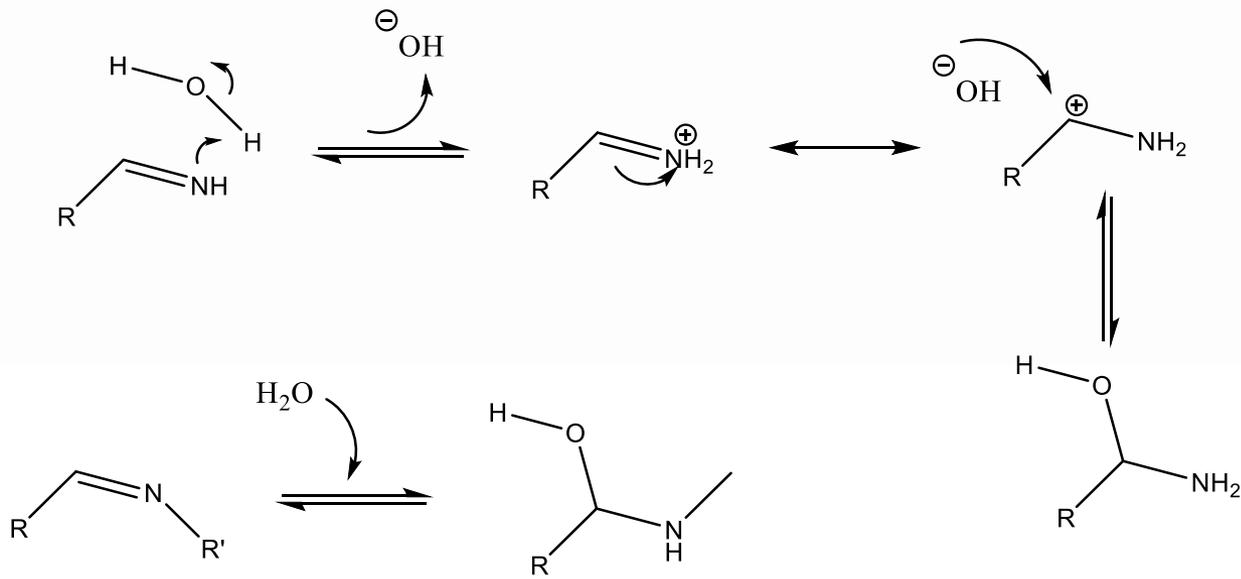
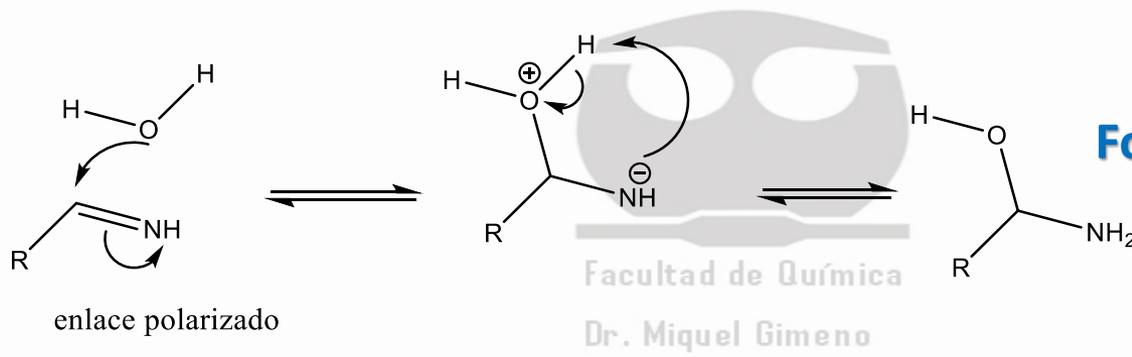


Reacción en medio ácido diluido

En medio ácido fuerte la reacción se revierte por protonación del alcohol.

En alimentos pueden pasar las dos cosas por acción del agua.

Hidratación de iminas Formación de hemiaminales



La Sustitución Electrófila Aromática S_EAr

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

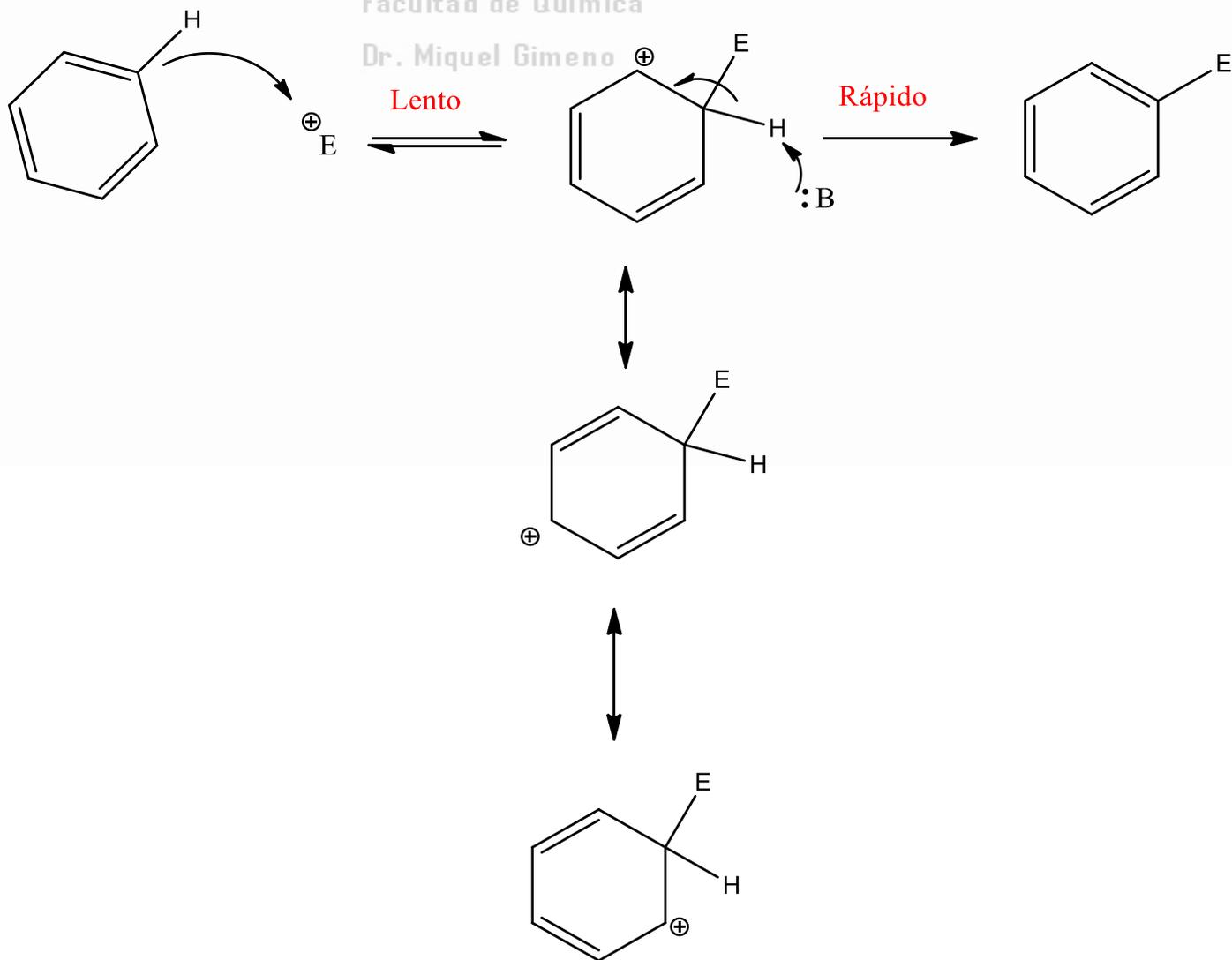
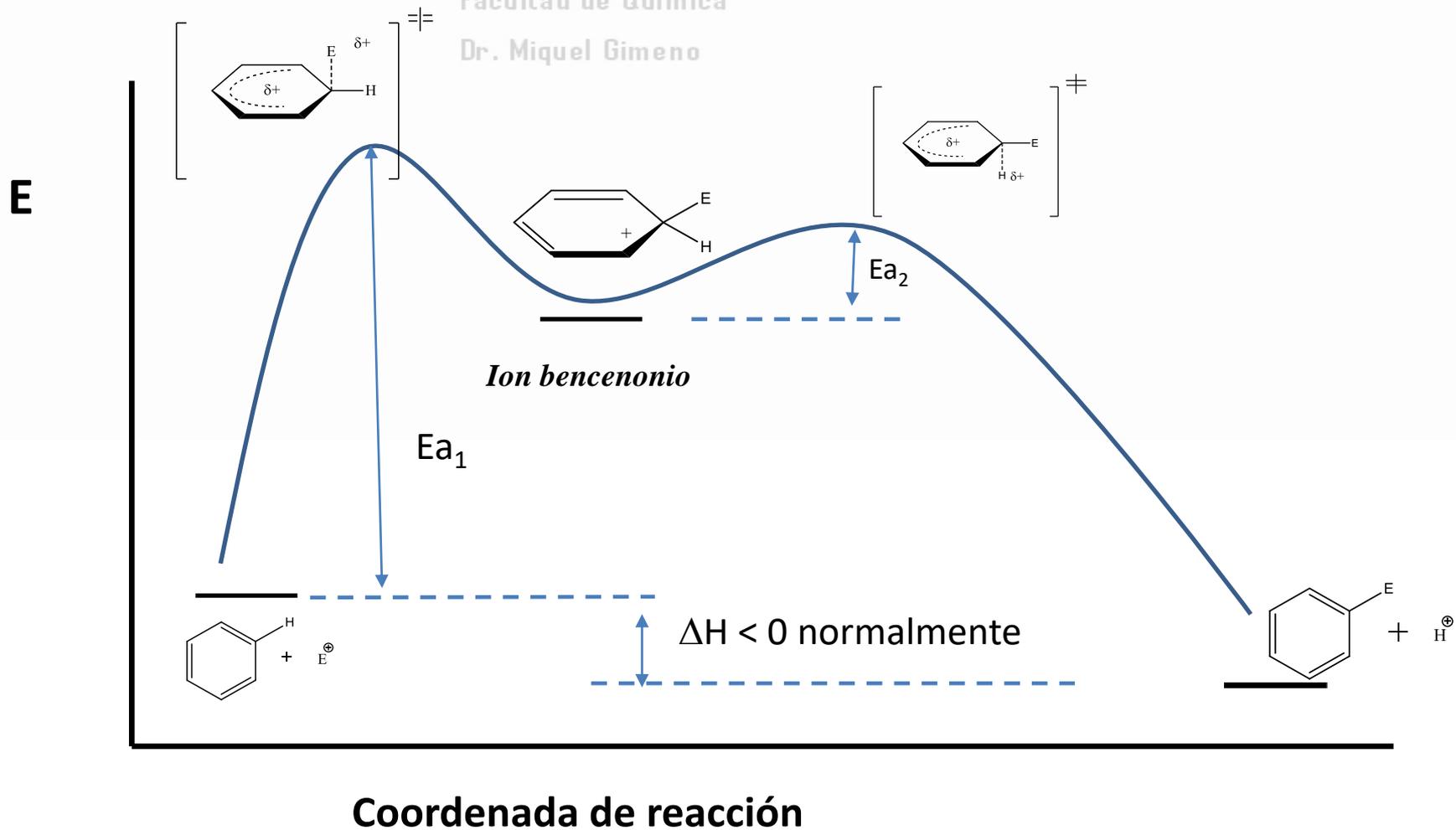


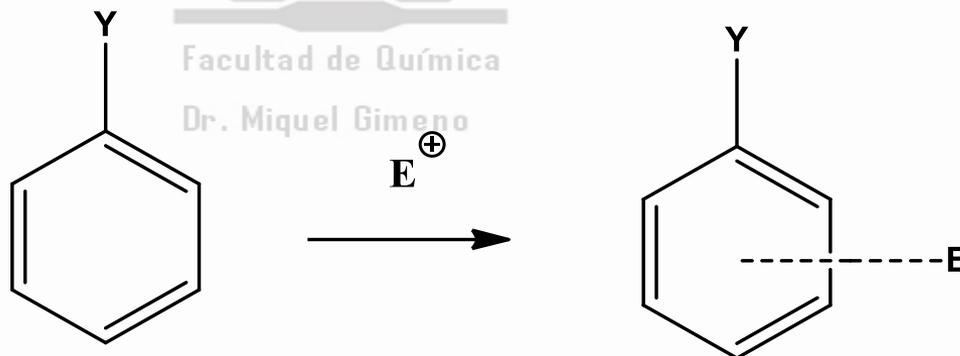
Diagrama de energía S_EAr

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



Activadores y desactivadores del sexteto π en la S_EAr



**Desactivadores /
orientadores Meta**

$-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$

$-\text{NO}_2$

$-\text{CO}_2\text{H}$

$-\text{CN}$

CO_2CH_3

COCH_3

CHO

**Desactivadores /
orientadores Orto y Para**

$-\text{F}$

$-\text{Cl}$

$-\text{Br}$

$-\text{I}$

**Activadores /
orientadores Orto y Para**

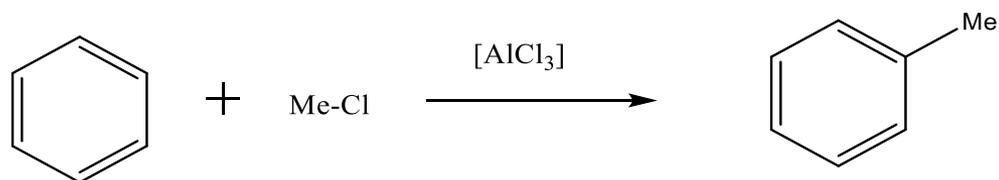
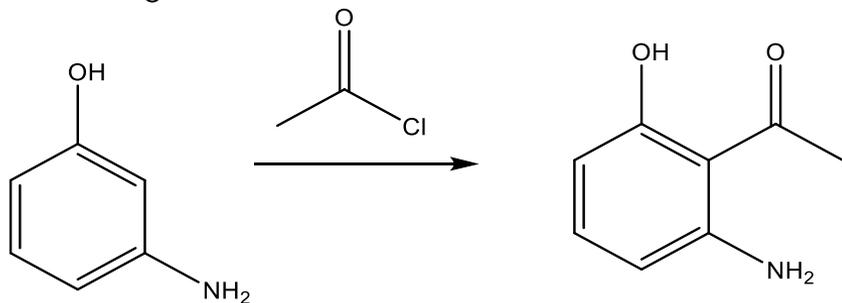
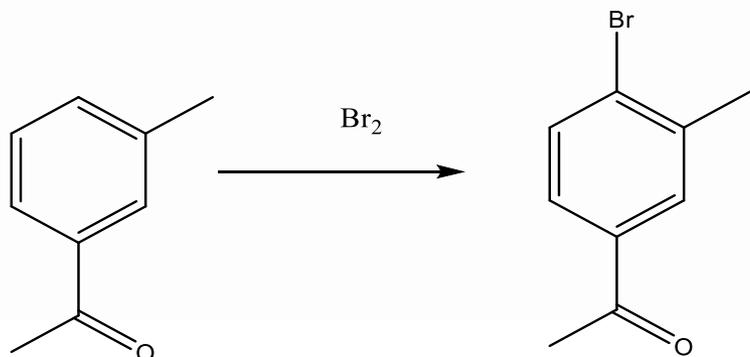
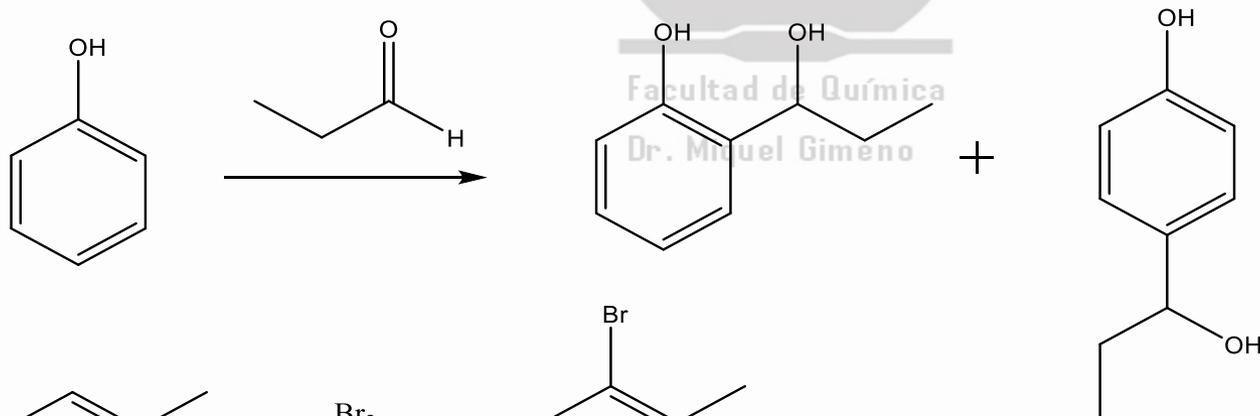
$-\text{CH}_3$

$-\text{OH}$

$-\text{NH}_2$

$-\text{NHCOCH}_3$

Ejemplos de reacción de S_EAr

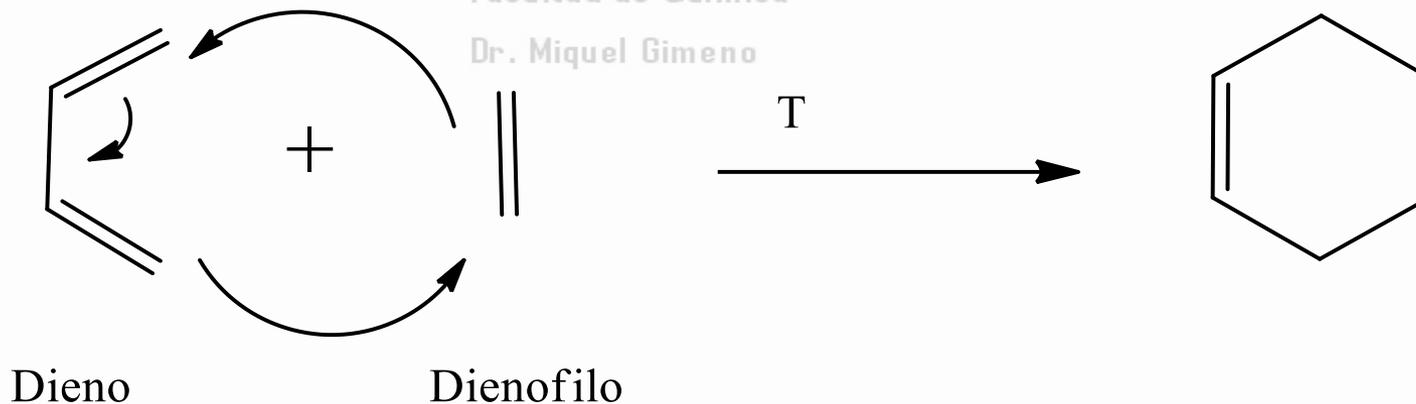


Acilación de Friedel-Crafts uso de Ácidos de Lewis como catalizadores.

También puede haber acilación en bencenos no activados

La reacción de Diels-Alder

Mecanismo concertado

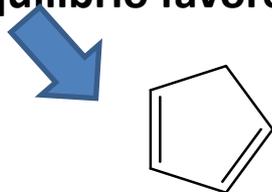


Buenos dienos

(como más ricos en e⁻ mejor)

↓
Sustituyentes e⁻ donadores (-OR, X...)

Estructura *cis* (equilibrio favorecido a *trans*)

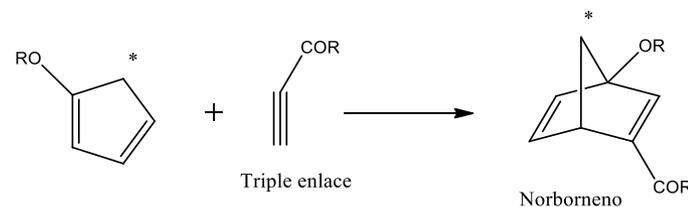


Buenos dienófilos

(como más pobres en e⁻ mejor)

↓
Sustituyentes e⁻ atractores (NO₂, COR...)

Doble o triple enlace

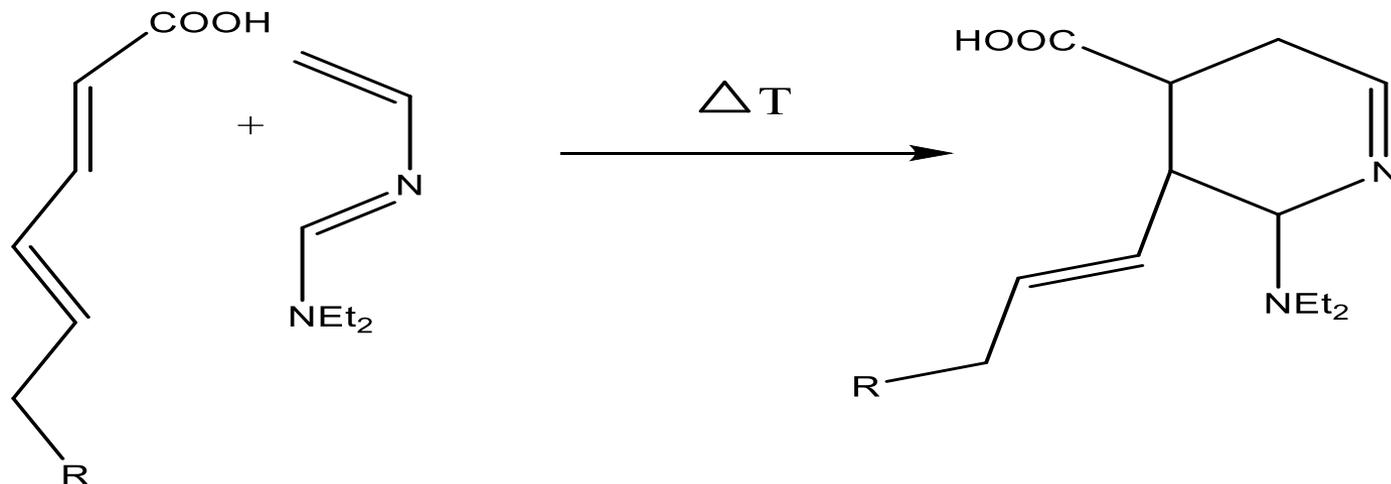
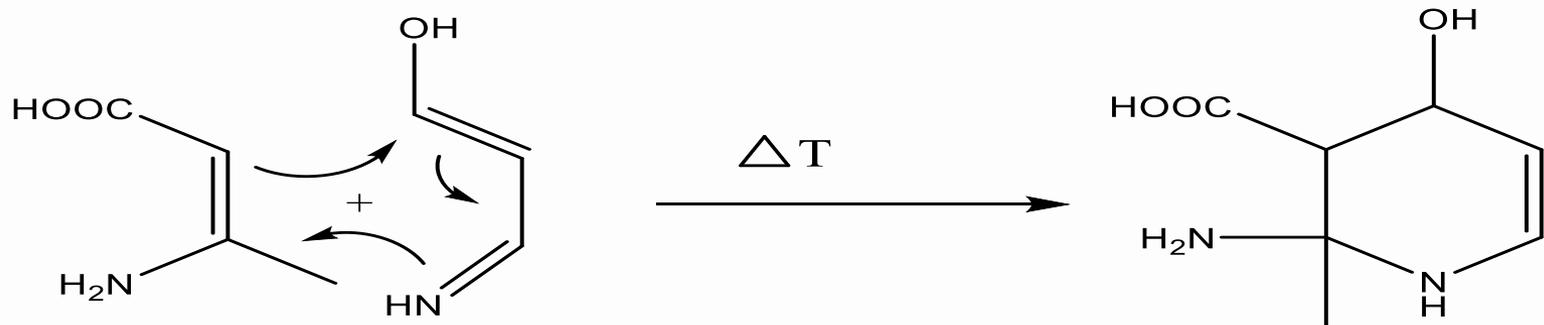


Hetero Diels-Alder

Facultad de Química

Dr. Miguel Gimeno

- En alimentos puede ocurrir la azo-Diels-Alder



Nomenclatura básica



ORDEN DE PREFERENCIA ASCENDENTE

Alcanos < Halógenos < Triple enlace < Doble enlace < Hidroxilo < Amina < Cetonas < Aldehídos < Ésteres < Amidas < Ácidos carboxílicos

Grupo	Como sustituyente	Principal	Sustituyentes no principales en ciclos con nombre asignado	
			Grupo	Nombre
-OH	hidroxi	Alcohol/ol	-CCH ₃ =O	Acetil
-NH ₂	amino	Amina	-CH=O	Formil
-C=O	oxo	Cetona/ona	-OEt	Etoxi
-CH=O	carbaldehído/oxo	Aldehído/al	-OMe	Metoxi
-CRO=O	R-oxicarbonil	Carboxilato de R	-CH ₂ OH	Hidroximetil
-CN=O	carbamoil	Amida	-CH ₂ CH ₂ -OH	Hidroxietil
-COOH	en ciclos: carboxílico	Ácido -ico		

Nomenclatura básica

- Se identifica el grupo funcional (GF) principal y se asigna carbono C1 (en ciclos el C1 puede no coincidir con el C del GF principal).
- Se identifica la cadena principal.
- Se asigna la numeración de los carbonos de la cadena principal en orden de preferencia de grupos (tabla anterior) y de los números más bajos posible.
- Se identifican los demás sustituyentes y sus números de enlace a los C de la cadena principal, o número de enlace en caso de enlaces múltiples.
- Se escribe la molécula en orden alfabético.
- Los prefijos iso-, ciclo-, y neo- si cuentan en el orden alfabético.

Química orgánica 3 para QAs

La Química heterocíclica de Alimentos

Facultad de Química

Dr. Miguel Romero

Estudiaremos heterociclos principalmente aromáticos, y derivados de éstos, producidos al calentar alimentos en presencia de actividad de agua, mediante reacciones químicas regidas por mecanismos de ciclación iónica donde intervienen principalmente azúcares, además de proteínas, aminoácidos, y productos de oxidación lipídica, entre otros. Se denominan productos de glicosilación avanzada y contribuyen principalmente al olor, sabor, color y toxicidad en los alimentos. Se denomina también “pardeamiento no enzimático” por el color marrón que adquieren algunos alimentos al ser calentados, y diferenciarlo de aquel producido por enzimas como fenol oxidasas.



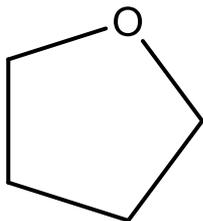
Nomenclatura de heterociclos

Isociclos: Un sólo tipo de átomo principal en todo el anillo.

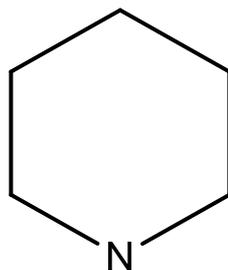
Heterociclos: Uno o más átomos diferentes a los otros.

Menos los metales y los halógenos todos los otros heteroátomos pueden formar heterociclos pero los más importantes son:

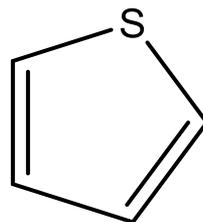
N, O y S



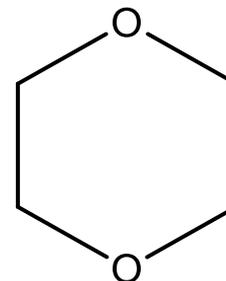
Tetrahidrofurano



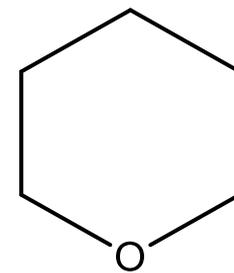
Piperidina



Tiofeno



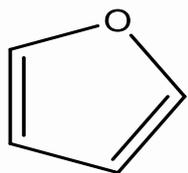
1,4-dioxano



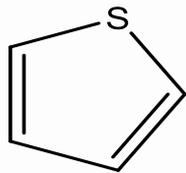
oxano

Heterociclos aromáticos

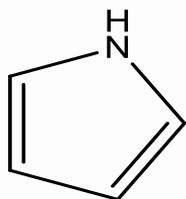
Dr. Miquel Gimeno



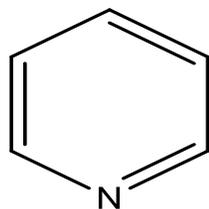
furano



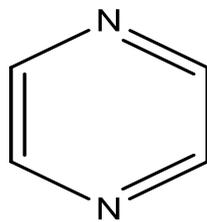
tiofeno



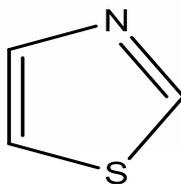
pirrol



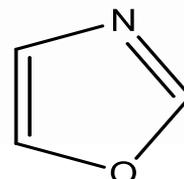
Piridina



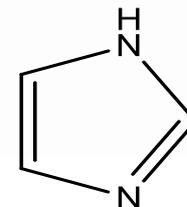
Pirazina



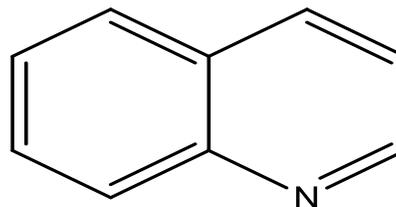
tiazol



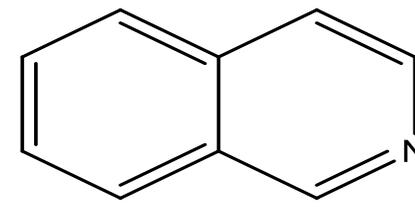
oxazol



imidazol



Quinolina



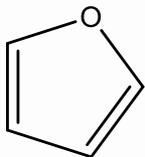
Isoquinolina

Nomenclatura

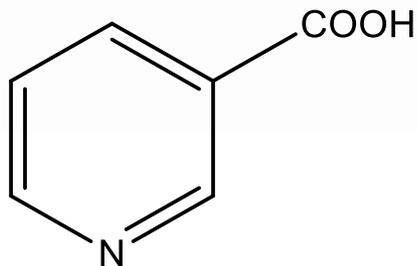


Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

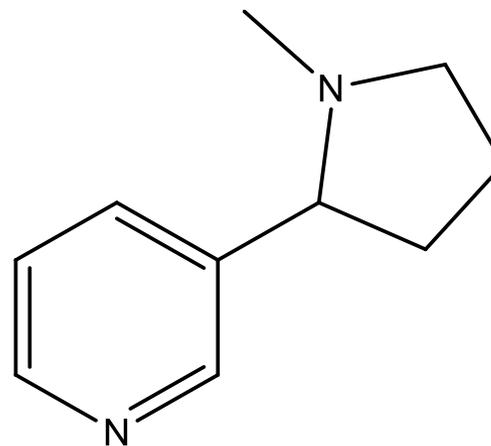
Nombre común: invención conforme se fueron descubriendo y anterior a la nomenclatura sistemática de la *Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC)*.



El nombre *furano* viene del Latín *furfur* que significa salvado



ácido nicotínico o
3-carboxipiridina



nicotina

Existen ciertas reglas:

Prefijo

O oxa/oxo

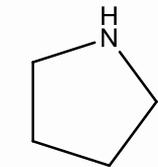
S tio

N aza

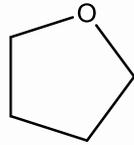
en el Anillo

5 ol/ola

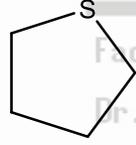
6 ina



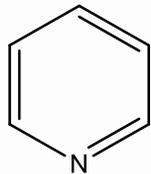
Pirrolidina



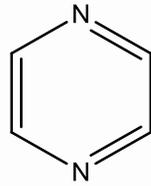
Tetrahydrofurano
oxolano



Tetrahidrotiofeno
Tiolano



Piridina



Pirazina

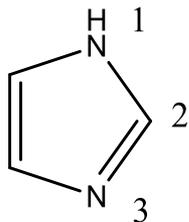
Monociclos con un heteroátomo

El heteroátomo se nombra como uno

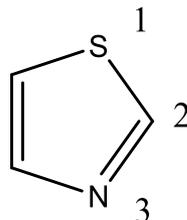
Con 2 heteroátomos (AZOLES)

El número más bajo posible. En diazoles el N enlazado a H tiene posición uno.

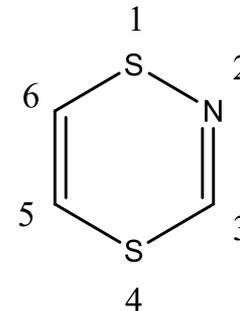
Heteroátomos distintos preferencia O > S > N



1,3-diazol o imidazol

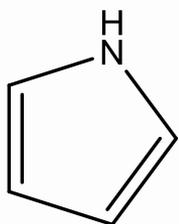


1,3-tiazol (NO 1,3-azotiol)
(NO 1,3-tiozol)

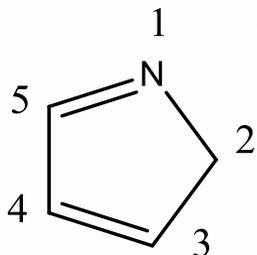


1,4,2-ditiazina
(NO 1,4,2-ditiozina)

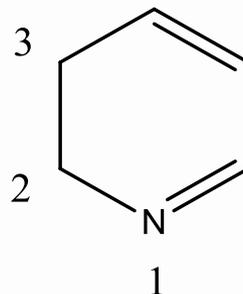
Quando son parcialmente hidrogenados/Parcialmente insaturados



pirrol



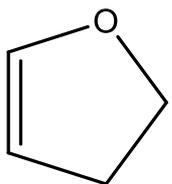
2H-Pirrol (NO 5H pirrol)



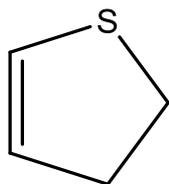
2,3-dihidropiridina



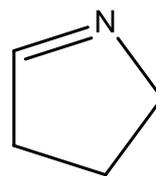
En caso de que no tengan un nombre común anterior a la nomenclatura de la IUPAC, se nombran a partir del compuesto insaturado, pero no siempre.



2,3-dihidrofurano

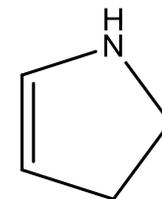


2,3-dihidrotiofeno

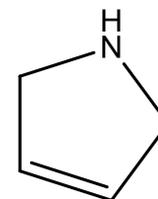


1-Pirrolina

Las pirrolinas



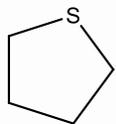
2-Pirrolina



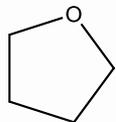
3-Pirrolina

Otros derivados reducidos (hidrogenados) de heterociclos aromáticos

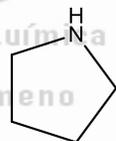
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



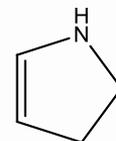
tetrahidrotiofeno
tiolano



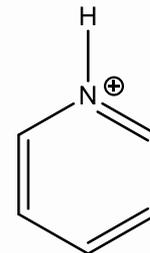
tetrahidrofurano
oxolano



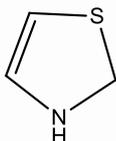
Pirrolidina



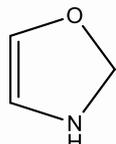
2-Pirrolina



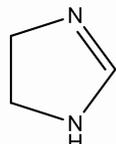
Ión piridinio



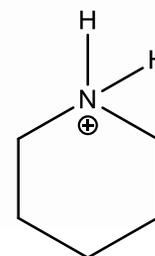
tiazolinas



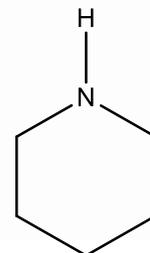
oxazolinas



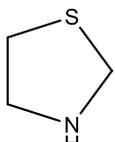
imidazolinas



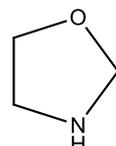
Ión piperidinio



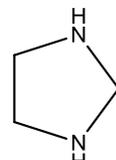
piperidina



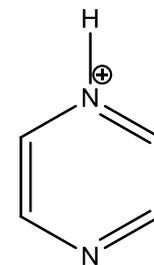
tiazolidina



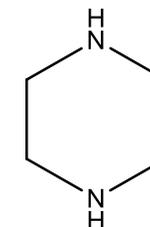
oxazolidina



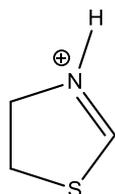
imidazolidina



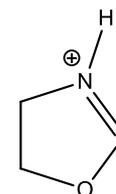
ión pirazinio



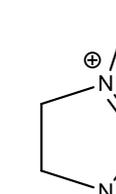
piperazina



ión tiazolinio



ión oxazolinio



ión imidazolinio

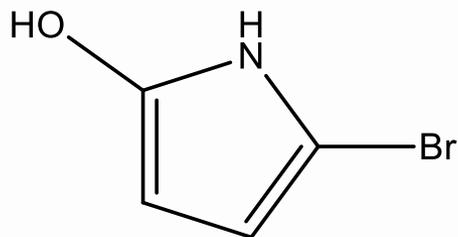
Sustituidos. Los carbonilos tienen preferencia sobre los hidroxilos y halógenos



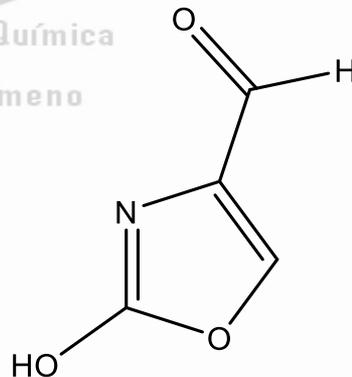
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



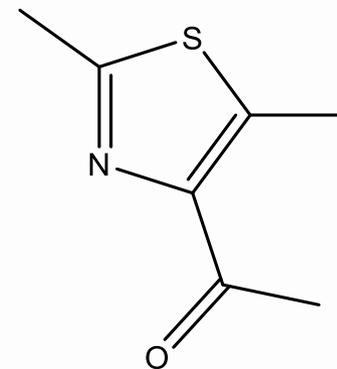
Los sustituyentes *Formil* y *Acetil*



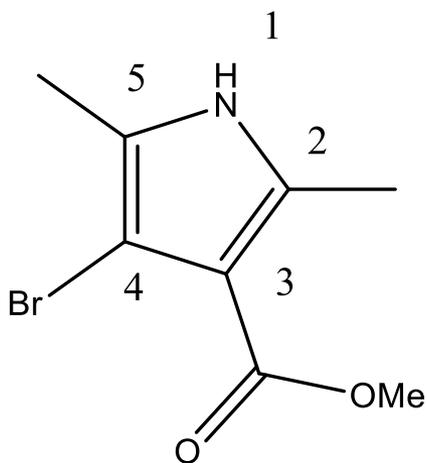
5-Bromo-2-hidroxipirrol



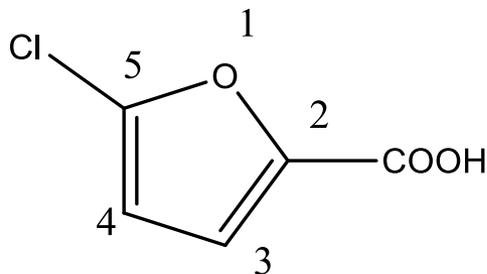
4-Formil-2-hidroxioxazol



4-Acetil-2,5-dimetiltiazol



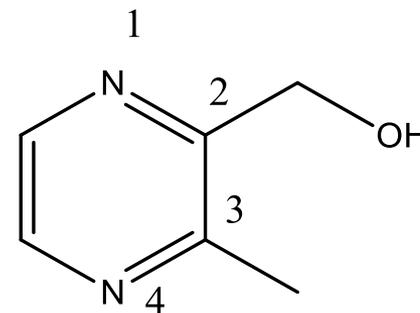
4-bromo-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



ácido 5-cloro-2-furoico



El sustituyente hidroximetil



2-Hidroximetil-3-metilpirazina

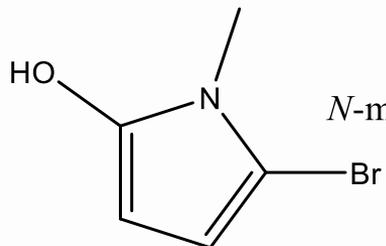
Sustituidos. Los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno

Facultad de Química

Dr. Miguel Gimeno

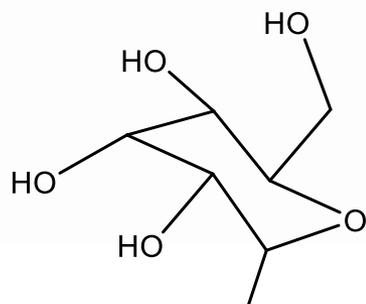


Se puede poner con número (1) en lugar de *N*, pero entonces si debe ponerse en orden alfabético



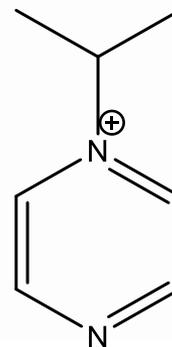
N-metil-5-bromo-2-hidroxipirrol

(5-bromo-2-hidroxi-1-metilpirrol)



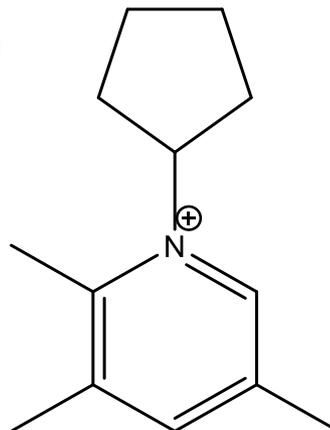
N-Glucosil-3-hidroxipirrol

(1-Glucosil-3-hidroxipirrol)



Ion *N*-isopropilpirazinio

(Ion 1-isopropilpirazinio)



Ion *N*-ciclopentil-2,3,5-trimetilpiridinio

(Ion 1-ciclopentil-2,3,5-trimetilpiridinio)

Conceptos generales de nomenclatura de heterociclos



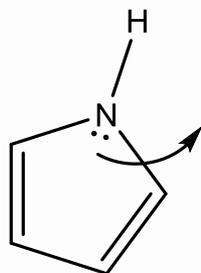
Dr. Miquel Gimeno

- **La posición uno del anillo es la que corresponde al heteroátomo.** En caso de haber más de uno el orden de preferencia es O-S-N.
- Los sustituyentes se nombran siguiendo los conceptos de la nomenclatura sistemática.
- Los sustituyentes alquílicos se colocan en orden alfabético.
- Si dos o más sustituyentes son iguales, se usan los prefijos di, tri, tetra, etc.
- Un número y una palabra se separan con un guion; los números se separan con una coma.
- Ácidos y ésteres siguen la misma numeración, pero se describen como ácidos o carboxilatos de alquilo.
- Sustituyentes sobre N se nombran primero después de N-
- Al alfabetizar no se toma en cuenta los prefijos di, tri, tetra, sec y ter.
- **Los prefijos iso, ciclo y neo sí se toman en cuenta al alfabetizar.**
- Los halógenos tienen preferencia sobre sustituyentes alquílicos
- Grupos con átomos de oxígeno tienen preferencia sobre sustituyentes alquílicos y halógenos.

Principios básicos de Química Heterocíclica

EL HETEROÁTOMO TIPO-PIRROL

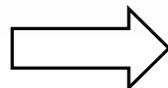
Dr. Miquel Gimeno



Par no enlazante contribuye a la aromaticidad
El pirrol es un compuesto aromático. Molécula plana

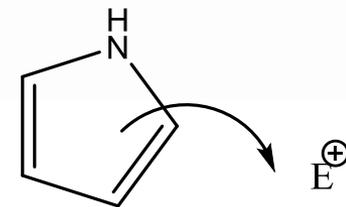
COMPUESTO π -EXCESIVO

Los e^- no enlazantes del N los da al anillo



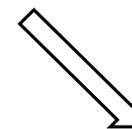
Experimenta reacciones de

S_EAr

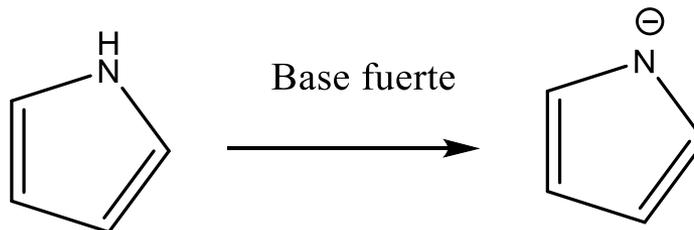


El N no es nucleófilo. No se comporta como una amina

Es moderadamente ácido $pK_a = 17$



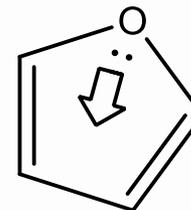
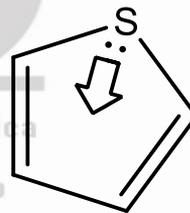
Análogo a bencenos activados
orientación a orto



CONTRIBUYEN EN EL SEXTETO AROMÁTICO

¿Qué ocurre con furano y tiofeno?

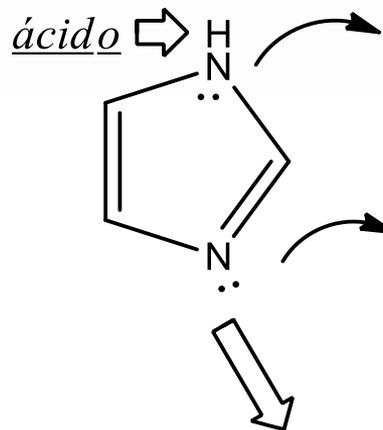
Es lo mismo son heteroátomos tipo-pirrol



TAMBIÉN SON TIPO PIRROL

Al igual que pirrol son π -excesivos y experimentan S_{EAr} con mayor facilidad que los bencenos incluso bencenos activados con G electrodonadores

imidazol

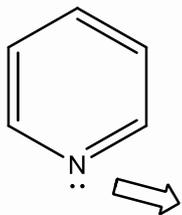


Si contribuyen a la resonancia NO BASICOS **TIPO-PIRROL**

No contribuyen a la resonancia son ORTOGONALES al sistema π
AMINA BÁSICA

HETEROÁTOMO TIPO PIRIDINA

Piridina



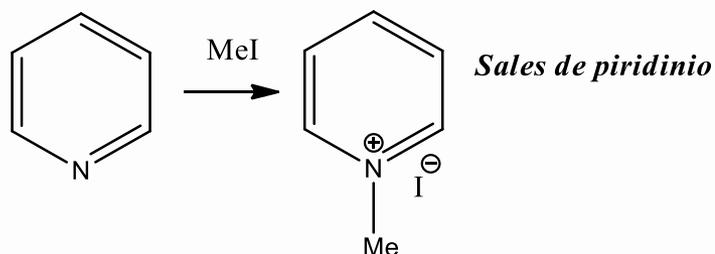
HETEROÁTOMO TIPO PIRIDINA

Par electrónico hibridación sp^2 en el plano del anillo CARÁCTER BÁSICO y ORTOGONAL al sistema π

La piridina es una base relativamente fuerte al contrario del pirrol pero menos que una alquilamina $R-NH_2$ sp^3

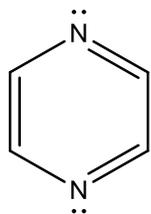
La S_EAr es menos factible que en el caso del benceno, si se da la orientación es a meta

Donde si hay adición E^+ es sobre el N por ser una base



La S_NAr también es difícil por la elevada densidad electrónica. En general los monoheterociclos aromáticos son malos para la S_NAr

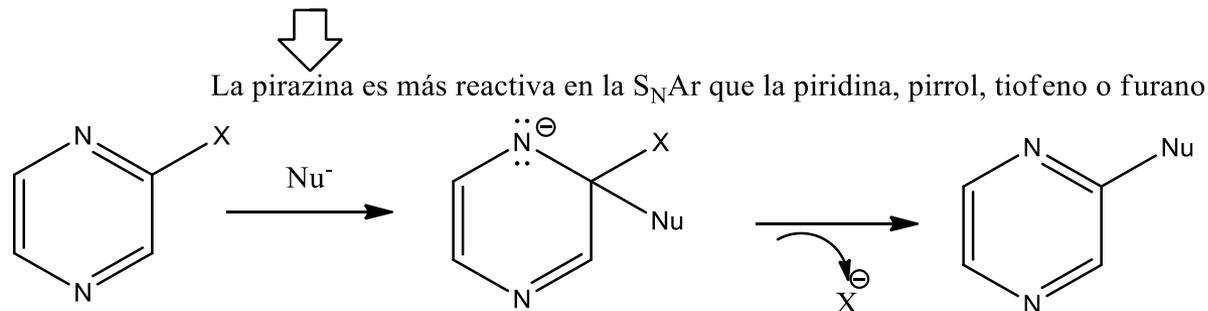
Pirazina



heteroátomos **TIPO PIRIDINA**

El ataque electrófilo ocurre sobre los N

Sin embargo el efecto inductivo de los 2 N hacen que los C estén muy desactivados



Estabilización por resonancia



Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

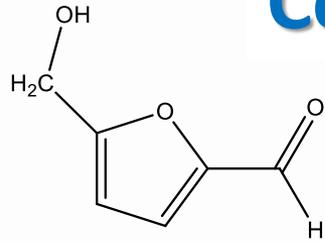
QUÍMICA HETEROCÍCLICA

del

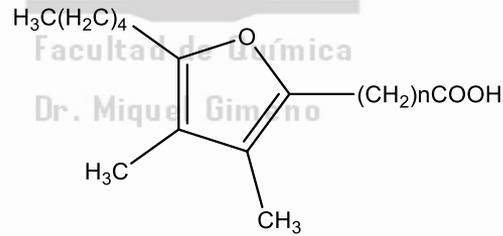
Pirrol, furano y tiofeno

**Síntesis básica por mecanismo de ciclación
iónica y reactividades de interés**

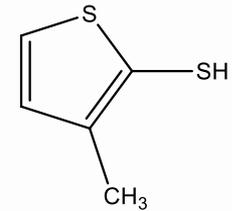
Compuestos representativos



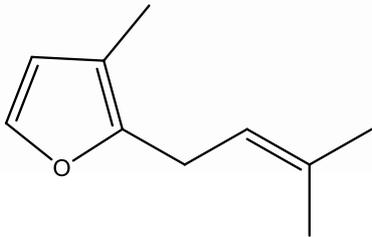
Hidroximetilfurfural (HMF)
Identificado en alimentos procesados leche, jugos de fruta, bebidas alcohólicas, miel.
Potencial Cancerígeno



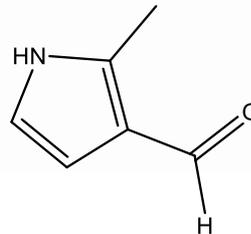
Ácidos grasos de furano
(Aceite de hígado de pescado, limón, fresas, champiñones)



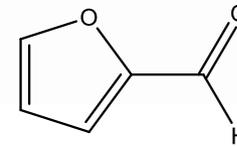
3-Metil-2-tiofenotiol
(Olor a carne cocida)



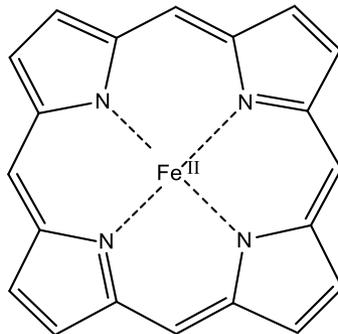
Se encuentra en el aceite de las rosas



3-Formil-2-metilpirrol
(Identificado en aromas de café tostado)

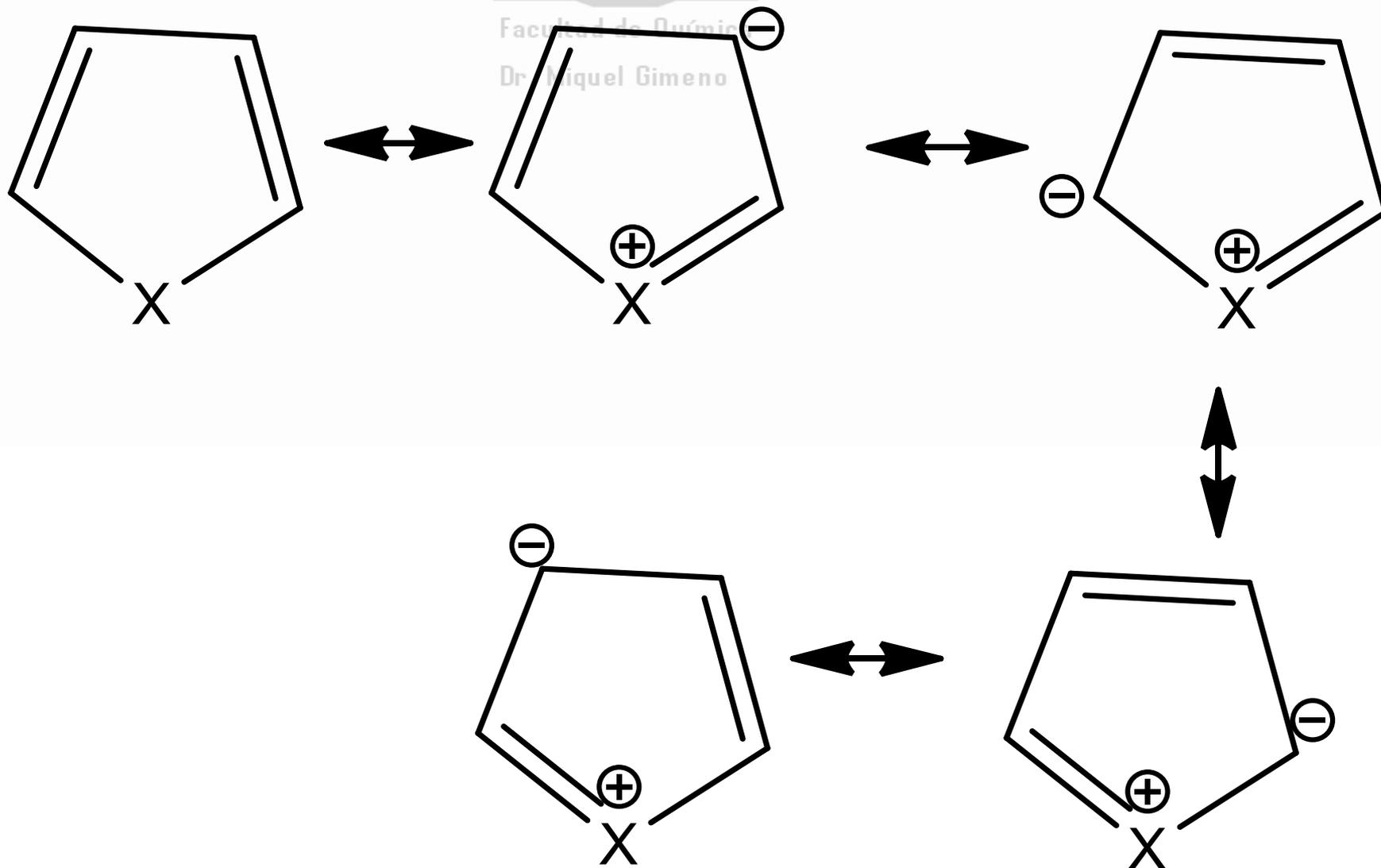


Furfural
(Aldehído industrial)

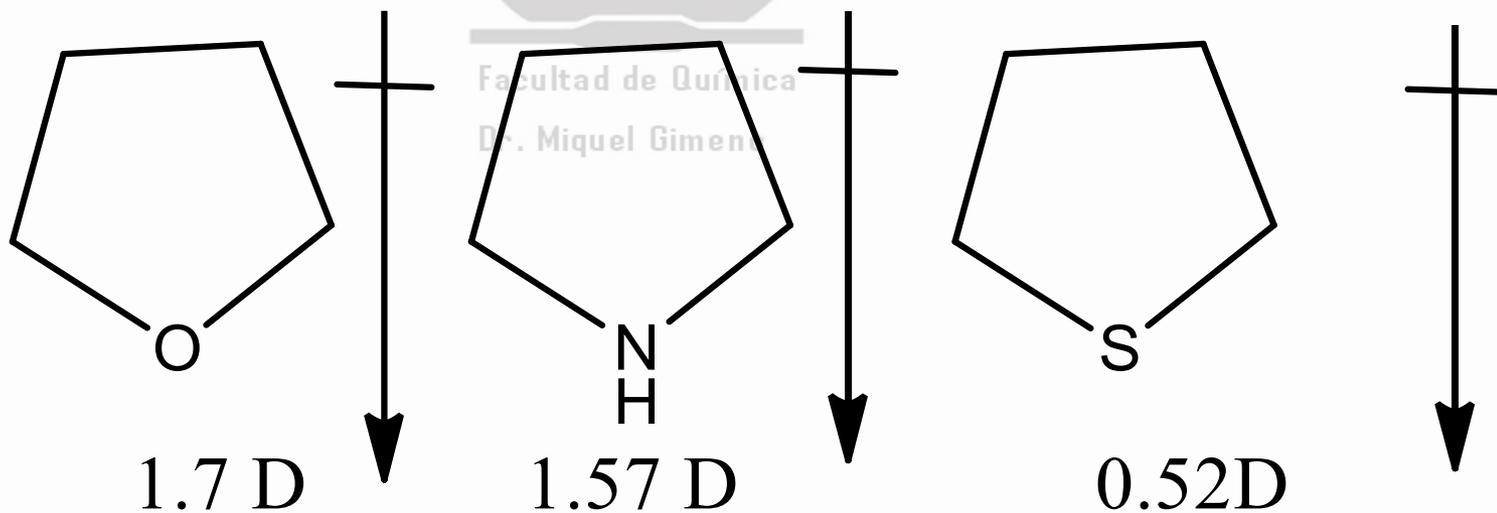


grupo Hemo
Presente en la sangre y en las clorofilas

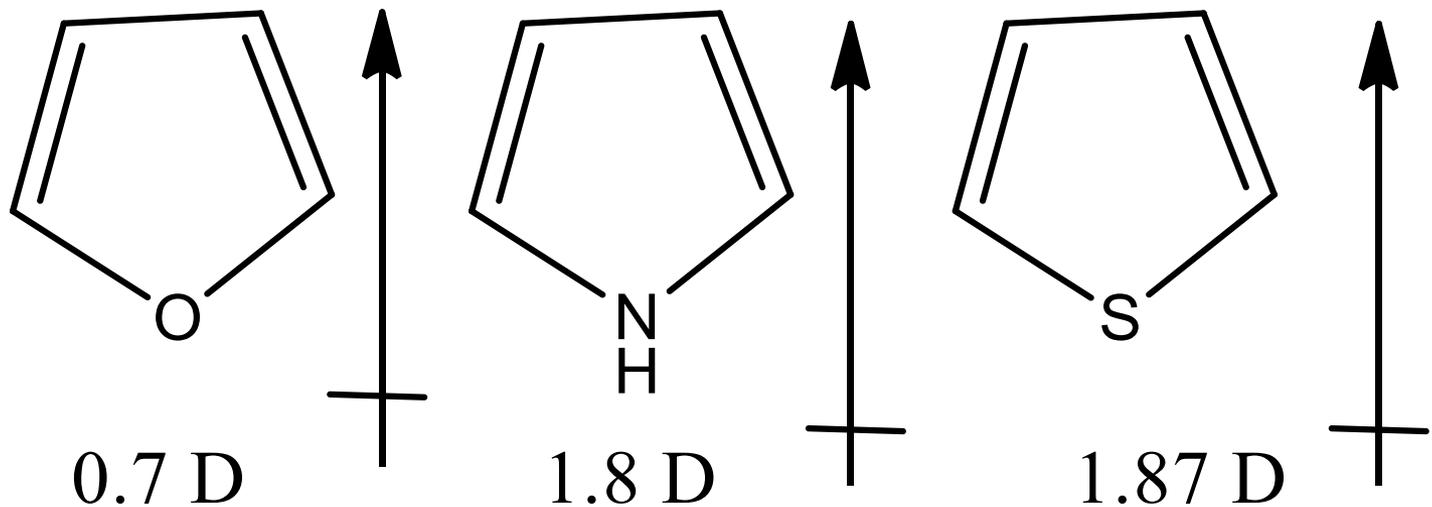
Resonancia en los heterociclos de 5 miembros



Momentos dipolares. Polarización molecular



$D = \text{Debyes}$

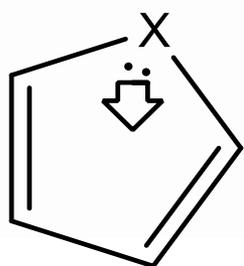


Concepto de aromaticidad

Facultad de Química

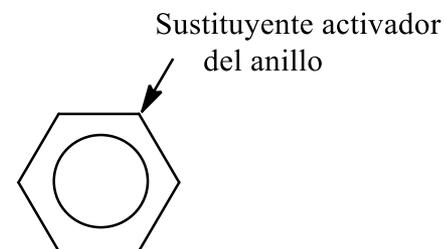
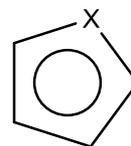
Dr. Manuel Gimeno

Heteroátomos “*tipo-pirrol*” en furano, tiofeno y pirrol.



El par electrónico no enlazante del heteroátomo contribuye a la resonancia. Deslocalización electrónica.

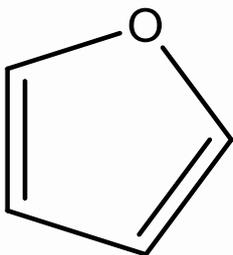
Hay 6 electrones π



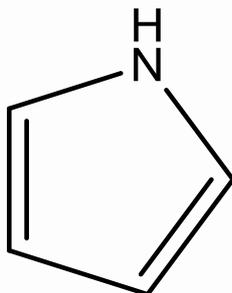
Análogo al benceno pero con diferencias debido al heteroátomo

Heterociclos aromáticos de 5 miembros

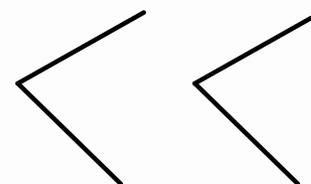
Furano



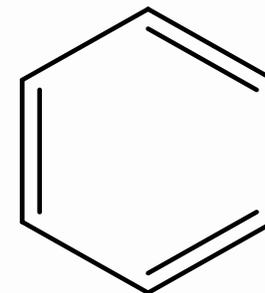
Pirrol



Tiofeno



benceno



Aromaticidad

LA EXPLICACIÓN ESTÁ EN LA ELECTRONEGATIVIDAD DE LOS HETEROÁTOMOS

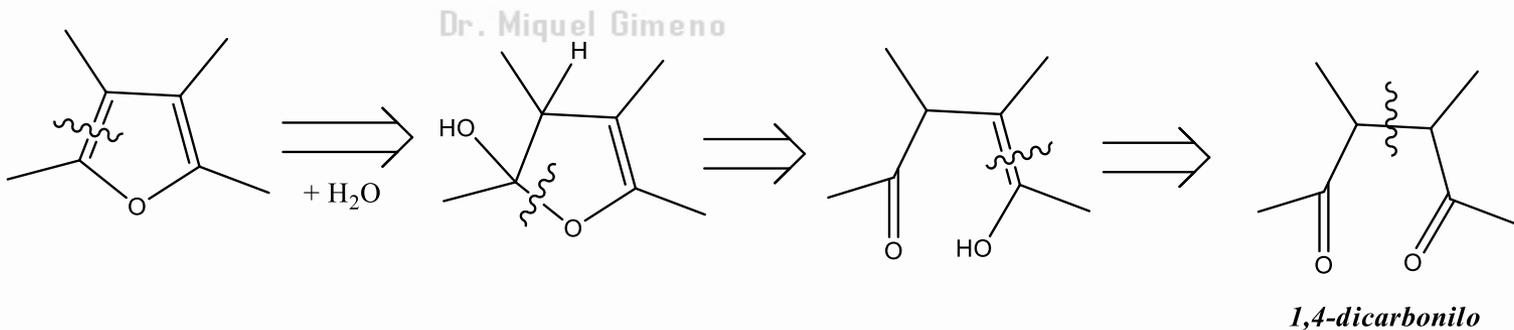


O es el átomo más electronegativo. Efecto atrayente de electrones menor cesión de electrones a la deslocalización aromática comparado con pirrol y tiofeno.

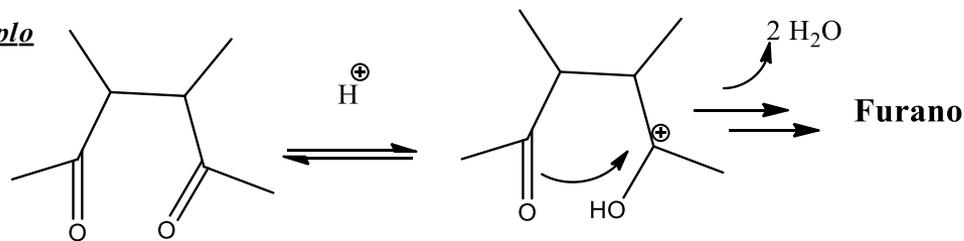
La retrosíntesis

La retrosíntesis o método de desconexión es una herramienta que nos permite elucidar teóricamente la ruta sintética más factible hacia la consecución del producto objetivo.

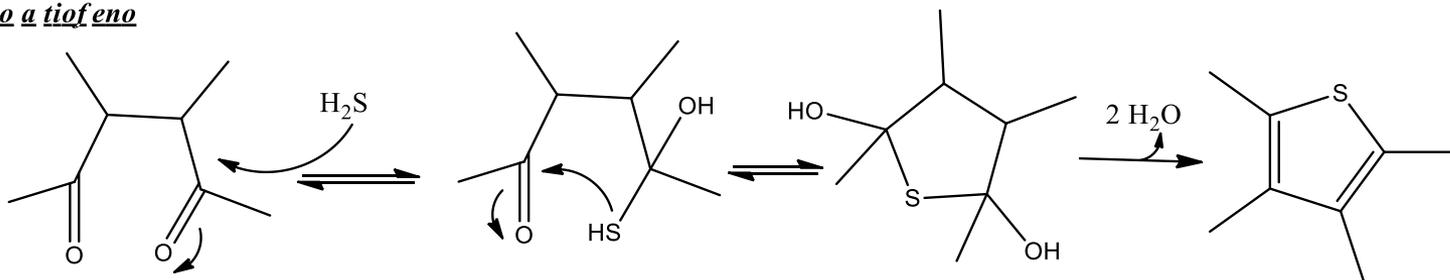
Es especialmente útil en síntesis de heterocícllos.



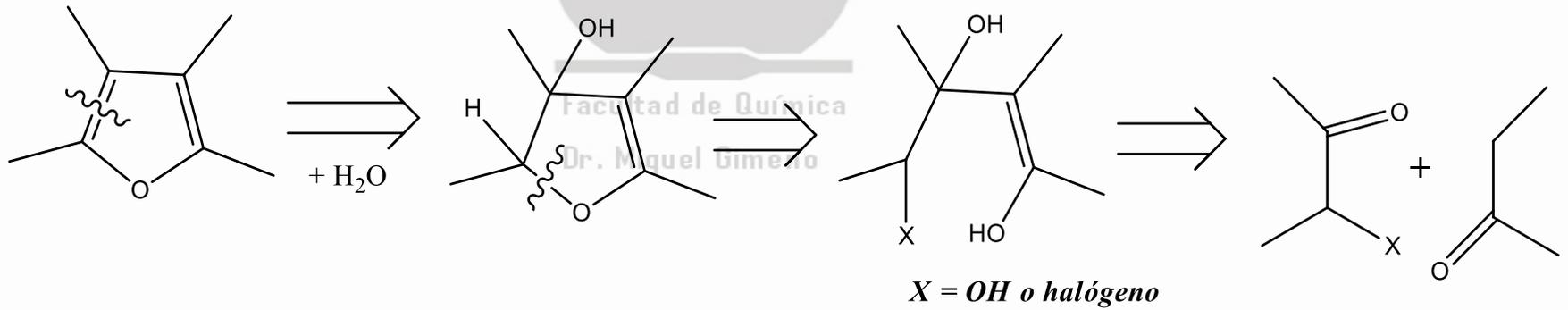
Ejemplo



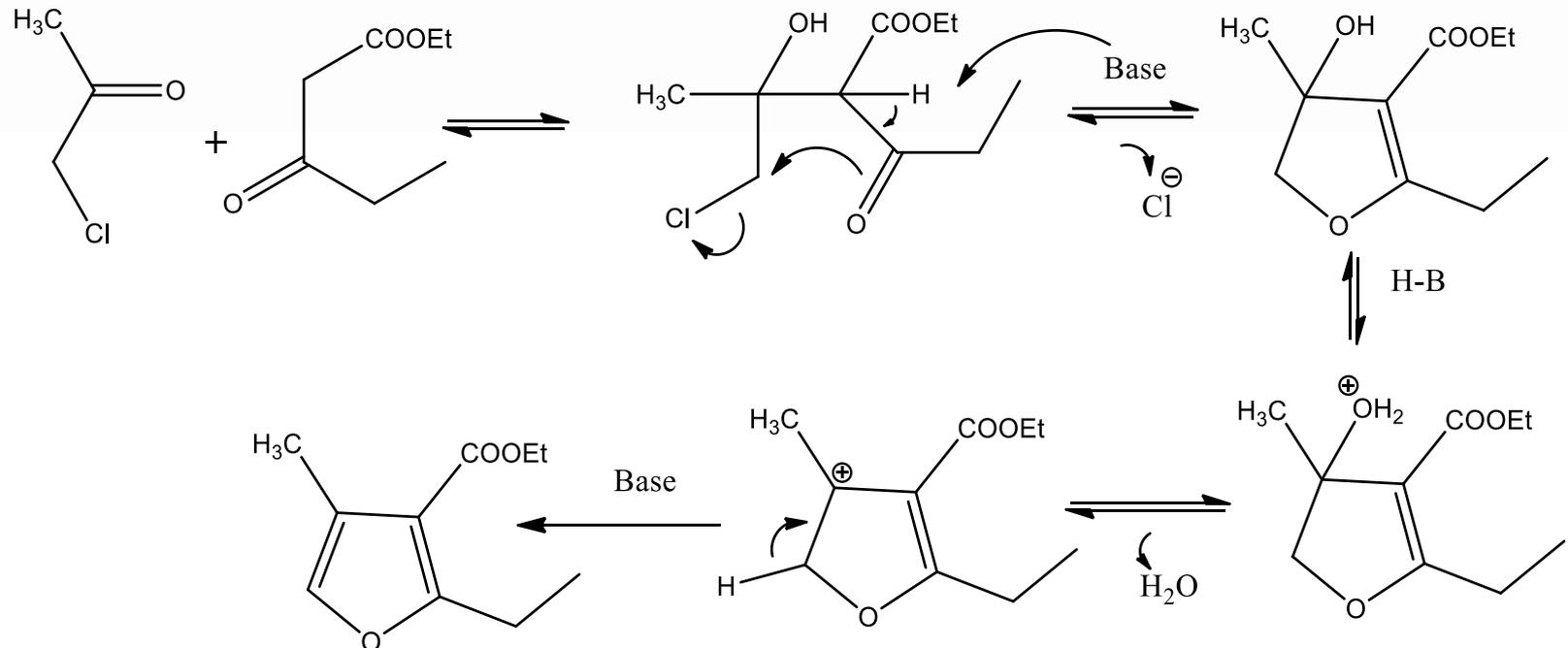
Ejemplo a tiofeno



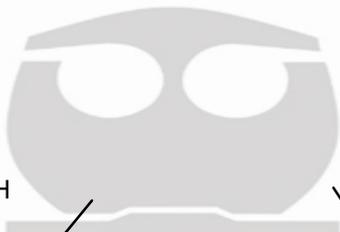
Pueden co-existir más de una retrosíntesis posible.



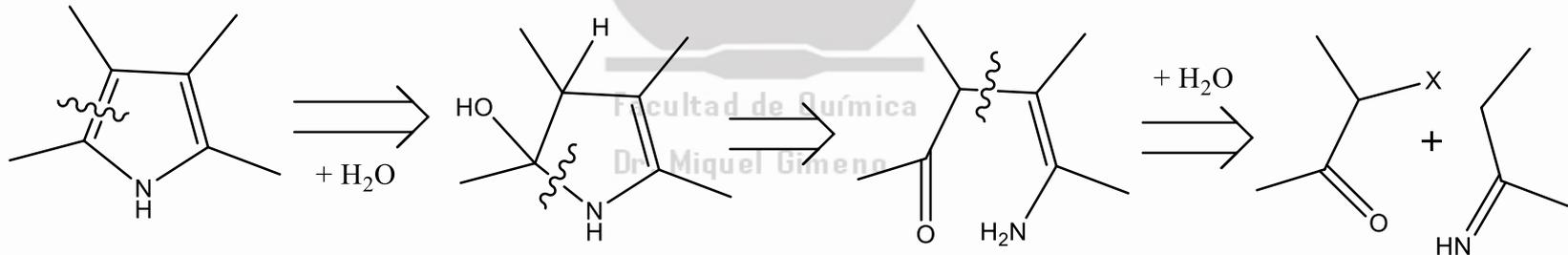
Ejemplo:



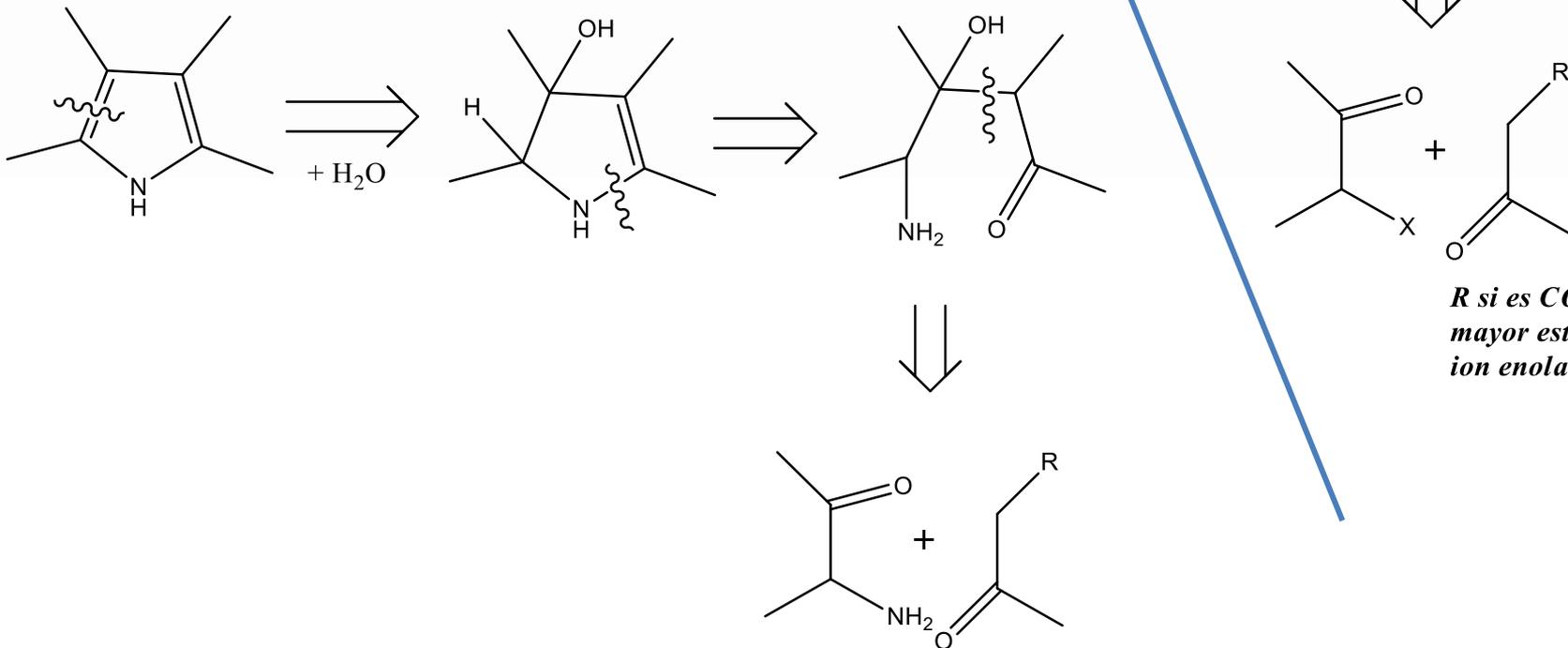
Retrosíntesis a pirroles



Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



o del otro lado:



*R si es COOR es mejor
mayor estabilidad de
ion enolato*

*Si R es carbonilo (COOR) mejor
estabilidad de intermedio ion enolato*



Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

Síntesis química básica de formación de heterociclos de 5 miembros y un heteroátomo

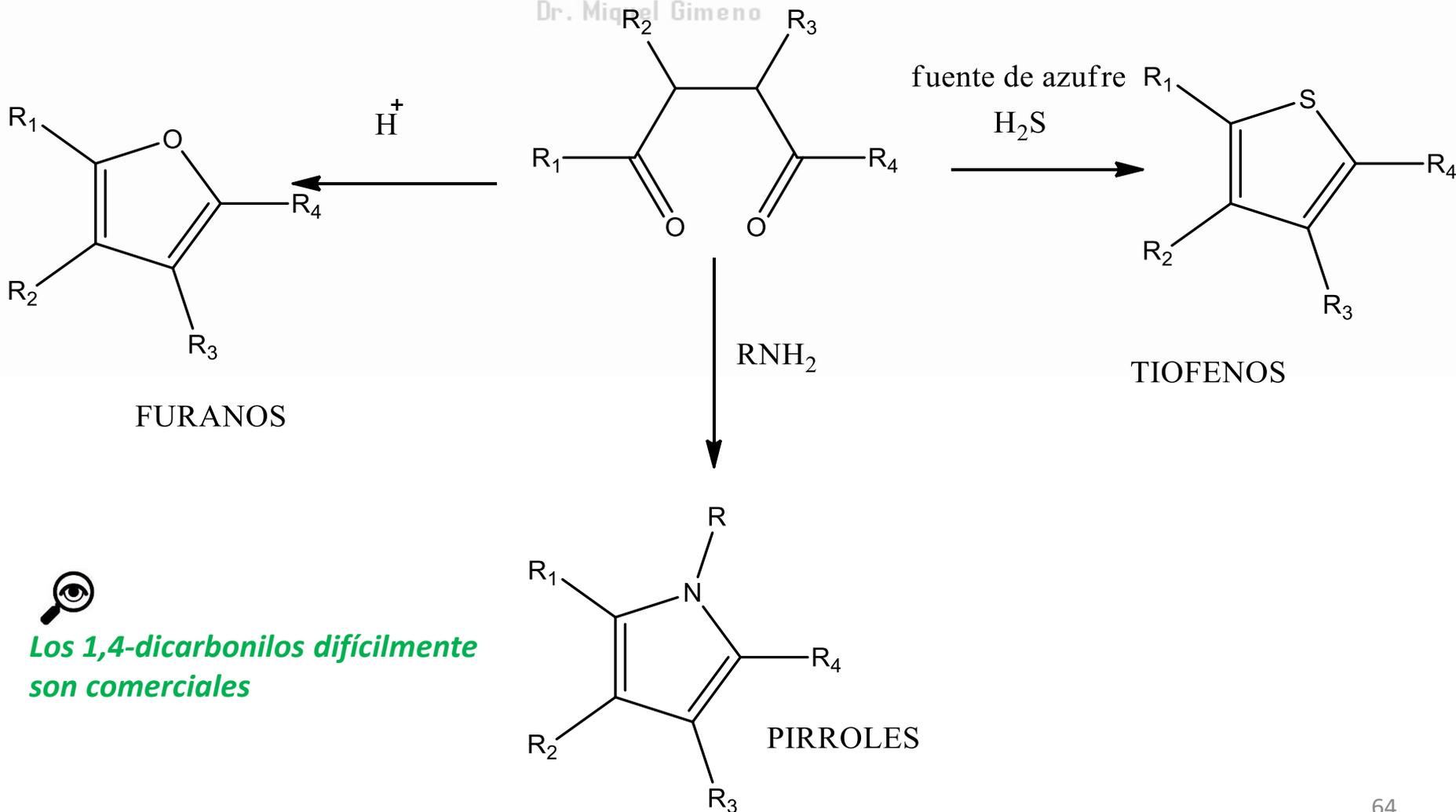
La ciclación iónica

- Las herramientas para entender la formación de heterociclos en alimentos

ANILLOS DE 5 MIEMBROS IDEALMENTE DESDE 1,4-DICARBONÍLICOS

Facultad de Química

Dr. Miguel Gimeno

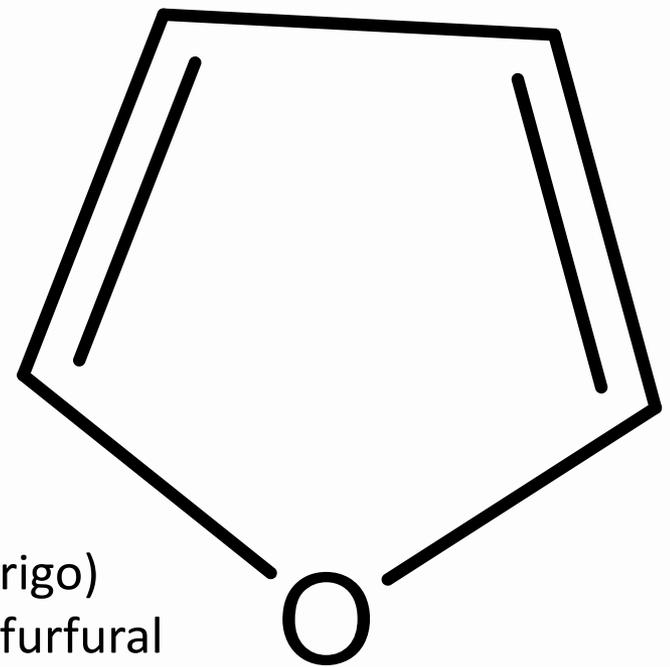


Los 1,4-dicarbonylos difícilmente son comerciales

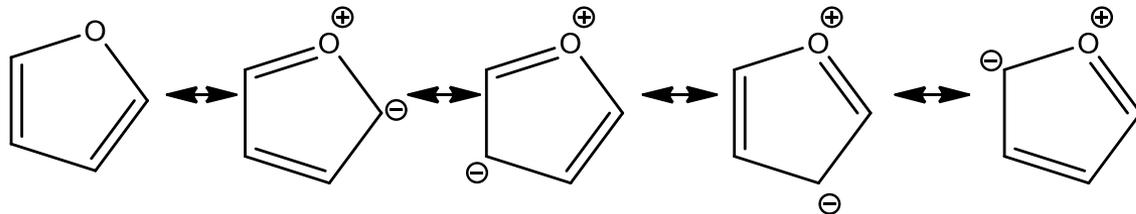


FURANOS

Departamento de Química
Dr. Miguel Gimeno



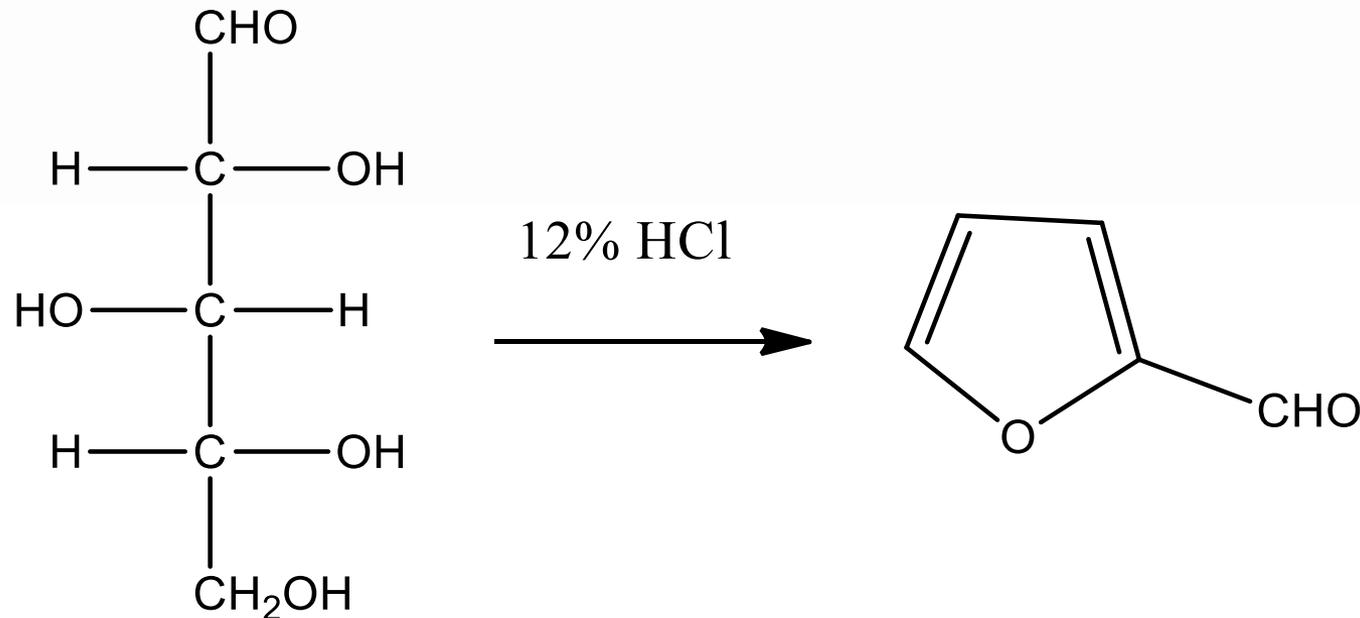
- **Furano** viene del Latín *furfur* que significa salvado (trigo)
- Principales derivados industriales: ácido 2-furoico y furfural
- Es un líquido claro e incoloro altamente inflamable y muy volátil P_{eb} cercano a c_n .
- El furano es muy tóxico y puede ser carcinógeno.
- Ampliamente distribuido en forma de derivados en la naturaleza (no todos tóxicos).



Síntesis de Furanos

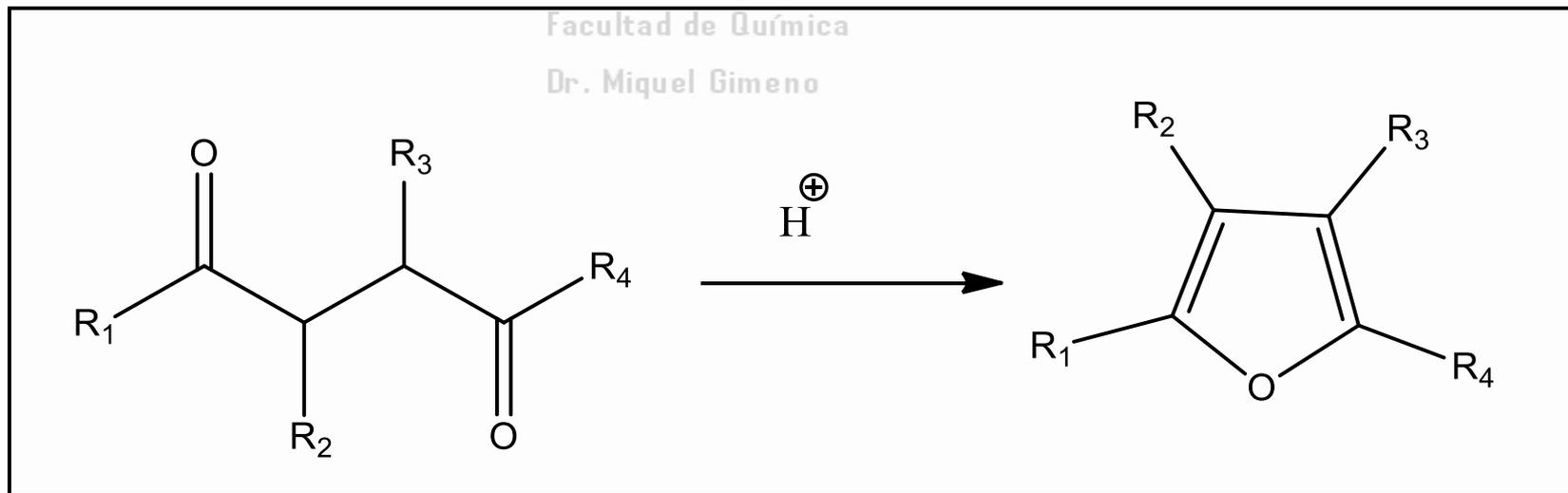
El derivado más importante es el furfural (IUPAC furan-2-metanal; Otros: 2-aldehídefurano, furan-2-carbaldehído, fural, aldehído piromúxico).

El furfural se obtiene con facilidad por hidrólisis ácida de polisacáridos y uso en fabricación y modificación de plásticos. Prohibido como herbicida o fungicida.

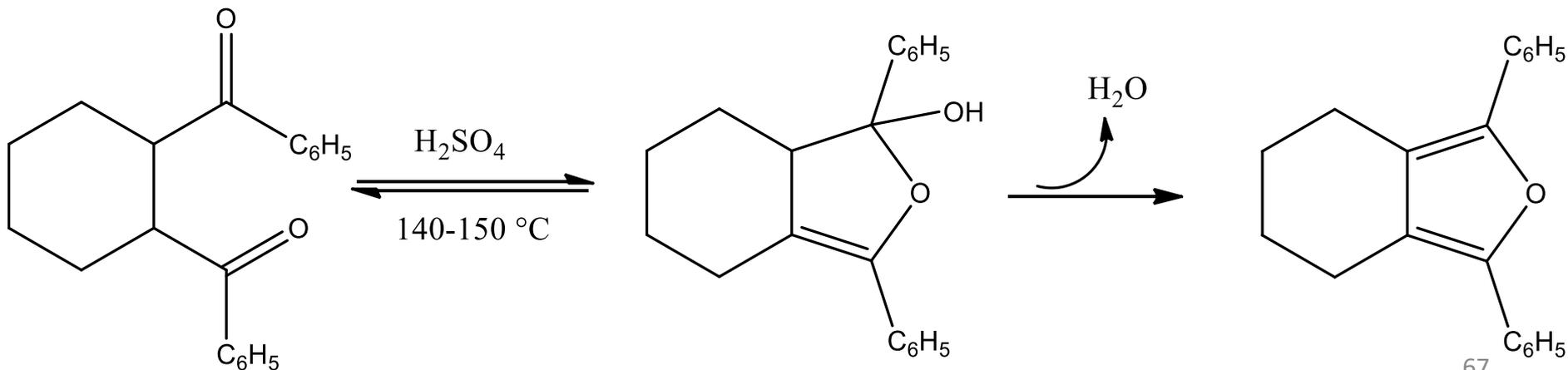


Síntesis de Paal-Knorr de Furanos

Calentamiento de un 1,4-dicarbonílico “enolizable” en medio ácido.



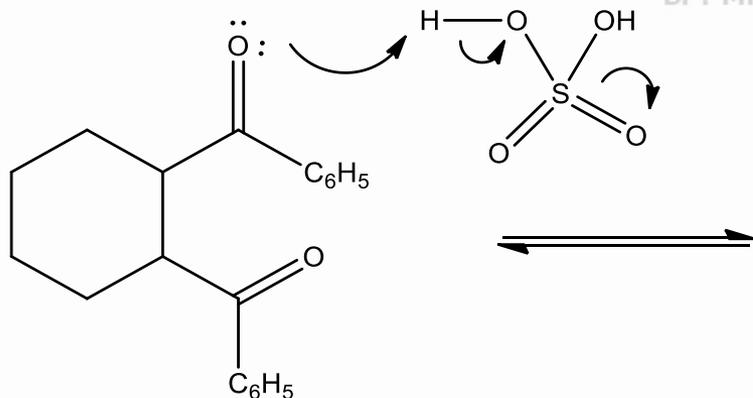
Ejemplo



Mecanismo de Paal-Knorr a Furanos

Facultad de Química

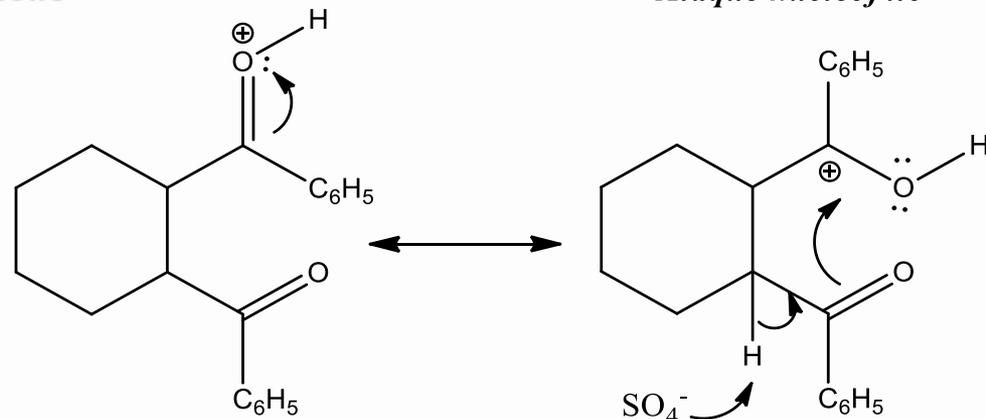
Dr. Miquel Gimeno



Protonación de oxígeno de carbonilo por el ácido

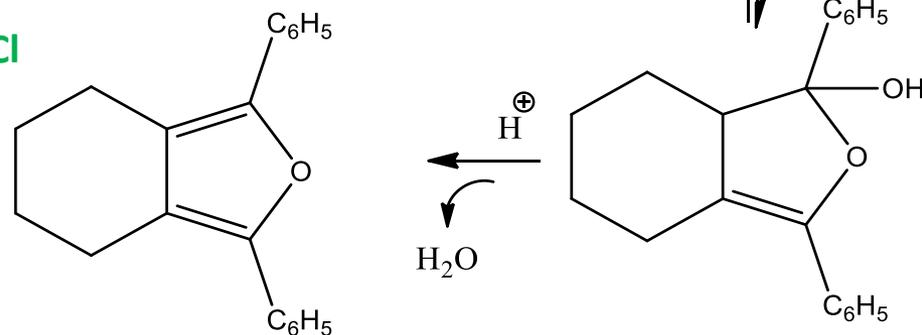


Esta reacción es más favorable en presencia de ácido sulfúrico o fosfórico que por ejemplo el HCl



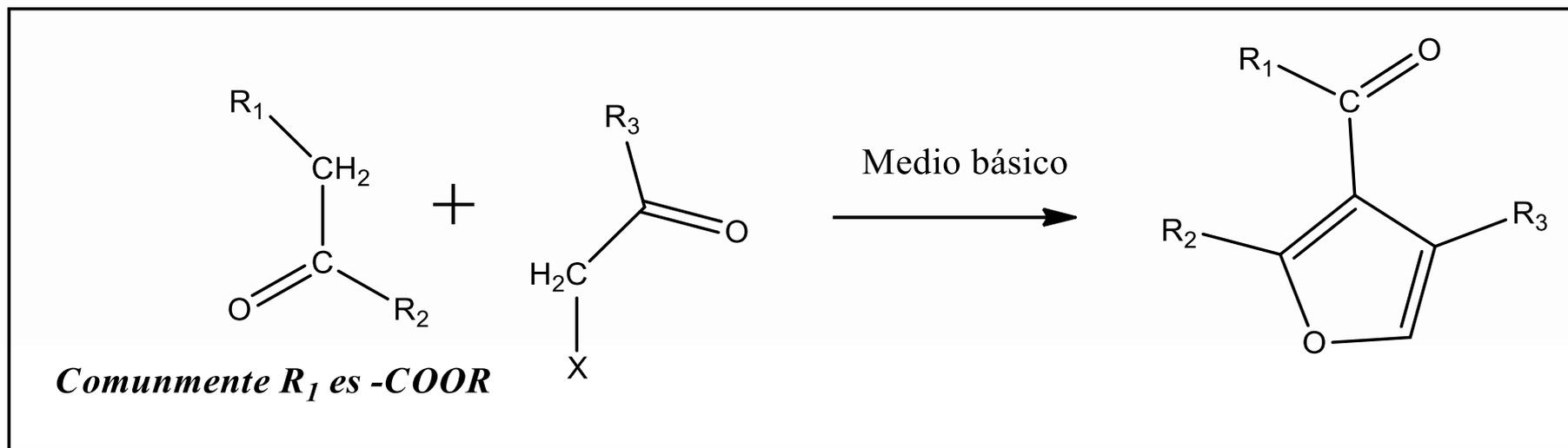
Ataque nucleófilo

Este paso puede ser catalizado por la base conjugada



Síntesis de Furanos por la reacción de FEIST-BENARY

- Carbonilo enolizable reacciona con carbonilo con grupo saliente en carbono alfa en medio básico



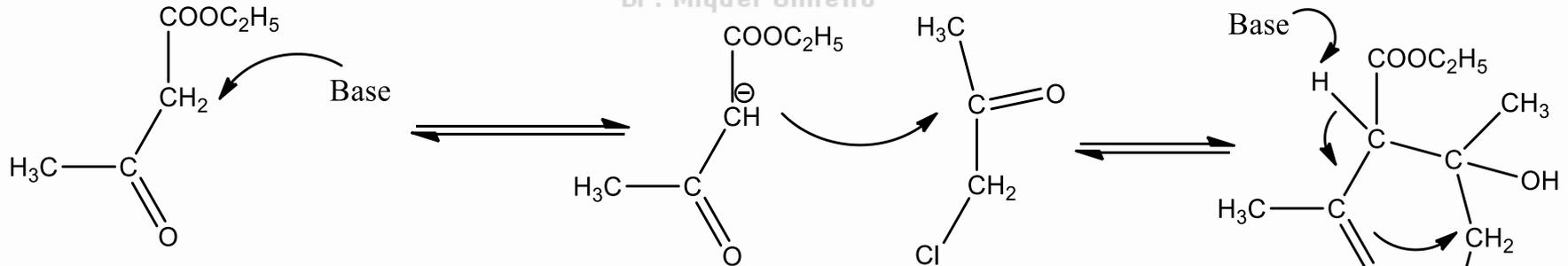
Reacción con alfa-grupo saliente, normalmente un halógeno (Cl o Br) pero puede ser hidroxilo para el caso de alimentos.

Mecanismo de Feist-Benary

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

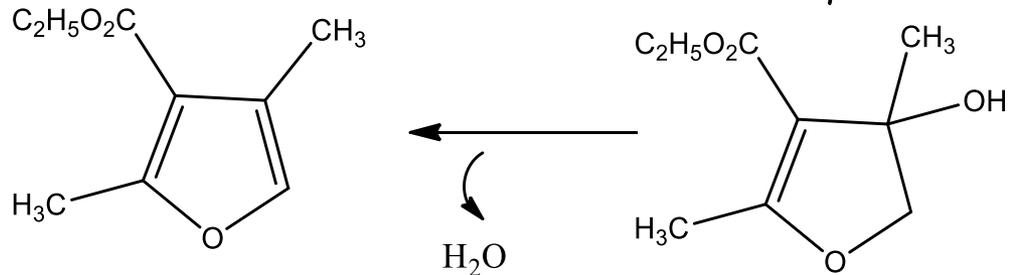
Ejemplo



Sustitución nucleófila intramolecular

Reacción aldólica

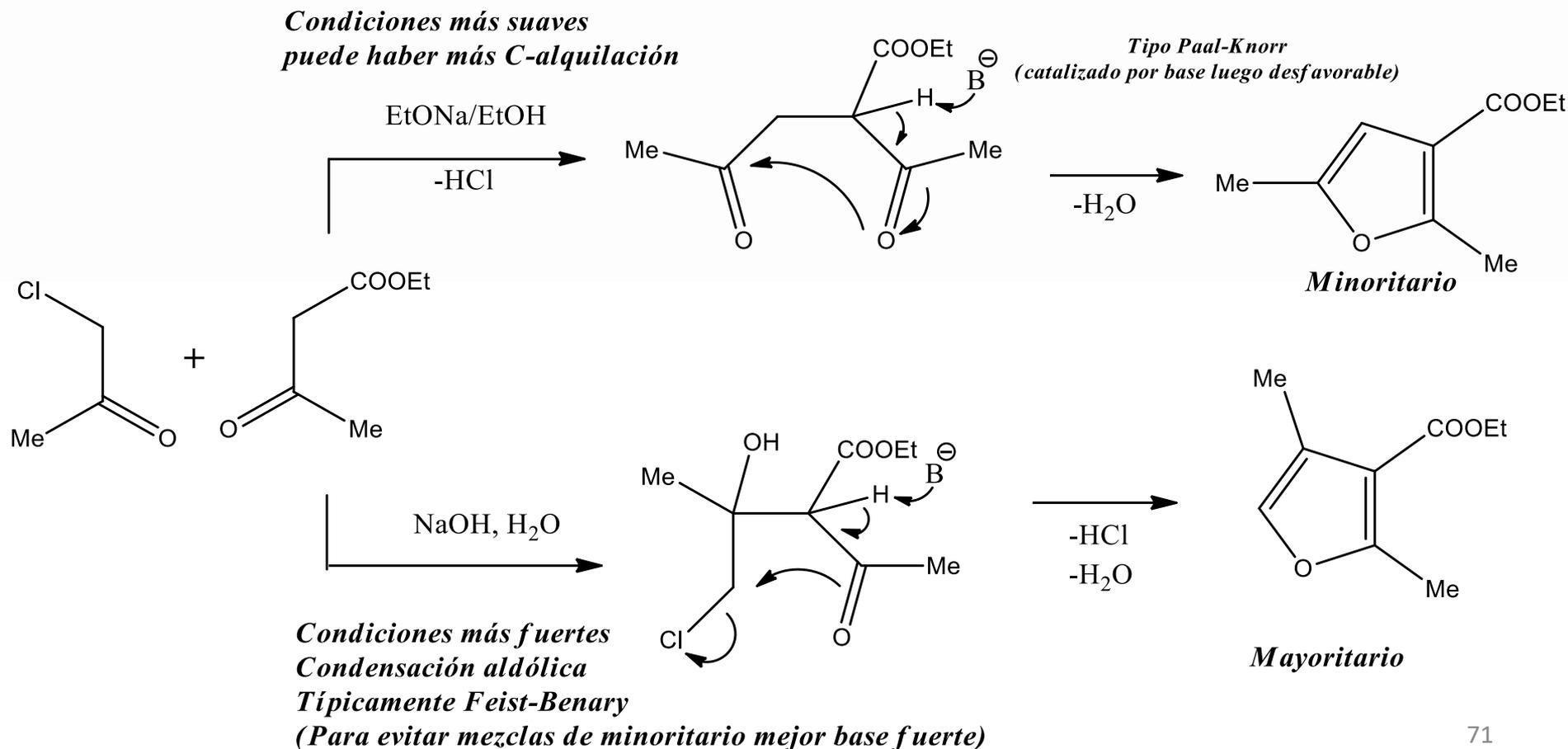
Primero reacción aldólica seguido de ataque nucleófilo intramolecular de tipo O-alkilación



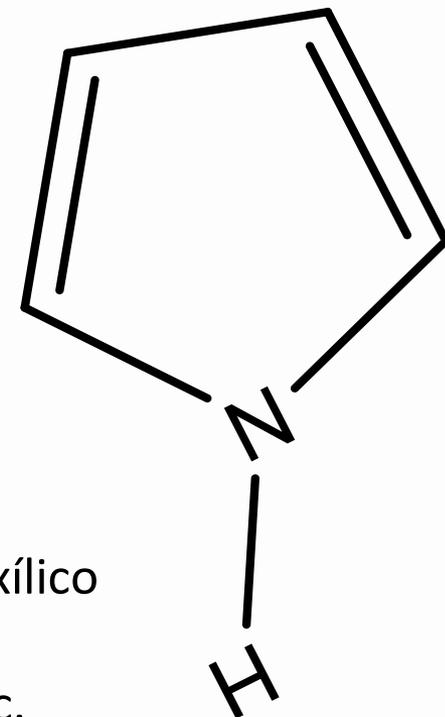
Con un β -cetoéster o β -dicetona en condiciones básicas es mejor que con una mono-cetona enolizable por la mayor estabilidad del ion enolato.
En alimentos se forma el MALONALDEHÍDO como producto genérico tipo 1 de la oxidación lipídica

Mecanismo competitivo en Feist-Benary

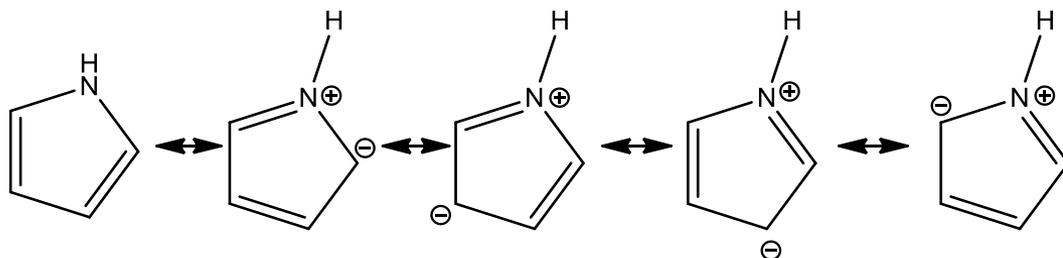
- En algunos casos como tenemos competencia con la reacción de C-alquilación seguida de una reacción tipo Paal-Knorr para dar producto minoritario (1).
- En algunos casos podemos controlar eso en condiciones más básicas (2).



Pirroles

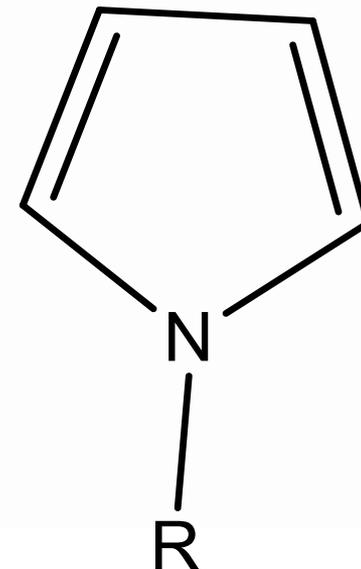
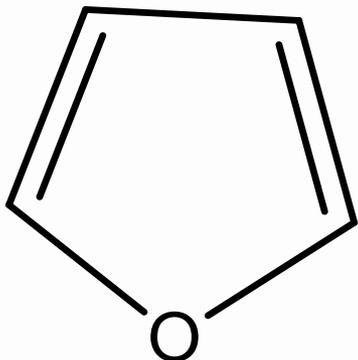


- **Pirrol** del griego (*pyrr*) 'de color fuego' + ole- latín 'aceite'
- Acuñada en 1834 en por F.F. Runge. Etimol. es 'aceite rojo'
- Principales derivados N-metilpirrol y ácido N-metilpirrolicarboxílico
- Forma parte de sustancias de gran interés biológico, como los pigmentos biliares, las hemoglobinas, las clorofilas, etc.



Síntesis comercial de Pirroles

Facultad de Química

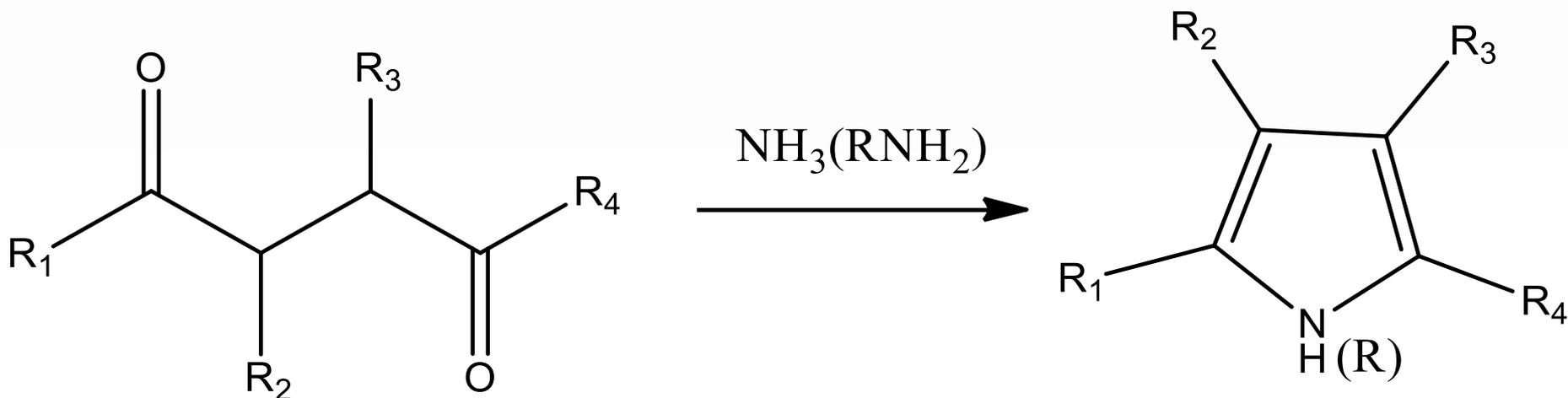


R = H, alquil, etc..

Extracción natural: Mediante destilación fraccionada de alquitrán de hulla y aceite de hueso.

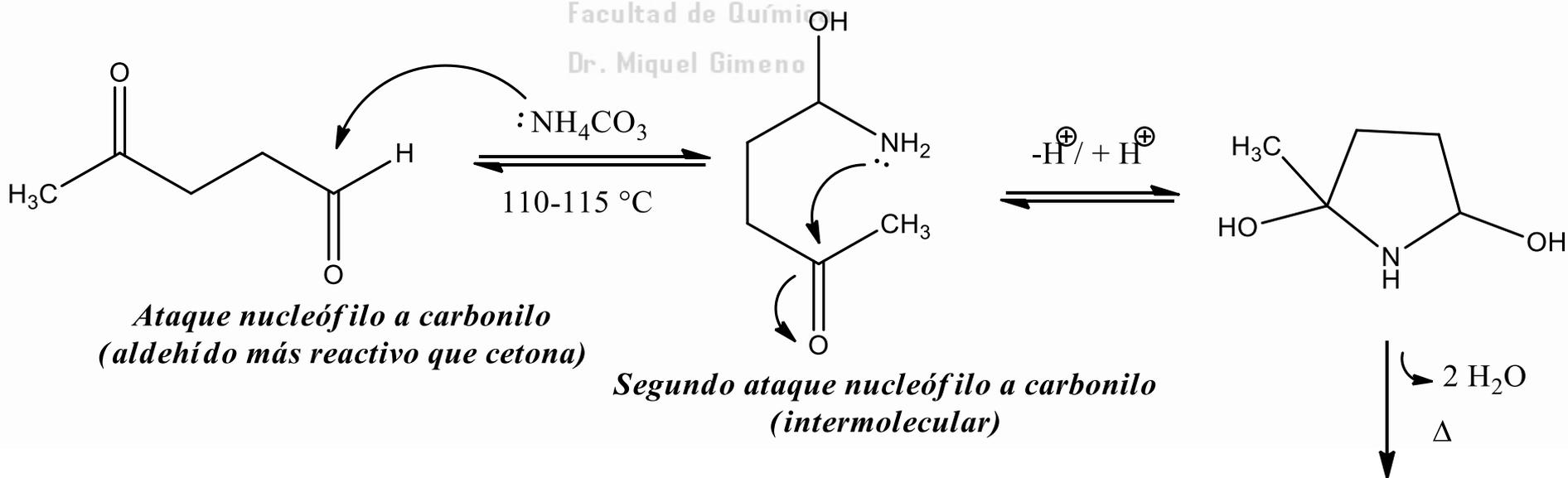
Síntesis de Paal-Knorr de Pirroles

Calentamiento de 1,4-dicarbonílico en presencia de amoníaco o amina primaria



Mecanismo de la Síntesis de Paal-Knorr a Pirroles

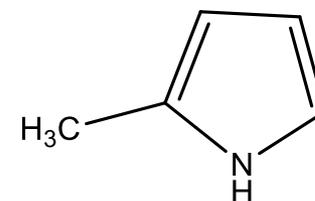
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



1,4-dicarbonilos poco disponibles comercialmente

En alimentos se puede formar el succinaldehído, entre otros, de la oxidación lipídica

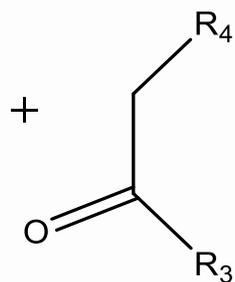
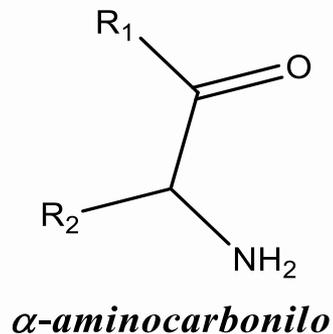
Formación de enamina/imina en primer intermedio



Síntesis de Knorr de Pirroles

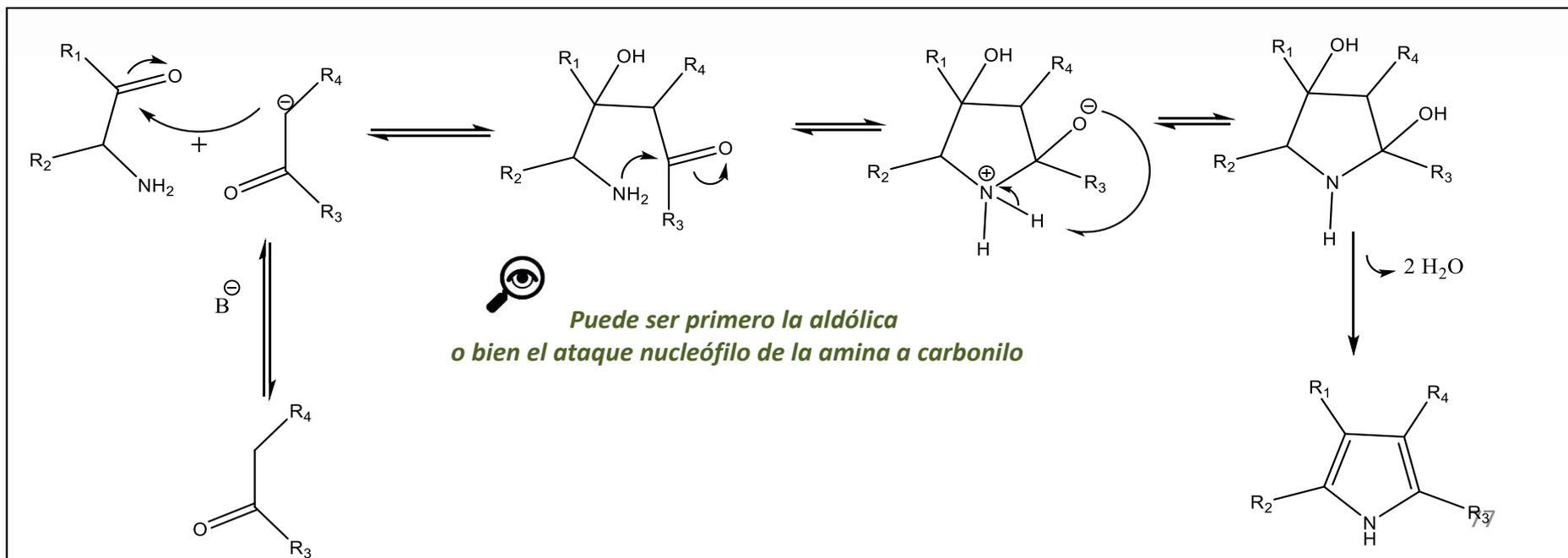
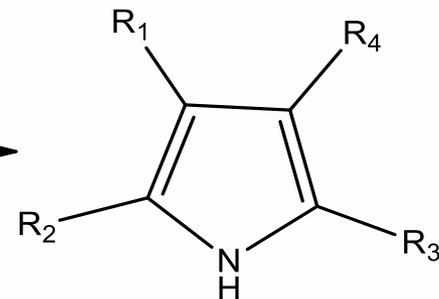
Ciclocondensación en presencia de base y alfa-amino carbonilo. Seguido de deshidratación

Cetona aunque normalmente es un 1,3-dicarbonilo tipo cetoéster



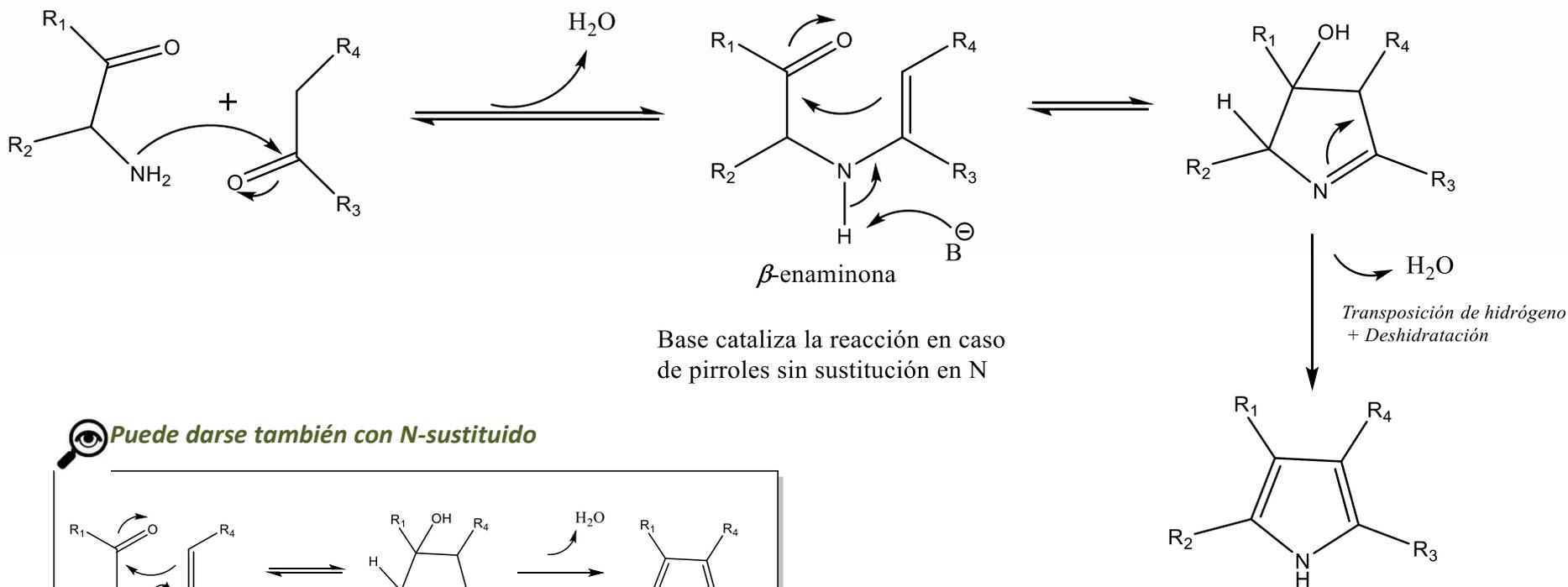
Base

$-2 \text{H}_2\text{O}$

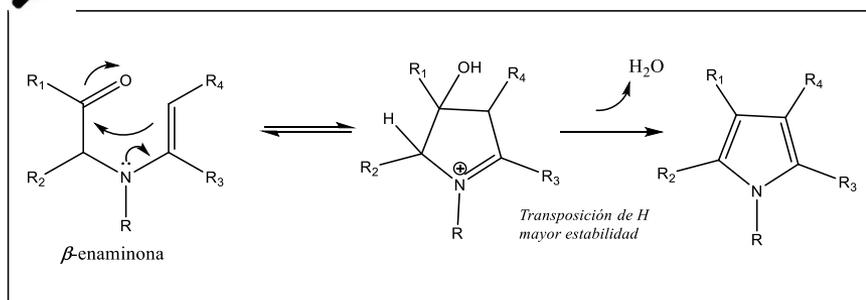


Síntesis de Knorr de Pirroles

Si primero hay ataque nucleófilo de amina se tiene un intermedio β -enaminona. Seguida de ciclación intramolecular catalizada (puede ser asistida por base) Este mecanismo podría ser mejor que la ruta vía reacción aldólica aunque también influyen los sustituyentes (efecto estérico).



Puede darse también con N-sustituido

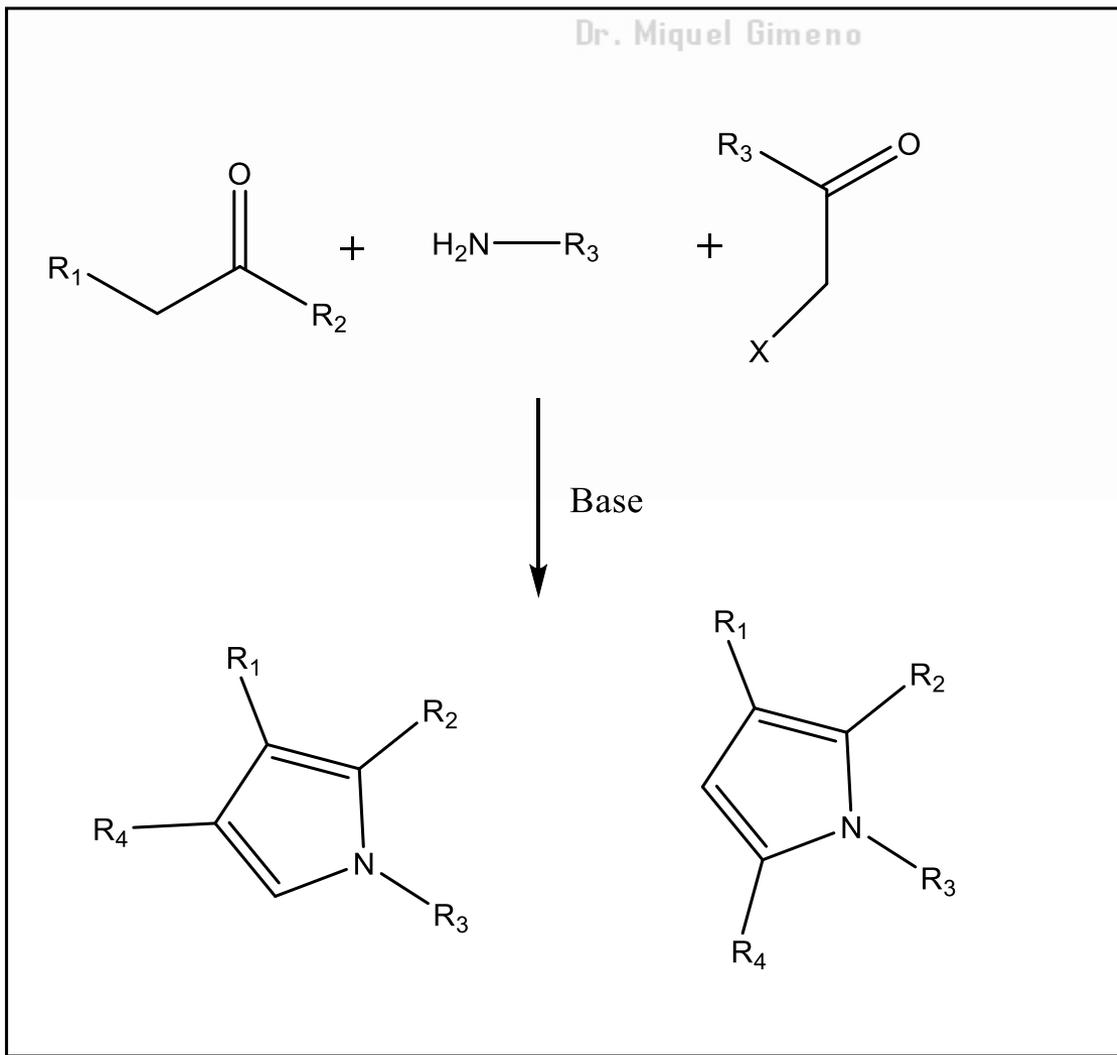


Síntesis de Hantzsch de pirroles

Ciclocondensación entre enamina y un carbonilo con grupo saliente en posición alfa seguido de deshidratación.

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

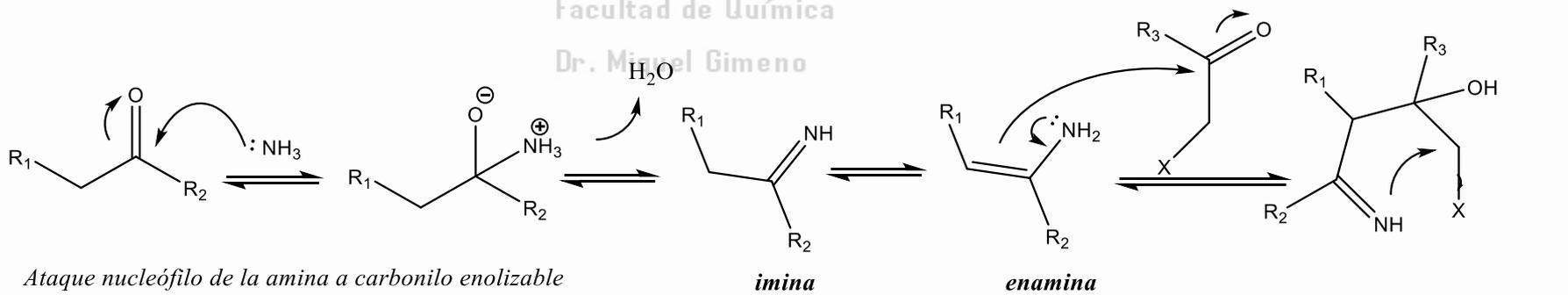


Síntesis de Hantzsch

carbonilo enolizable + fuente de nitrógeno + α -halocarbonilo

Facultad de Química

Dr. Miguel Gimeno



Ataque nucleófilo de la amina a carbonilo enolizable

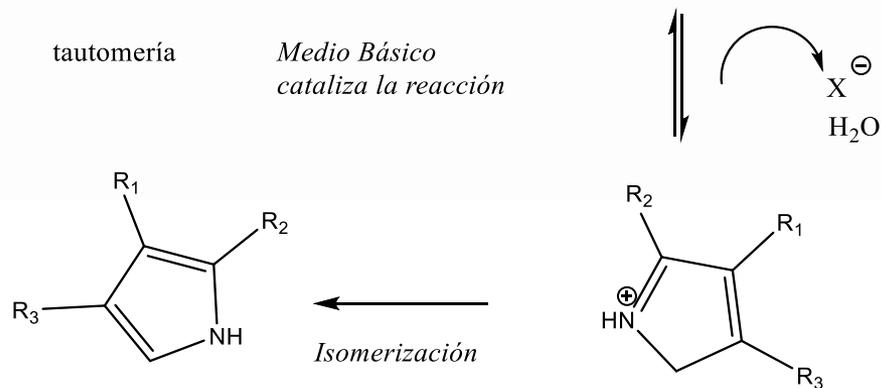
La síntesis de Hantzsch es con un betacetoéster

Típicamente:

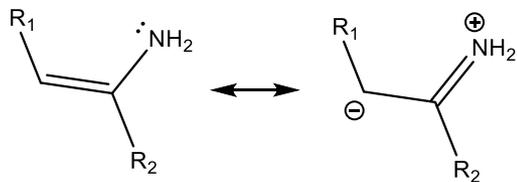


tautomería

Medio Básico
cataliza la reacción

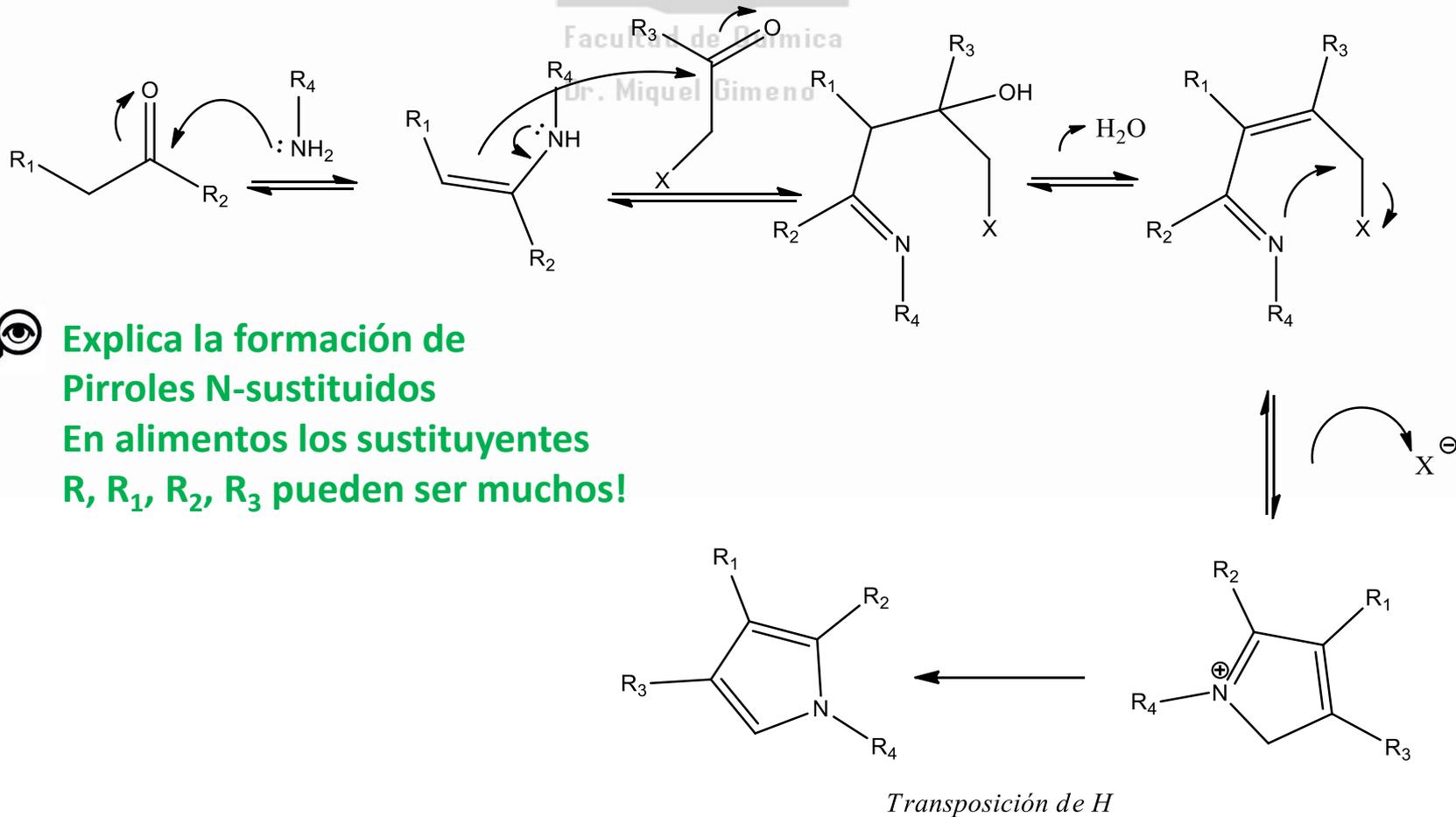


Forma resonante, posición más nucleofílica sobre C2



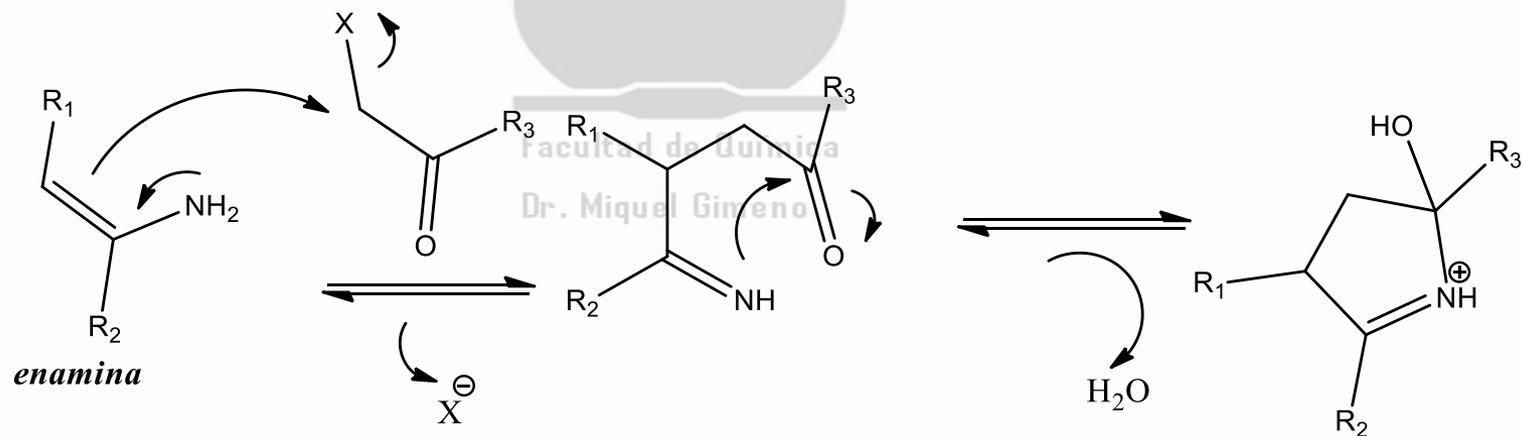
Mecanismo de Hantzsch con aminas primarias como fuente de nitrógeno

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimend

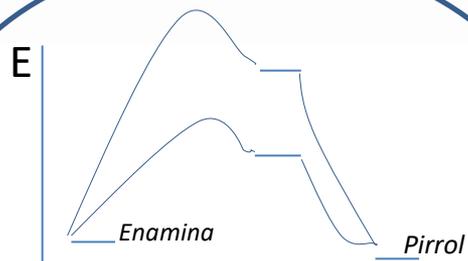


Explica la formación de Pirroles N-sustituídos
En alimentos los sustituyentes R, R₁, R₂, R₃ pueden ser muchos!

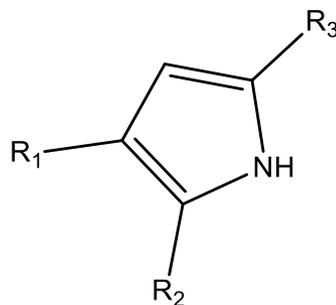
Mecanismo alternativo en Hantzsch



Depende de la energía para llegar al intermedio

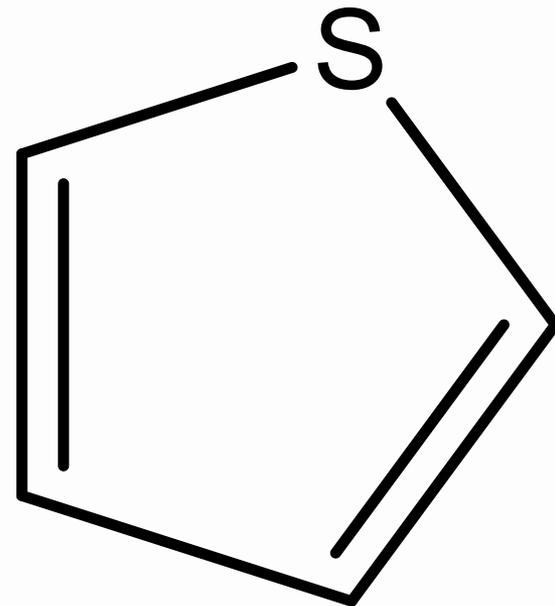


Coord. de reacción

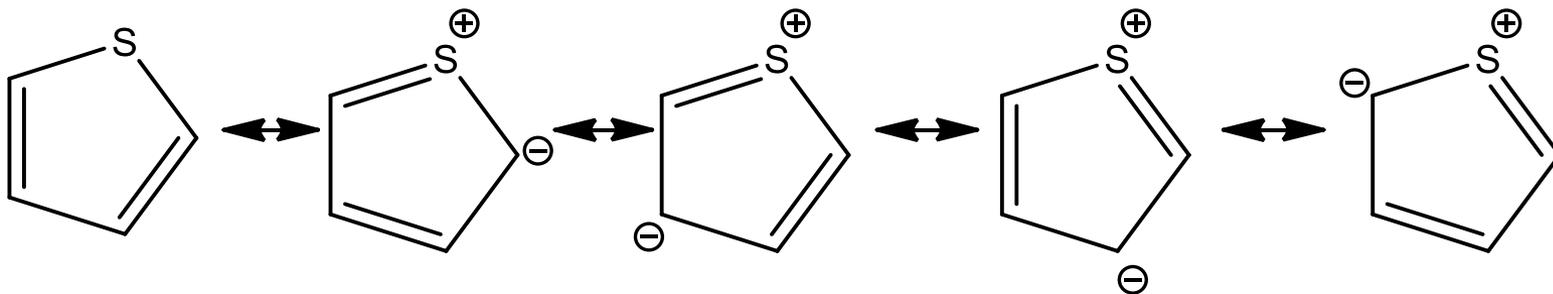


TIOFENOS

Dr. Miquel Gimeno



- Contaminante del benceno de ahí su nombre.
- **Tiofeno** presenta relativamente baja toxicidad.
- Alta producción industrial 2MKg/año.
- Tiofeno y derivados se usan en agroquímicos y farmacéuticos y se encuentran en plantas.

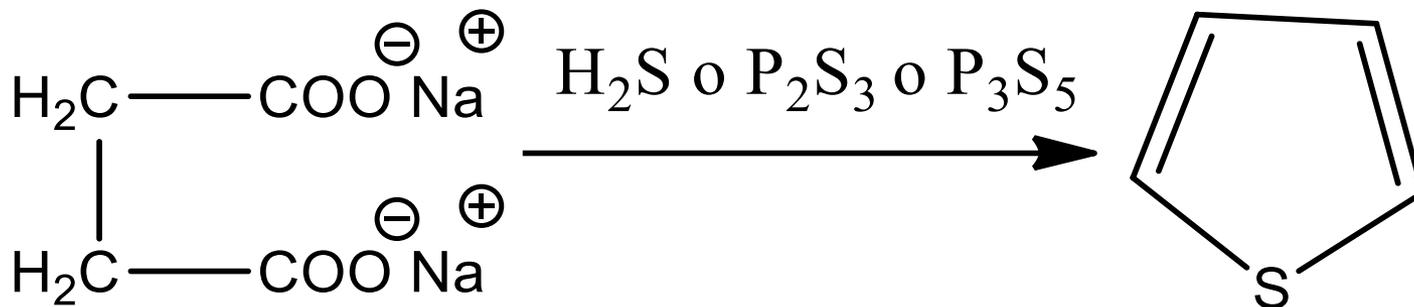


Tiofeno

El tiofeno es líquido, p.eb. 84°C, que se encuentra en el alquitrán de hulla. Su presencia como contaminante en el benceno derivado de alquitrán se detectó en 1882 y se denominó tiofeno para resaltar su aparente similitud con el benceno

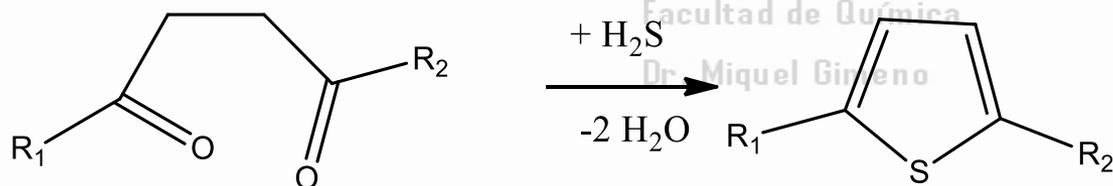
Existen diversas síntesis comerciales de tiofenos.

- H₂S o CS₂ con butanol en presencia de catalizadores a 500 °C.
- Deshidrogenación de tiolano (gas natural) con catalizadores de Ni, Mo o Cr.
- Sulfuración de furano.
- Otros...



Síntesis de Paal-Knorr

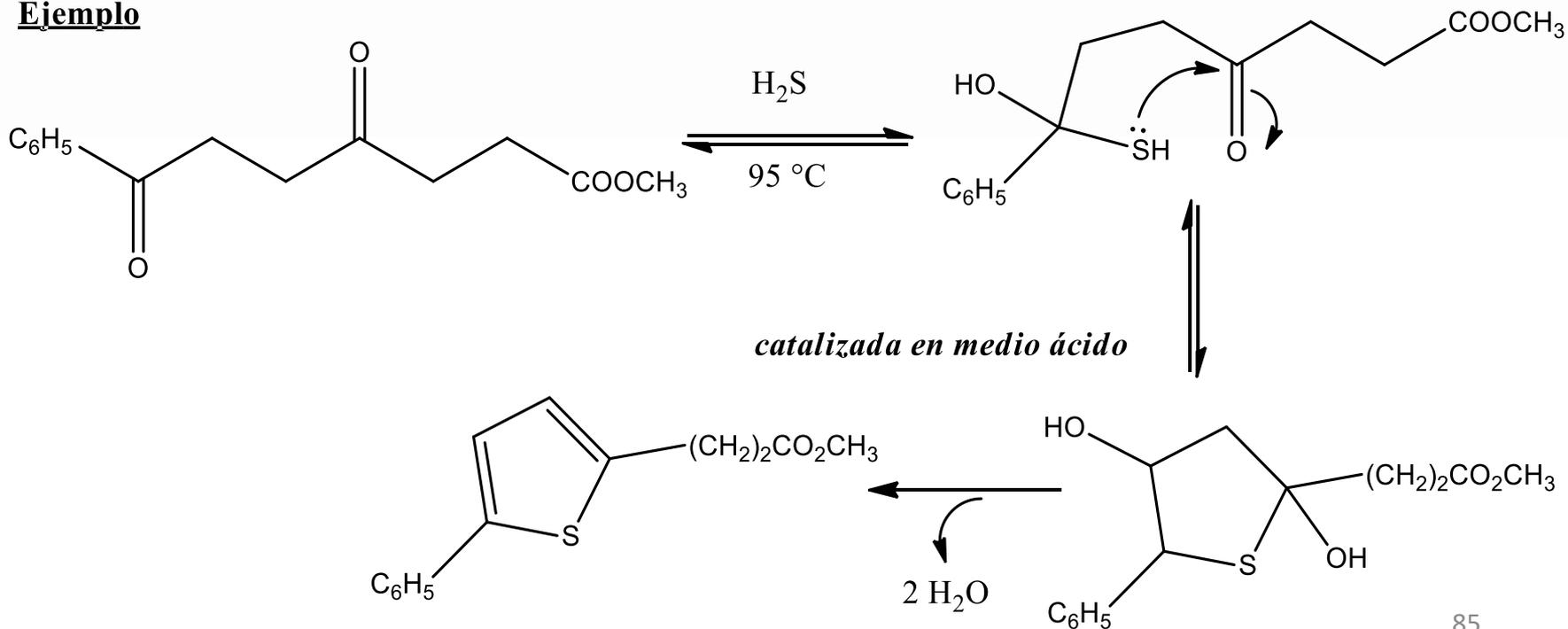
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



1,4-dicarbonilo

1,4-dicarbonilo reacciona con fuente de azufre seguido de ataque nucleófilo interno

Ejemplo

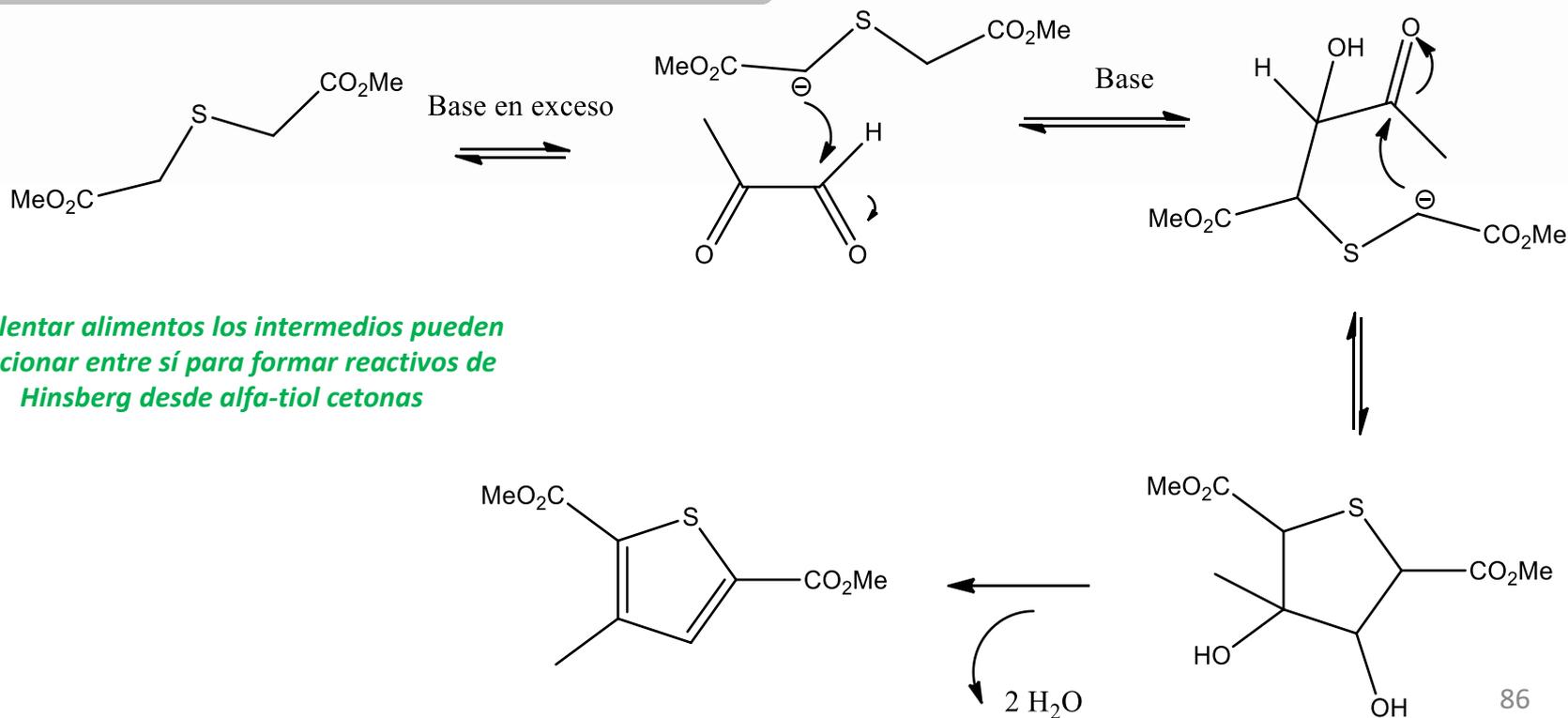
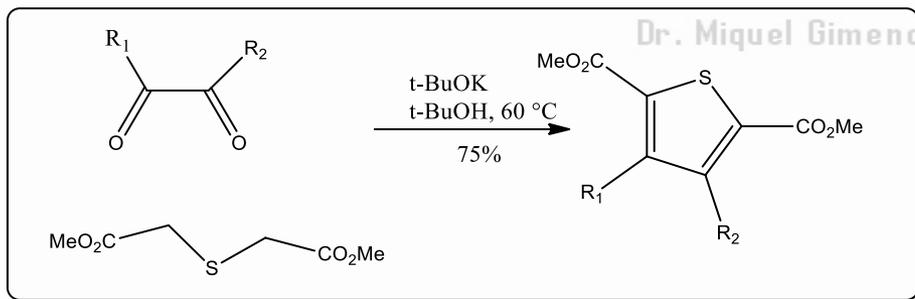


Síntesis de Hinsberg de Tiofenos

Compuestos 1,2-dicarbonílicos condensan (medio básico) con tiodiacetales

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



Al calentar alimentos los intermedios pueden reaccionar entre sí para formar reactivos de Hinsberg desde α -tiol cetonas



Facultad de Química

Dr. Miguel Gimeno

Continuación:

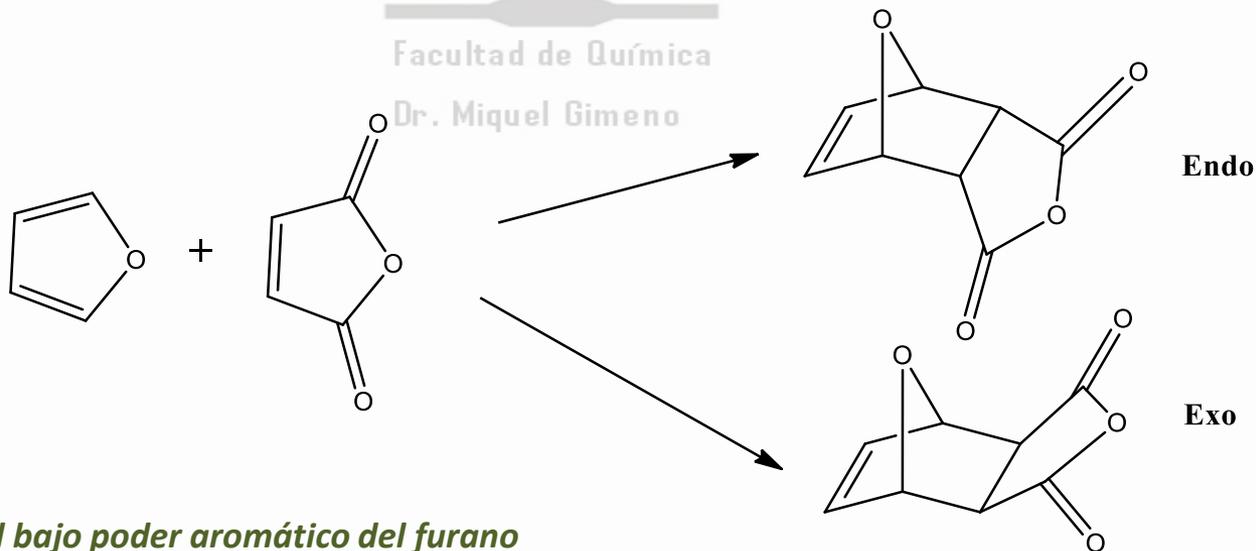
**La reactividad química de los anillos
de
5 miembros con un heteroátomo**

Reacción de Diels-Alder

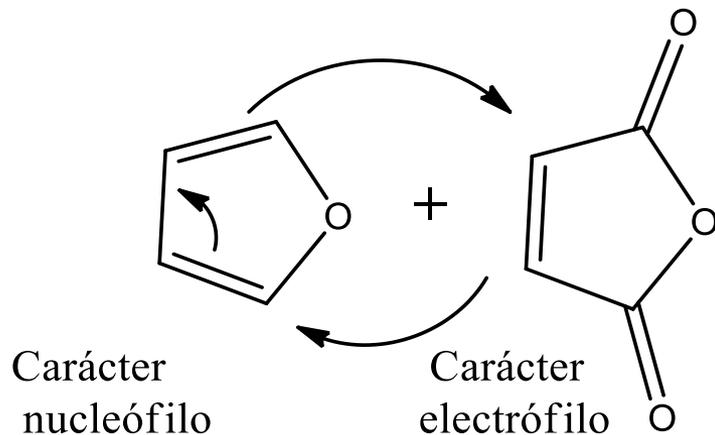
Dieno rico en electrones reacción favorecida

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



Esto es debido al bajo poder aromático del furano



Mecanismo tipo concertado
Puede tener lugar espontáneamente

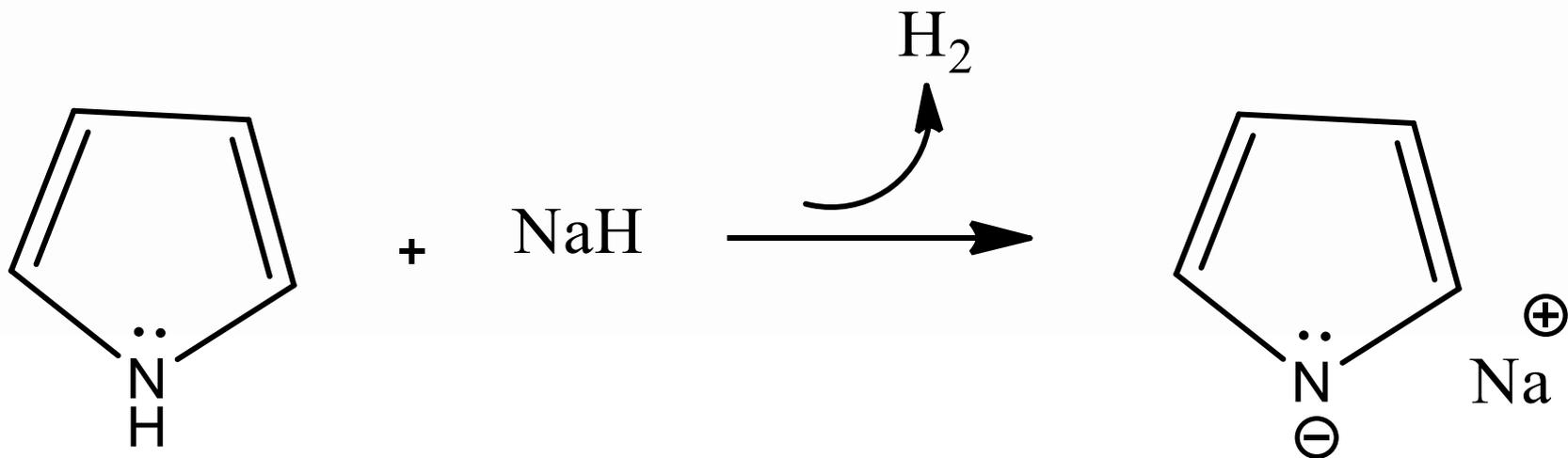


Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

OJO! El Pirrol Reacciona con bases. Naturaleza ácida del protón en N.

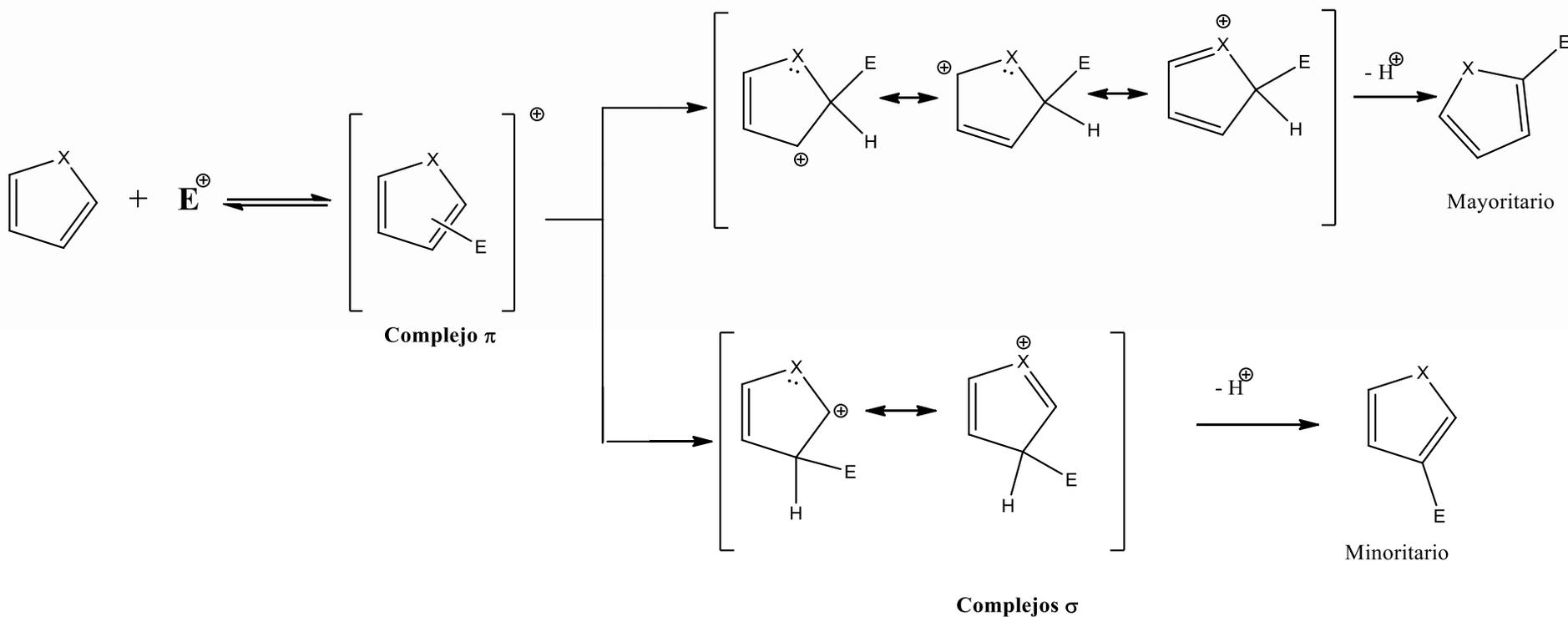
pKa = 17.51



Sales de pirrol

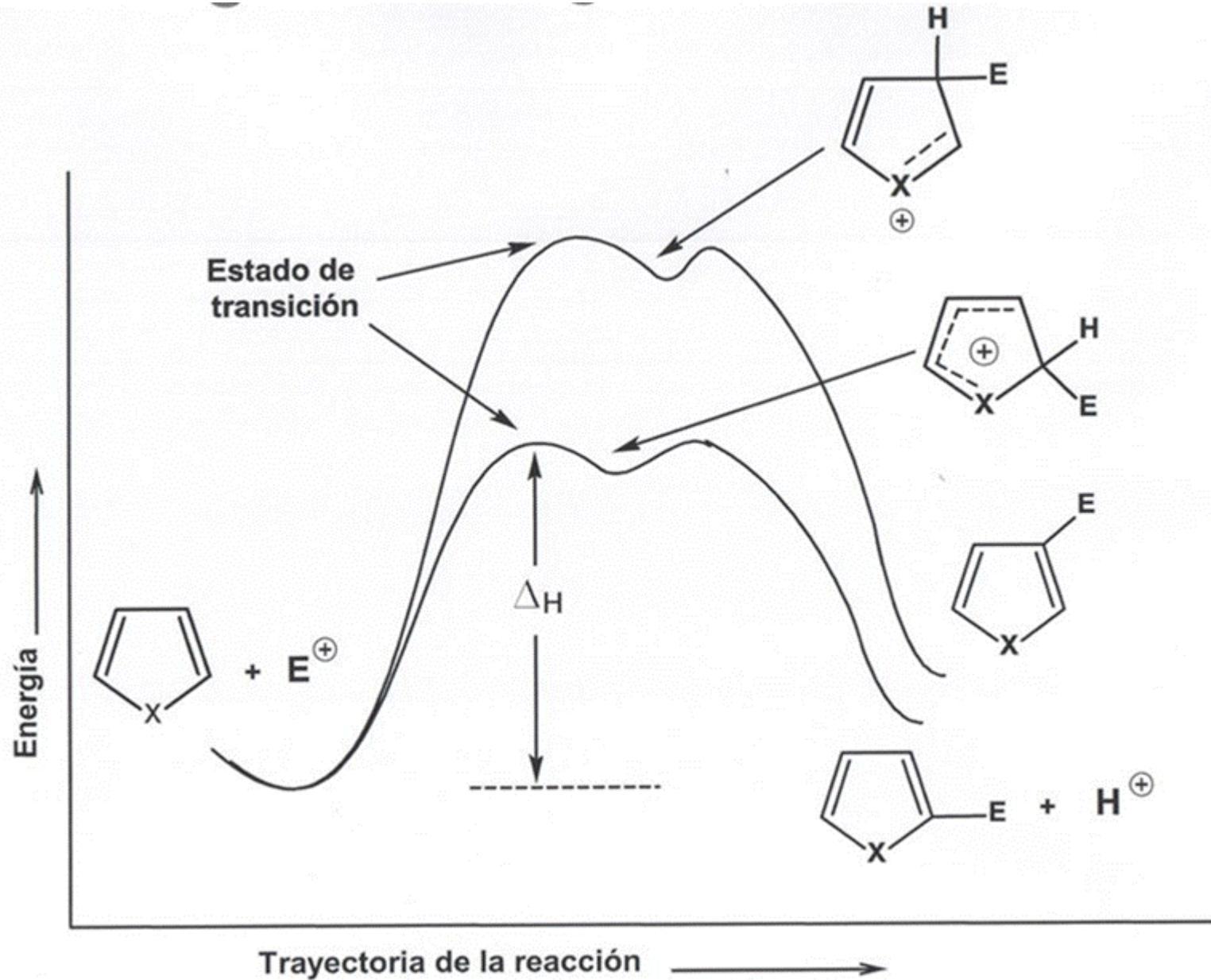
La sustitución electrófila aromática (S_EAr)

Dr. Miquel Gimeno

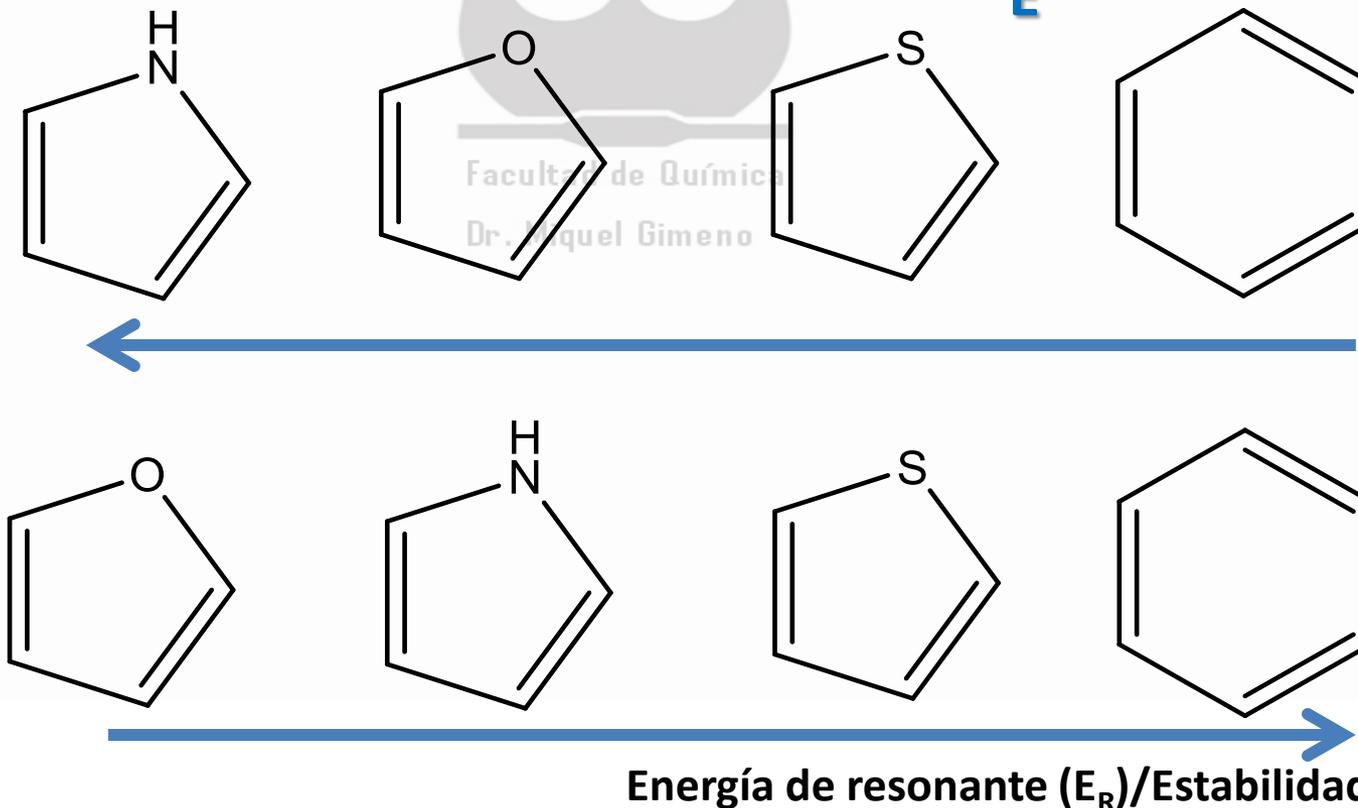


La adición en C-2 es la más probable!

DIAGRAMA DE ENERGIA DE UNA S_EAr en HETEROCÍCLOS DE 5 MIEMBROS



Reactividad frente a S_EAr



LA ELECTRONEGATIVIDAD DE LOS HETEROÁTOMOS



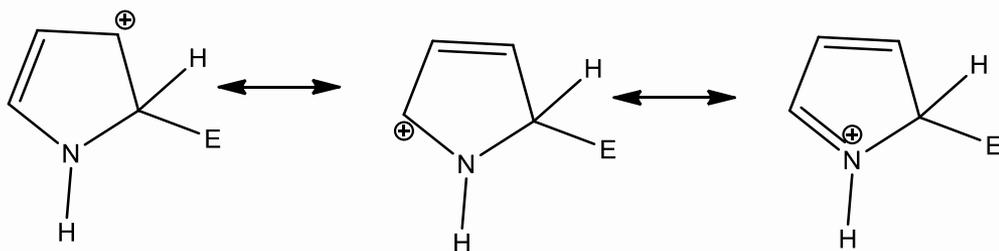
Azufre es menos electronegativo su par e^- más cedido a la aromaticidad \Rightarrow mayor E_R \Rightarrow menor S_EAr

¿Por qué pirrol es más reactivo que furano frente a S_EAr ?

Facultad de Química

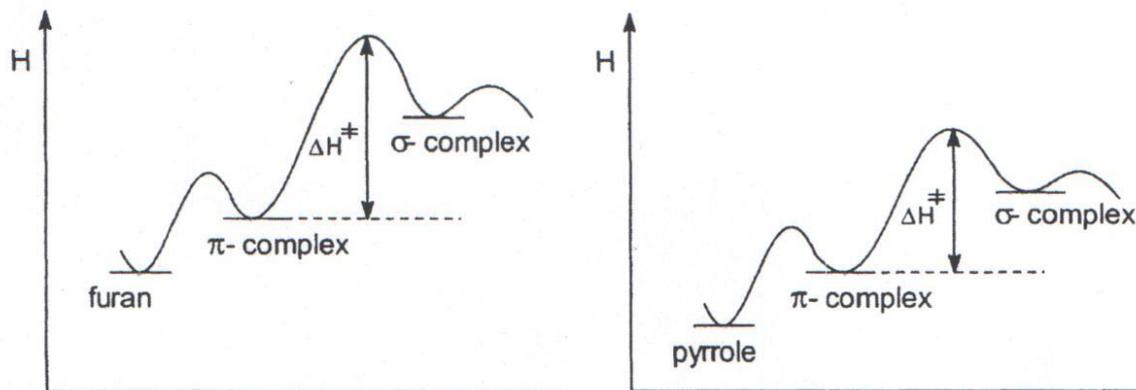
Dr. Miquel Gimeno

E_R de pirrol > furan: Tendría que ser al revés pero pasa lo contrario debido a estabilidad adicional del intermedio



 *N* estabiliza mejor la carga positiva que O.
Ej: el ion amonio $^+NH_4$

El complejo σ en el pirrol está especialmente estabilizado por mesomerismo (resonancia)



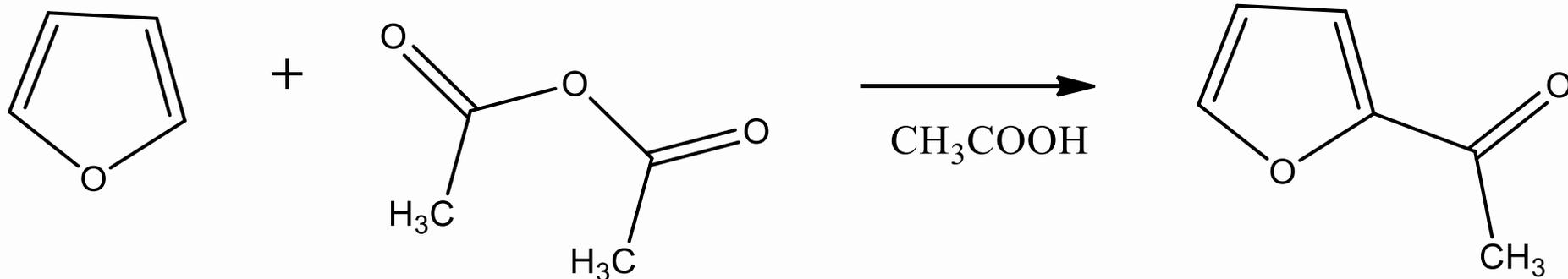
EJEMPLOS

(Pueden ser los mismos vistos en S_EAr de bencenos)

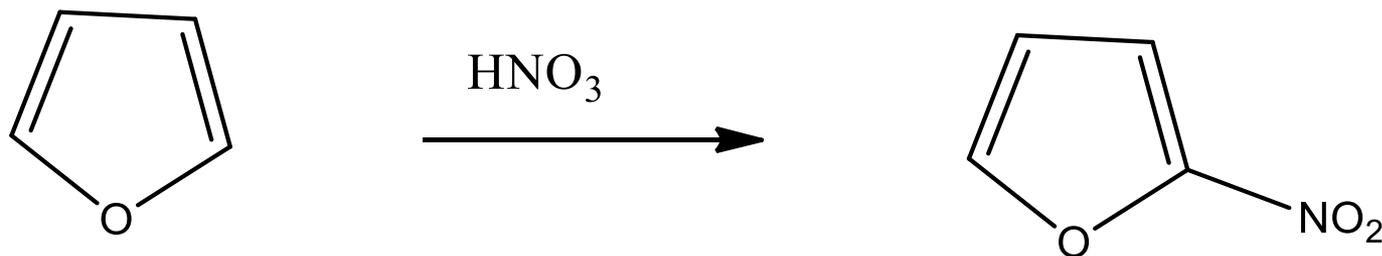
Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

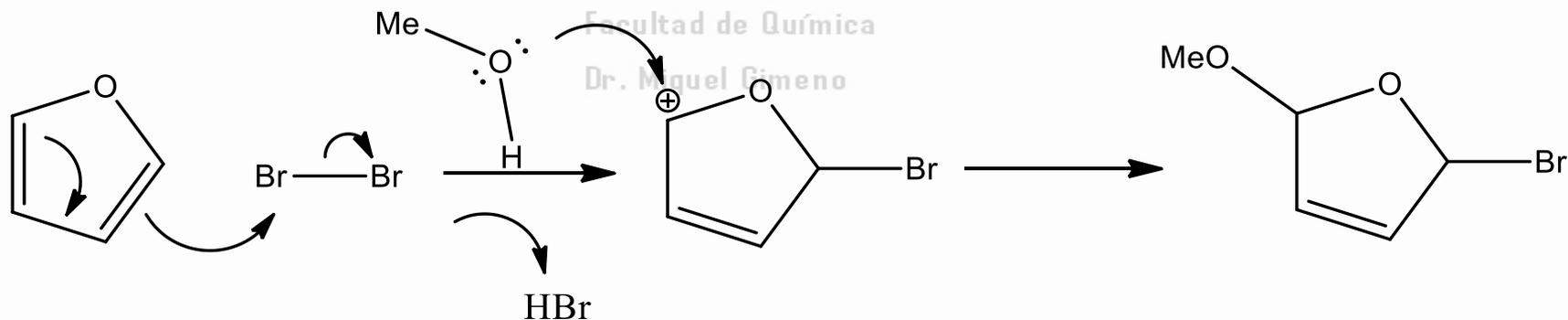
Acilación



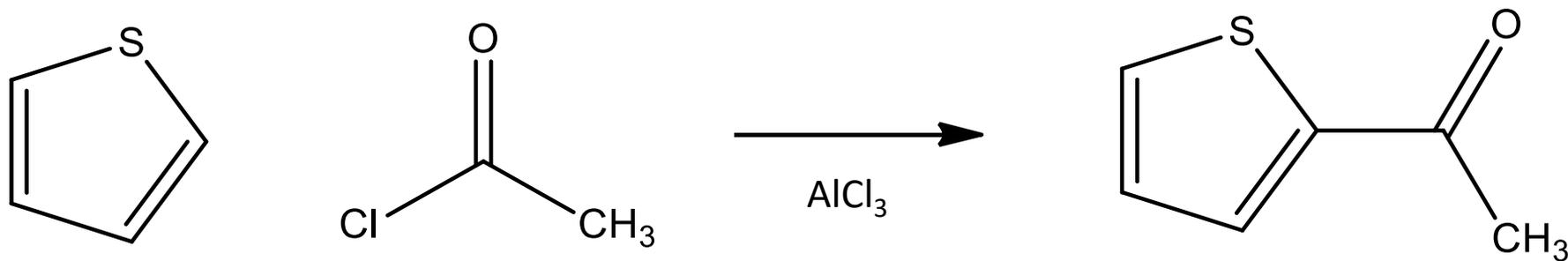
Nitración



Reacción de adición 1,4. Los furanos pueden actuar como dienos 1,3 conjugados



Acilación a tiofeno

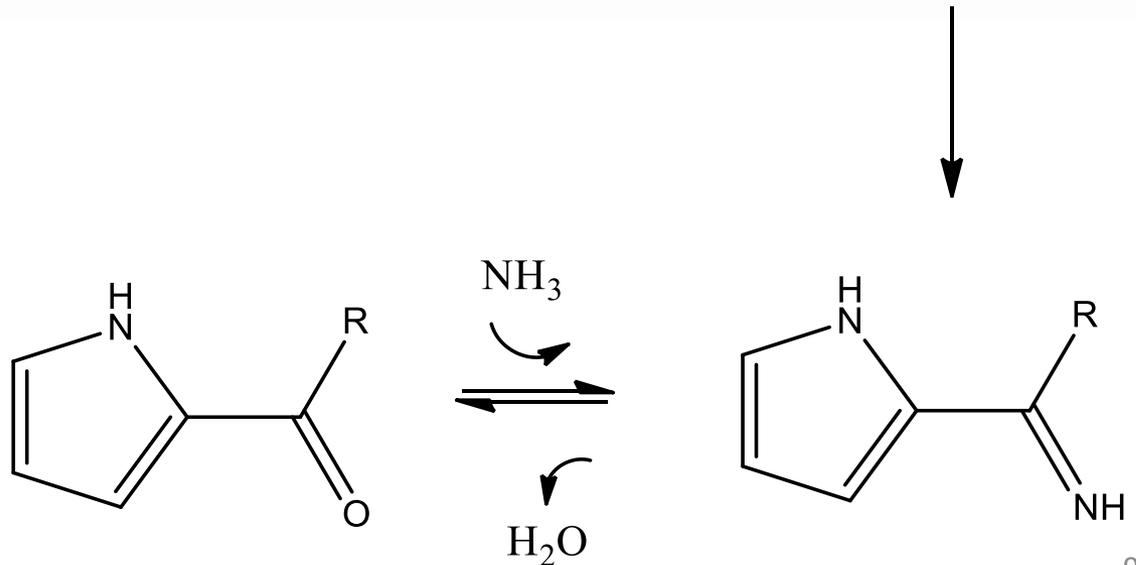
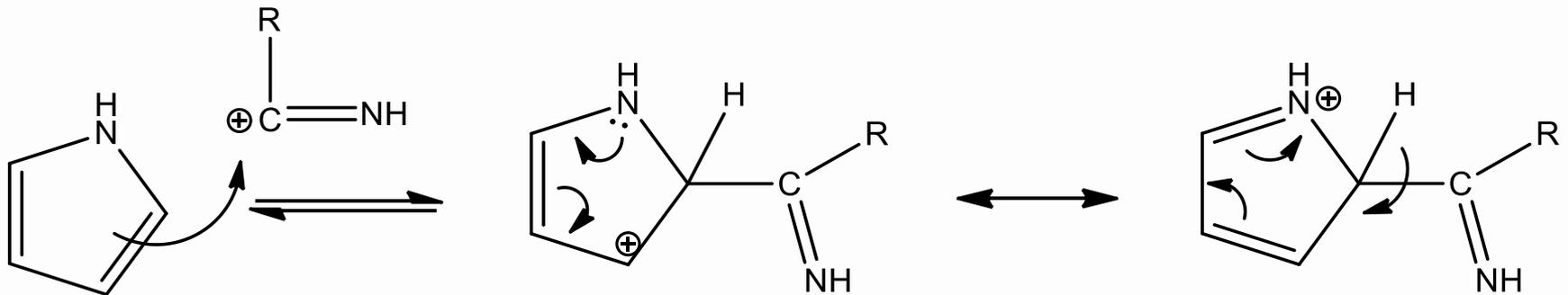
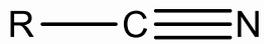


Puede estar catalizada por un ácido de Lewis (Friedel-Crafts)

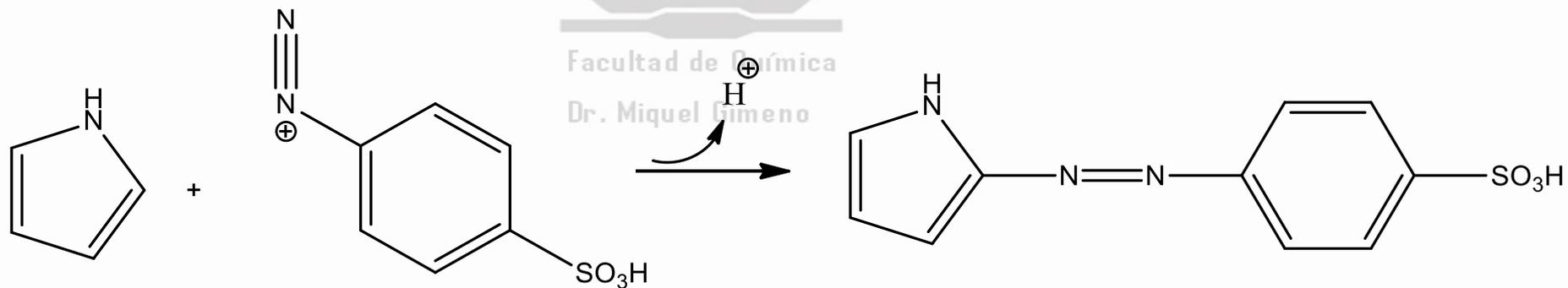


Facultad de Química
Dr. Miquel Giménez

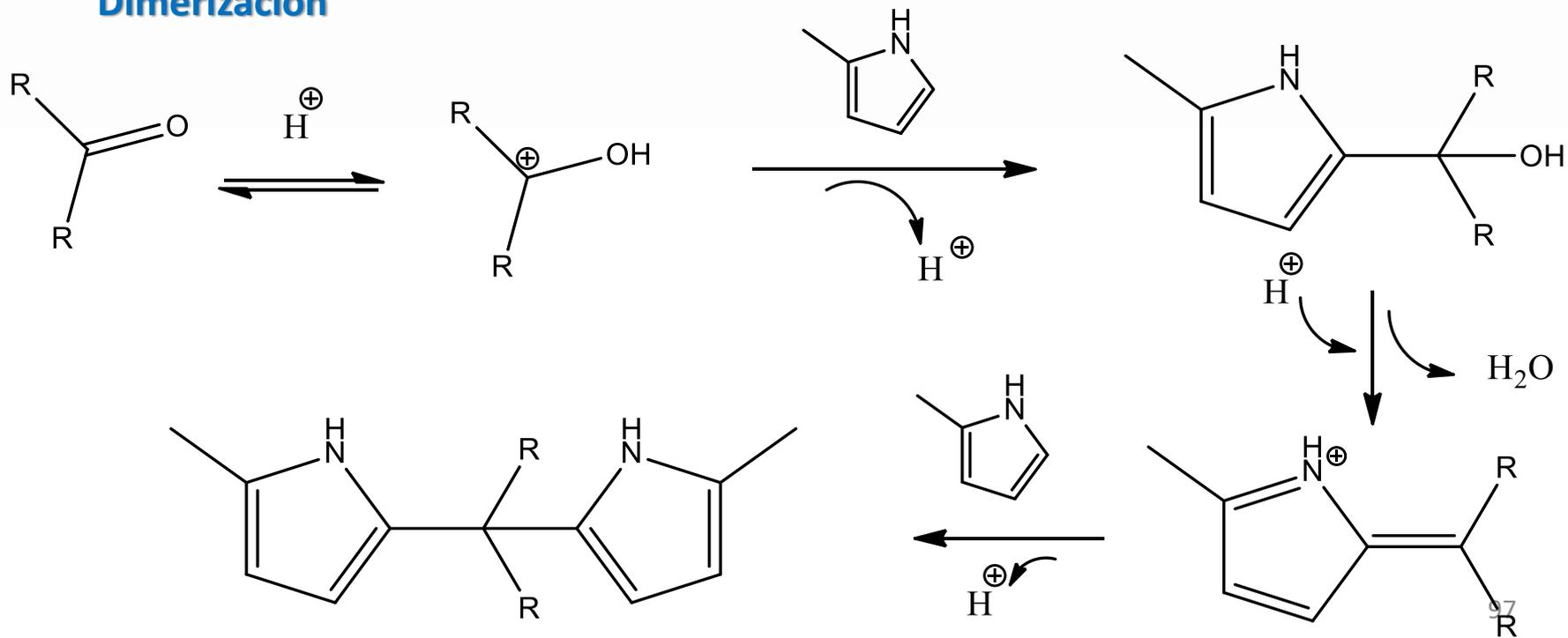
SEAr en Pirroles



Reacción con sales de diazonio para dar azo compuestos



Dimerización





Facultad de Química

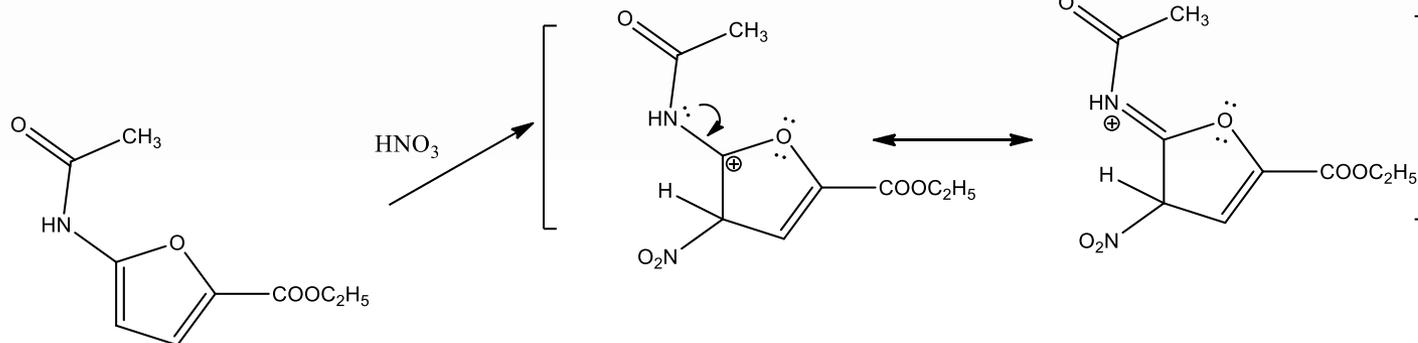
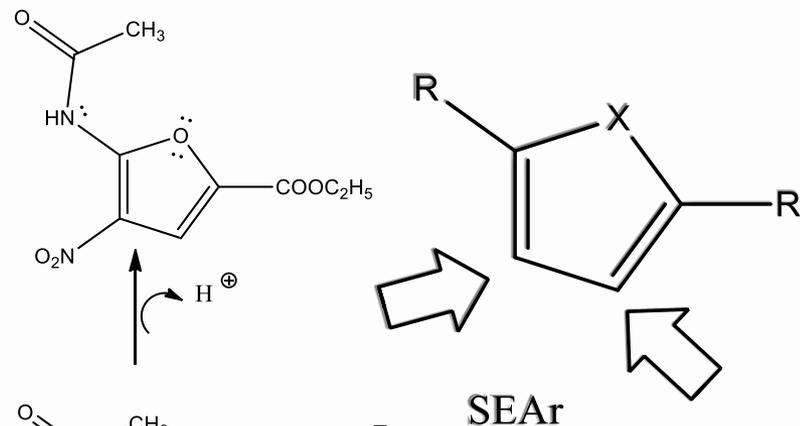
Dr. Miquel Gimeno

S_EAr en heterociclos de 5 miembros sustituidos

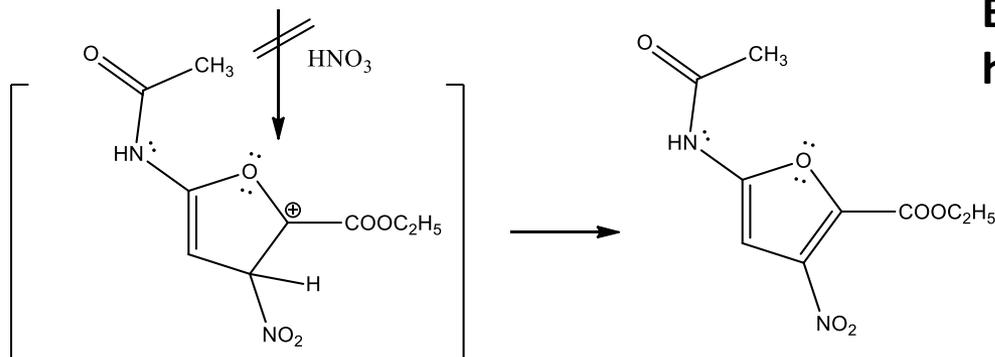
Cuando posición C2 y C5 están sustituidas la reacción transcurre por C3 o C4

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

mayoritario

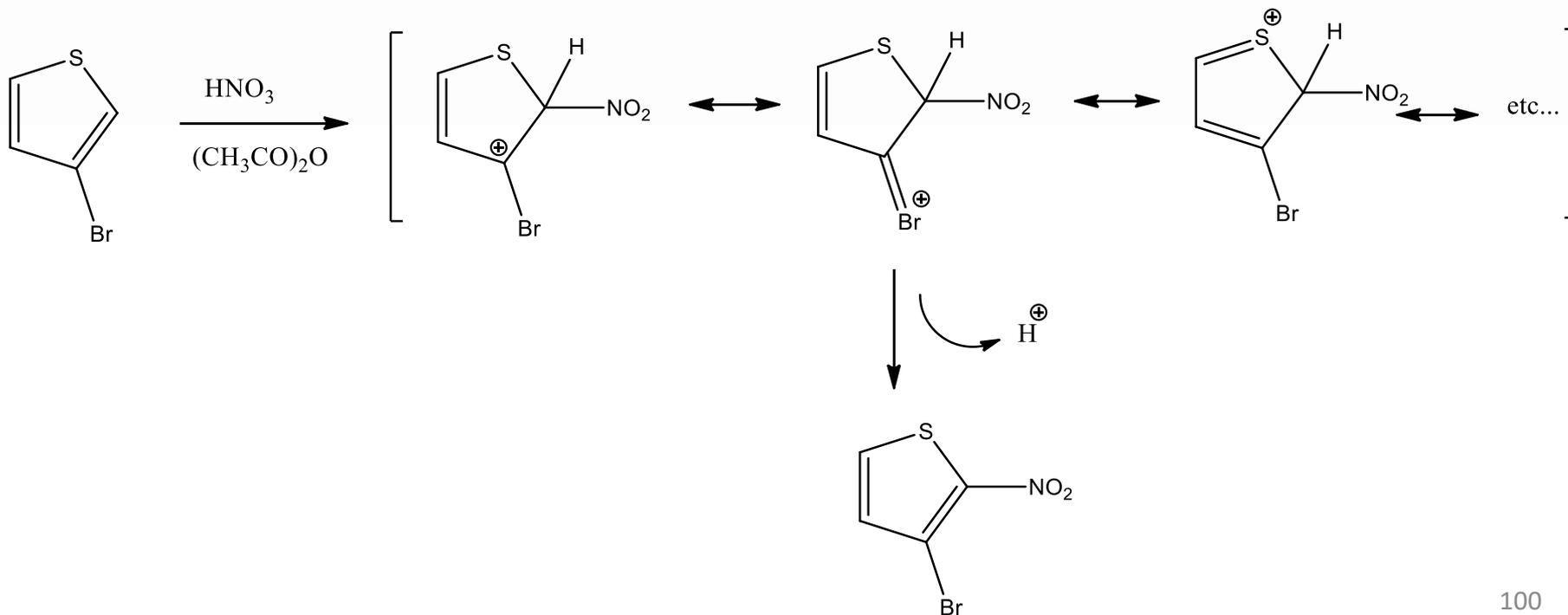
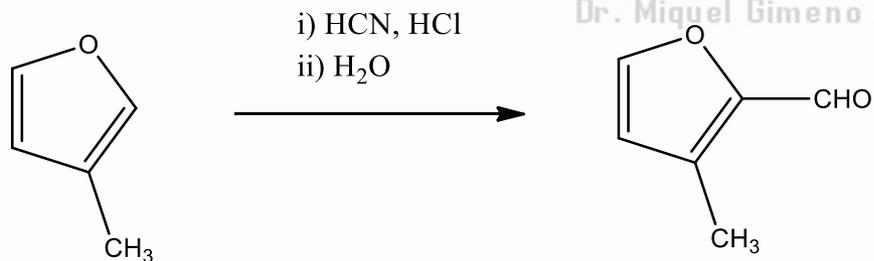
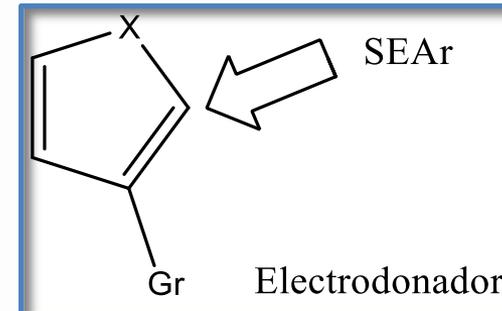


En sustitución C2 y C5 asimétrica siempre hay una posición más favorecida para S_EAr



Cuando en posición C3 hay un orientador ORTO/PARA

➔ **C2**

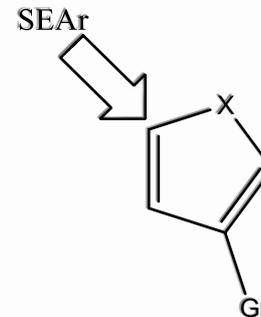
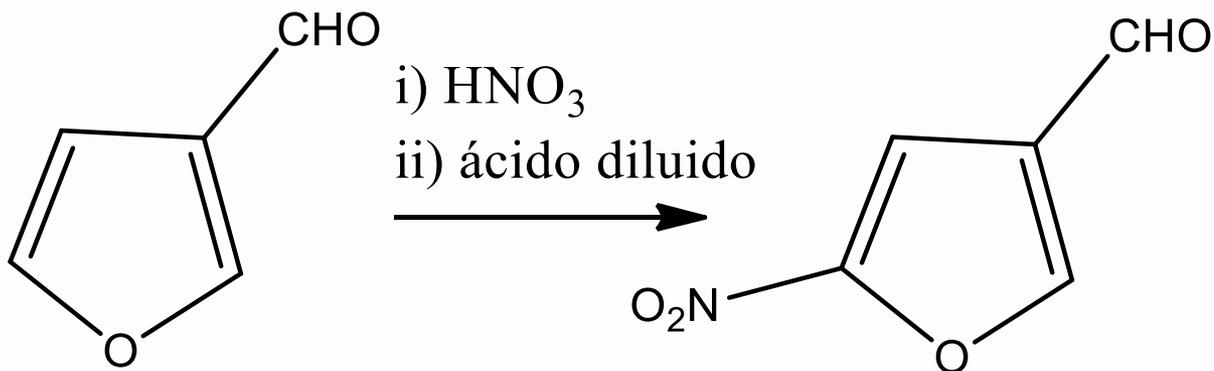


Cuando en C3 hay un orientador meta

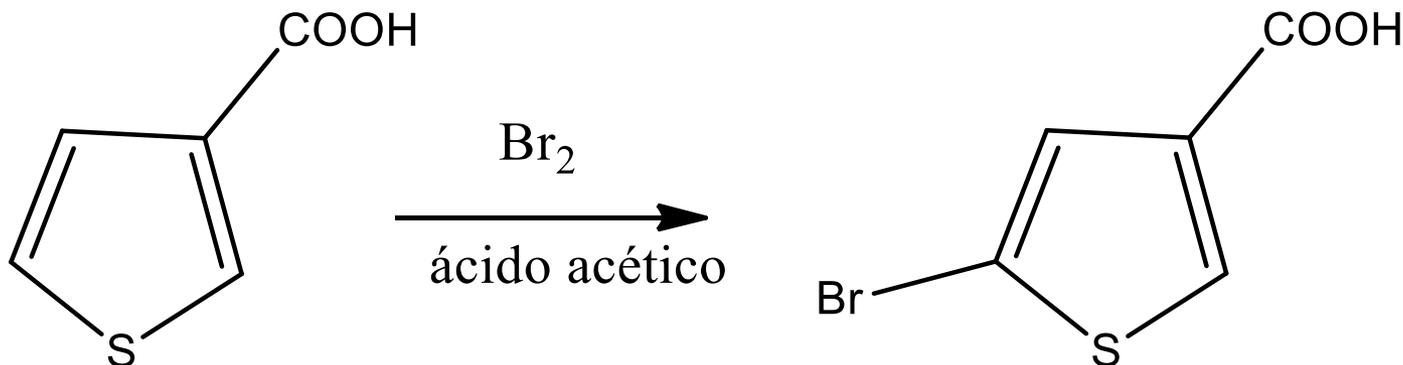
➔ **C5**

Mayor número de estructuras resonantes y más estables

Dr. Miquel Gimeno

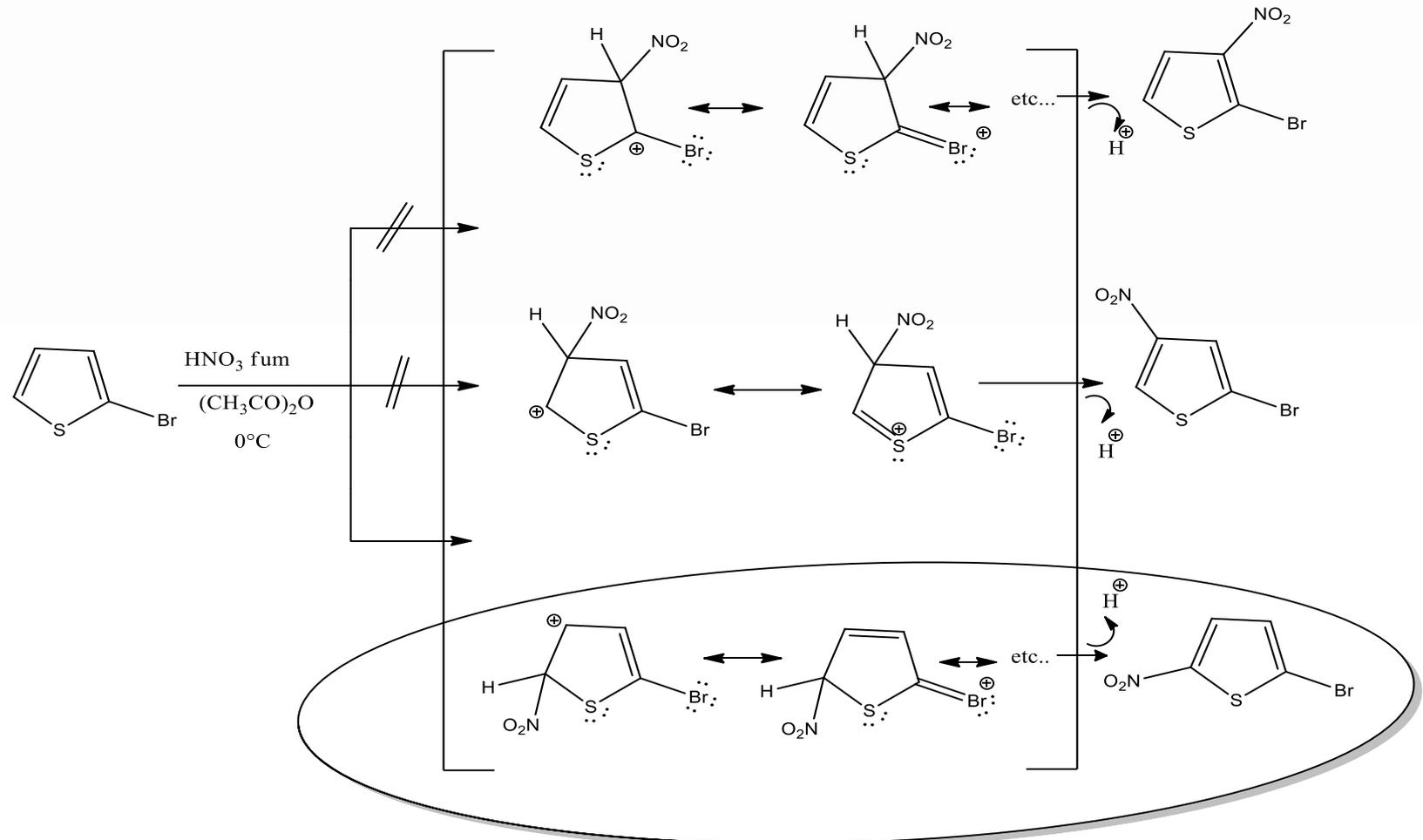
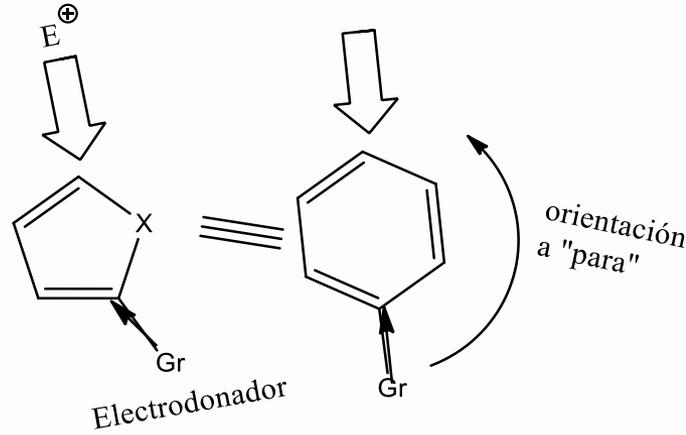


Electroattractor

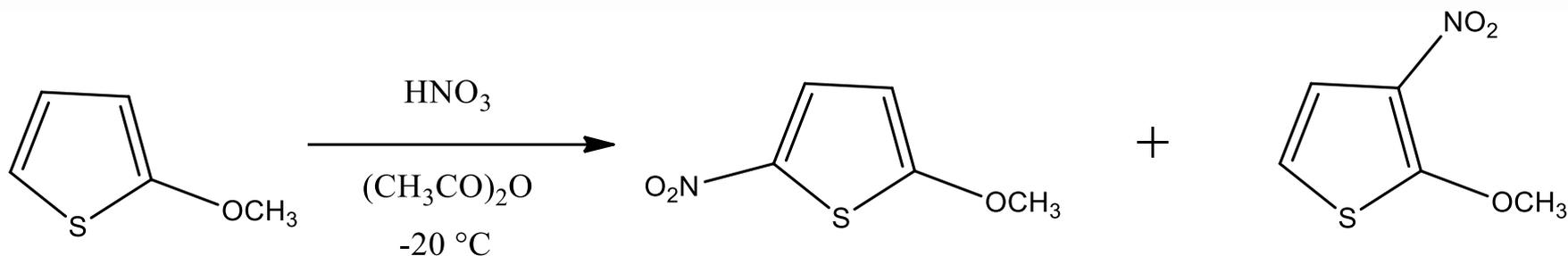
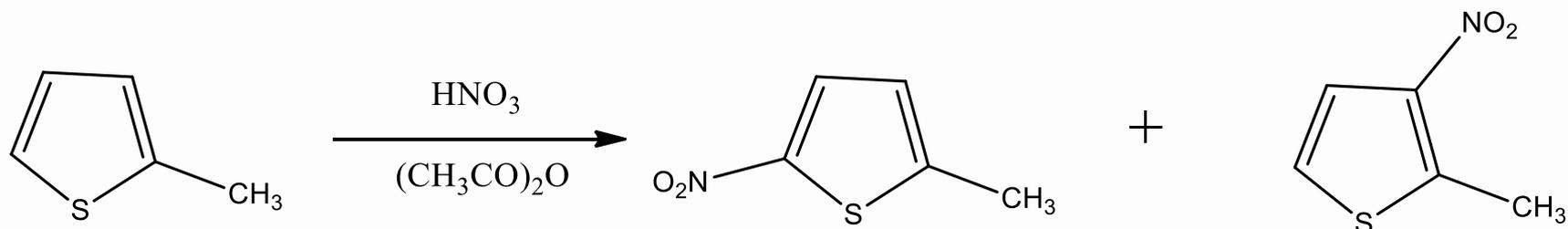
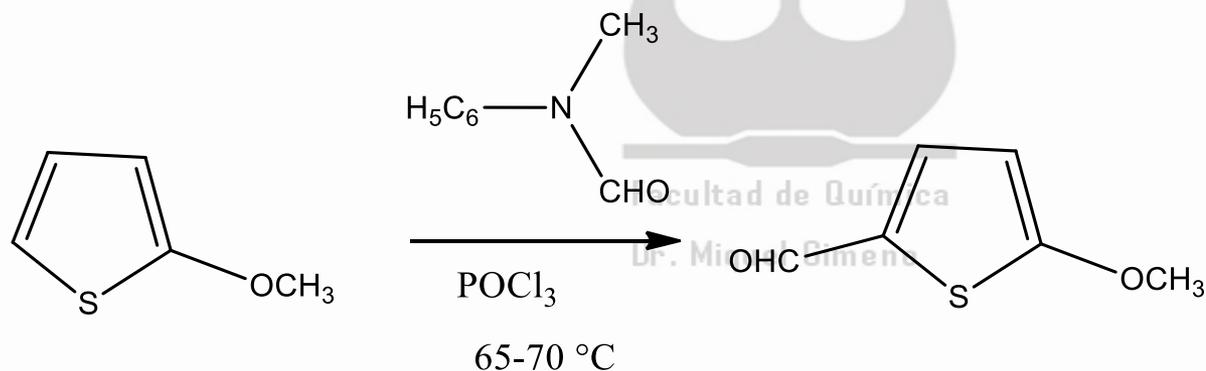


Con orientador ORTO/PARA en C2

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno **C5**



OJO TIOFENOS con orientador ORTO/PARA en C2 pueden haber mezclas

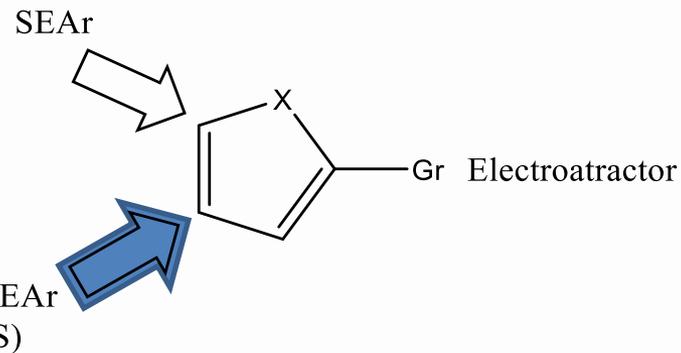


En el tiofeno este efecto se observa por ser menos reactivo frente a la $\text{S}_\text{E}\text{Ar}$. El S es menos electronegativo (menos efecto inductivo) luego tiene más peso el sustituyente.

Con ORIENTADOR META en C2

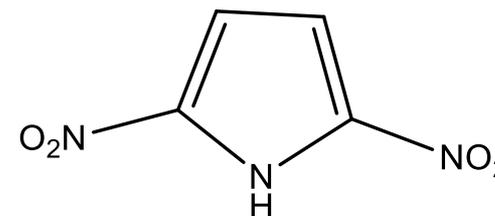
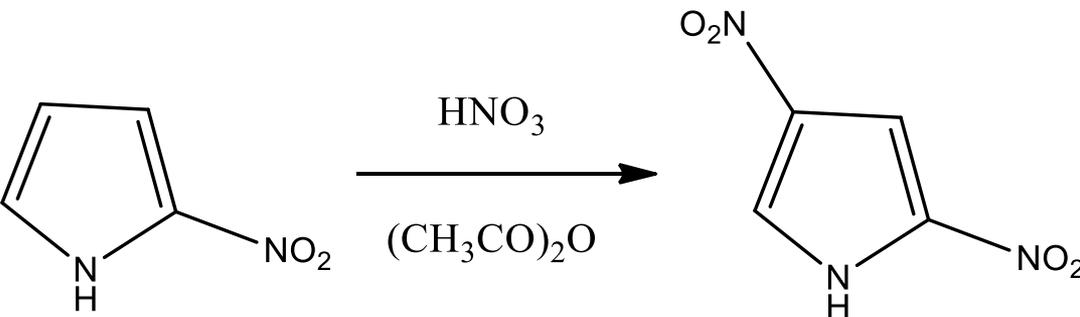
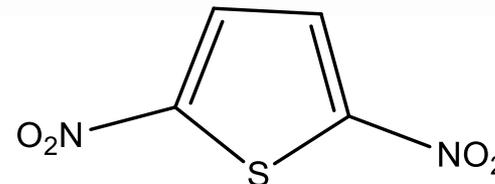
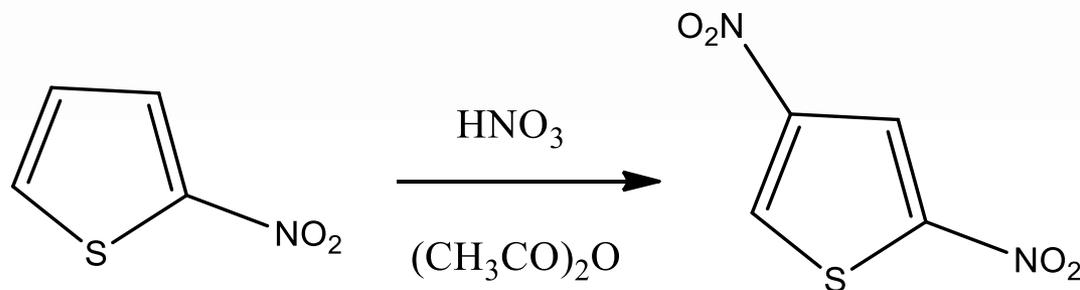
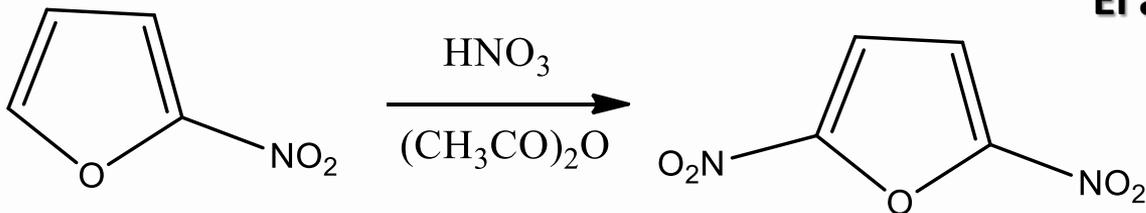
C5 o C4

Facultat de Ciències Químiques
Dr. Miquel Gimeno



**El azufre y nitrógeno son
menos electronegativos**

Menor efecto orientador



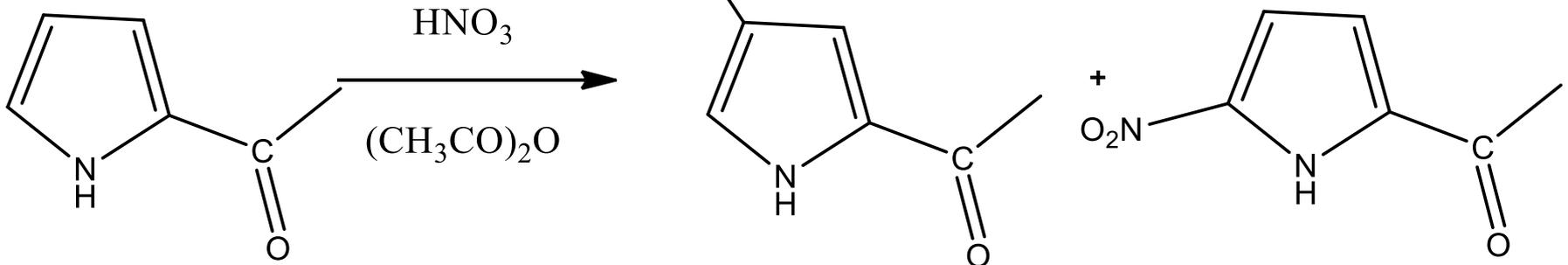
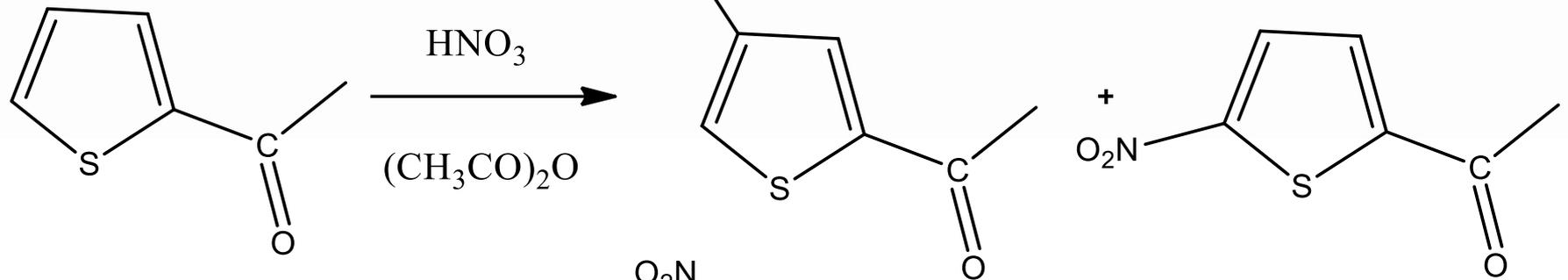
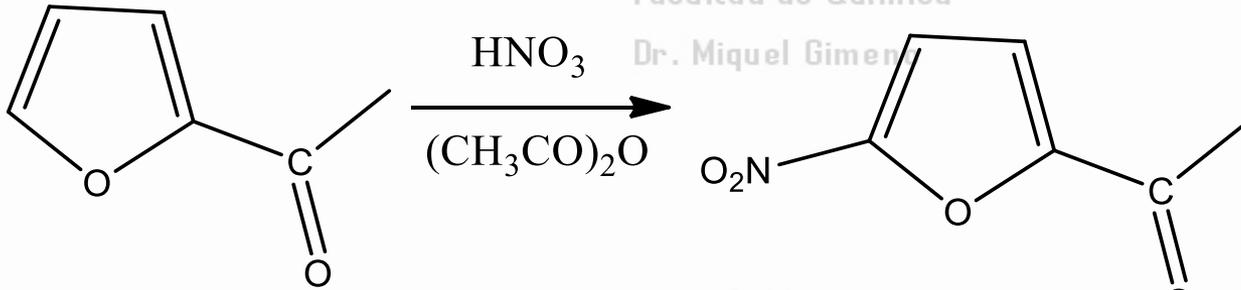


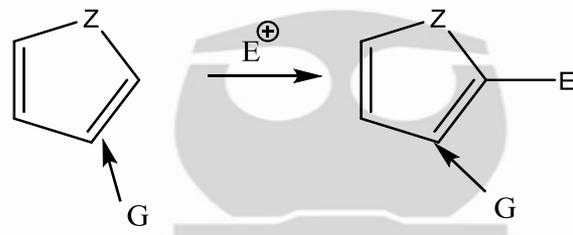
El O es el más electronegativo luego tiene mayor efecto orientador.

Con orientador META en C2

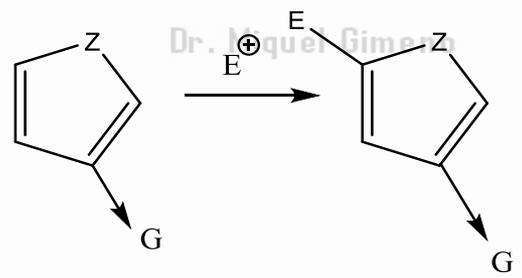


No hay mezclas



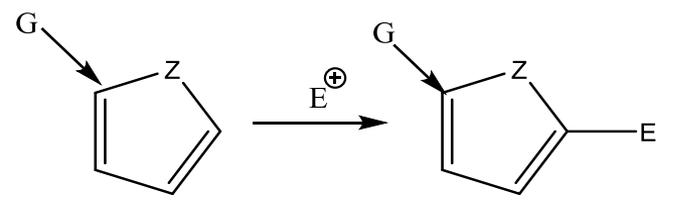
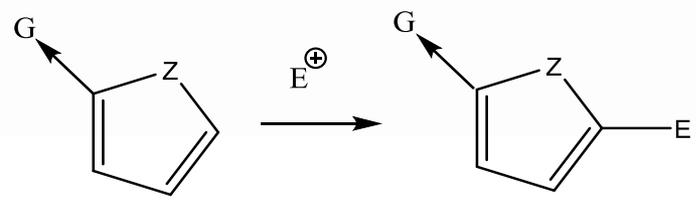


Facultad de Química
Dr. Joaquín Gimeno

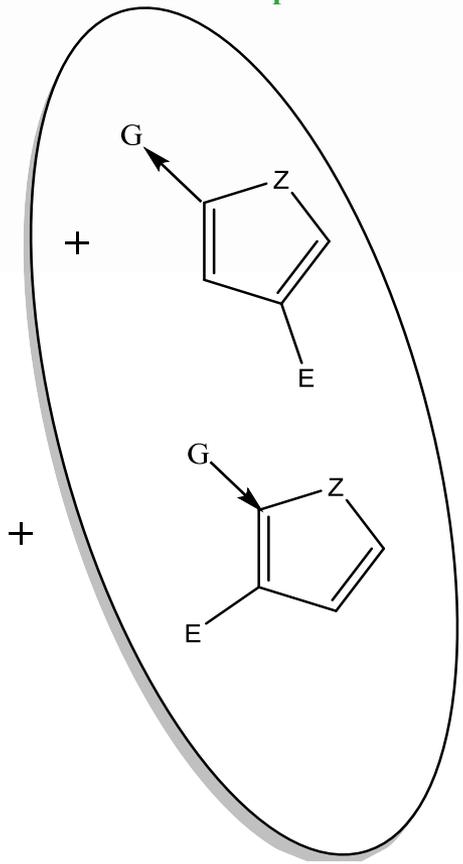


En tiofeno el S tiene menor efecto orientador
y pueden haber mezclas.
En pirrol también se puede dar.
En furano es improbable.

Esquema general

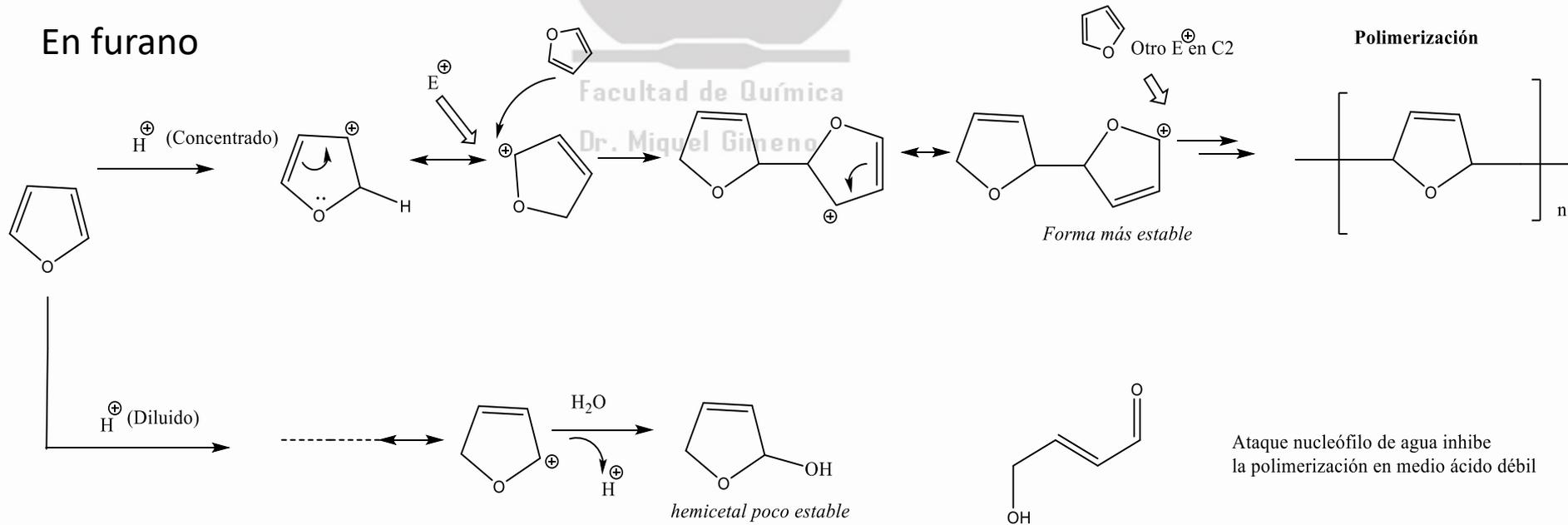


G → Grupo donador de densidad electrónica
G ← Grupo atractor de densidad electrónica

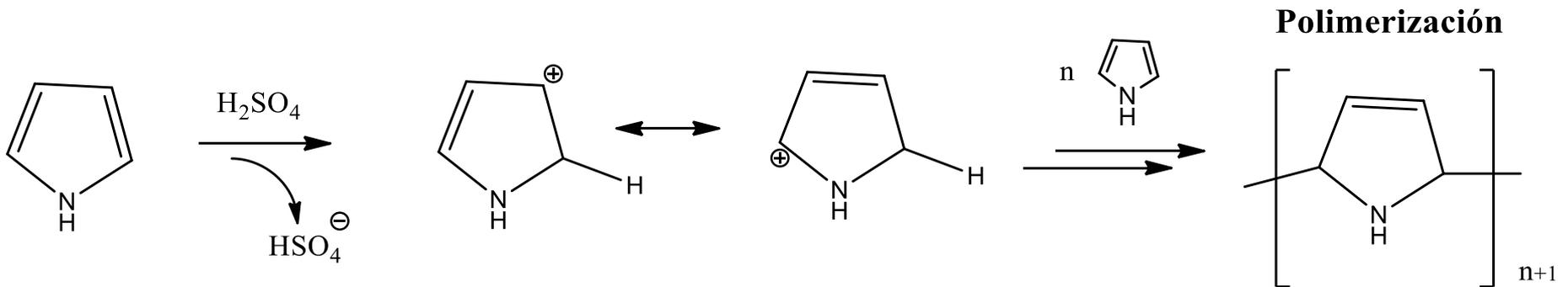


Polimerización (y apertura de anillo)

En furano



En pirrol puede pasar pero en menor medida, mayor E_R que en furano

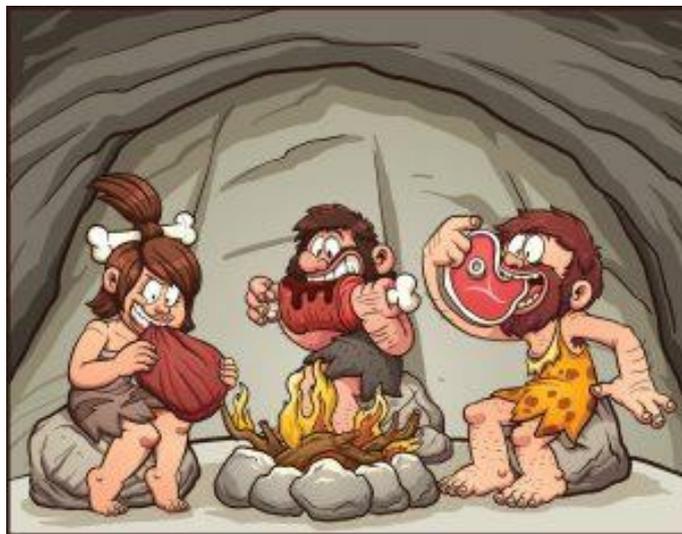




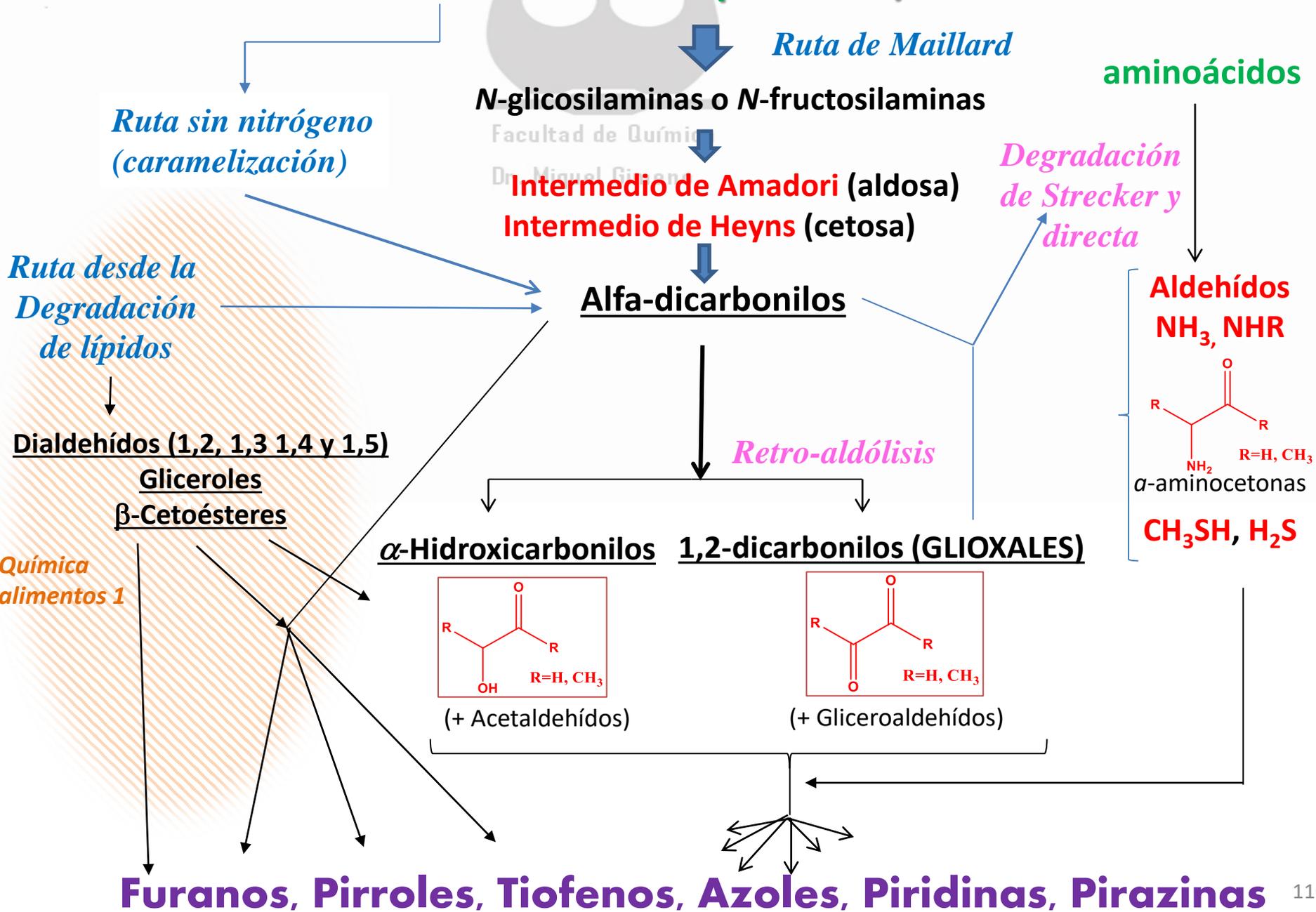
La formación de heterociclos por calentamiento en los alimentos

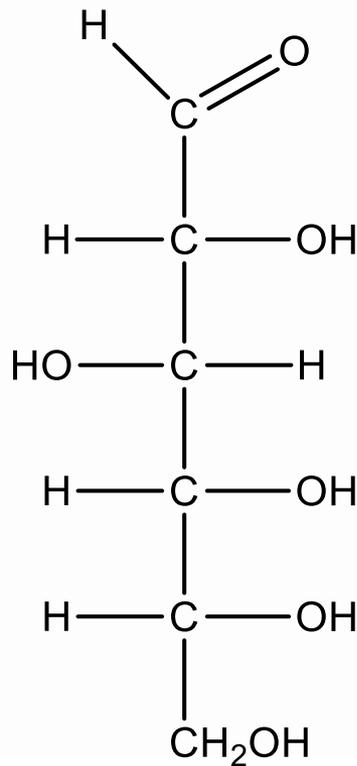
Desde las reacciones principales que anteceden a todos los heterociclos que se forman al calentar alimentos hasta ejemplos de anillos de 5 miembros con un heteroátomo y melanoidinas

Reacciones o transformaciones
que ocurren en alimentos al
calentarse y que dan lugar a
precursores (**segmentos**)
de los compuestos heterocíclicos



Azúcares reductores + proteínas/aminoácidos



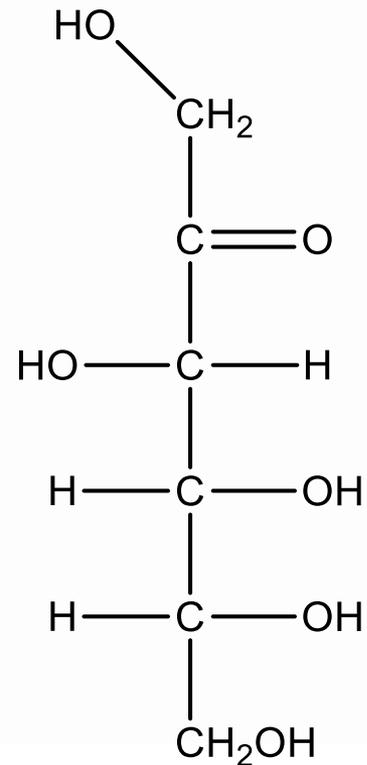


Aldohexosa



Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



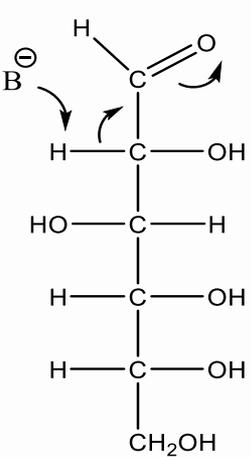
Cetohexosa



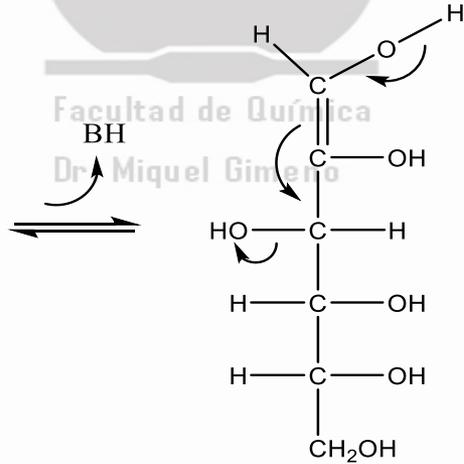
Existe un equilibrio tautomérico

Transformaciones de los azúcares a 1,2-dicarbonilo en medio básico.

aldohexosa

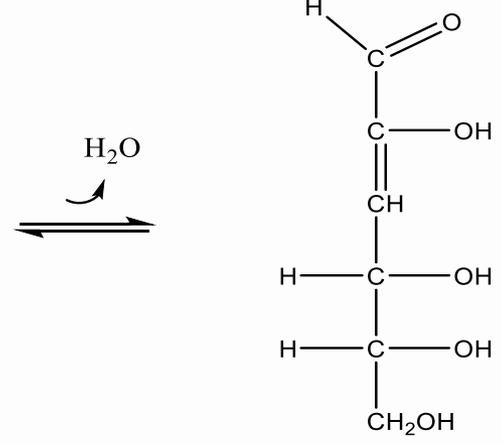


equilibrio ceto-enólico
enolización

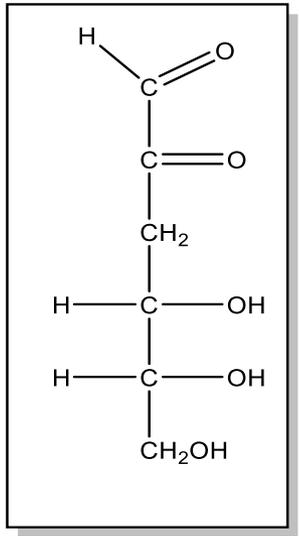


Enediol

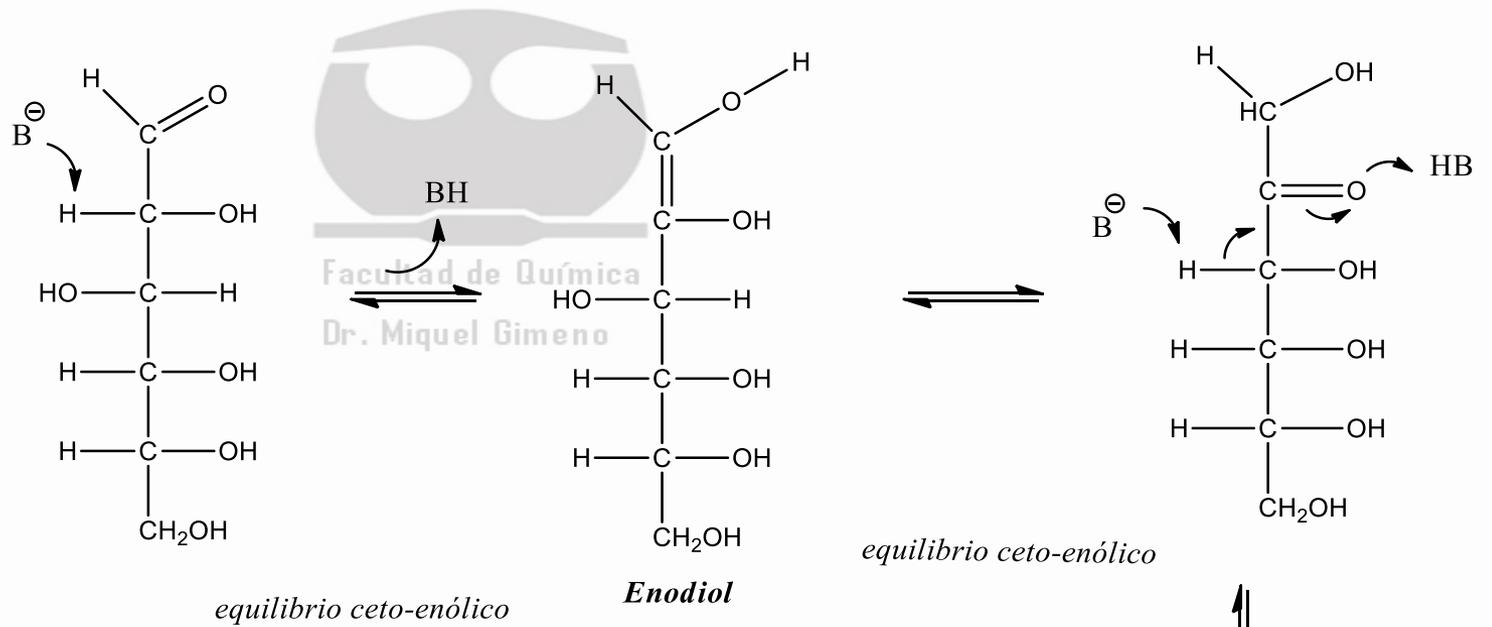
deshidratación



cetonización

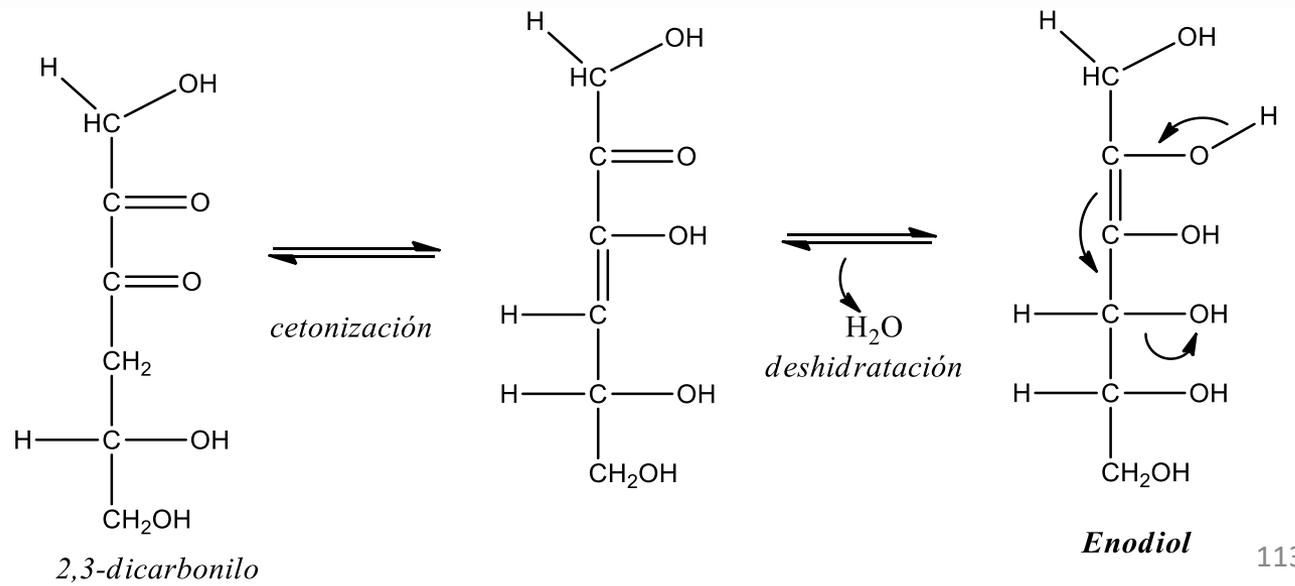


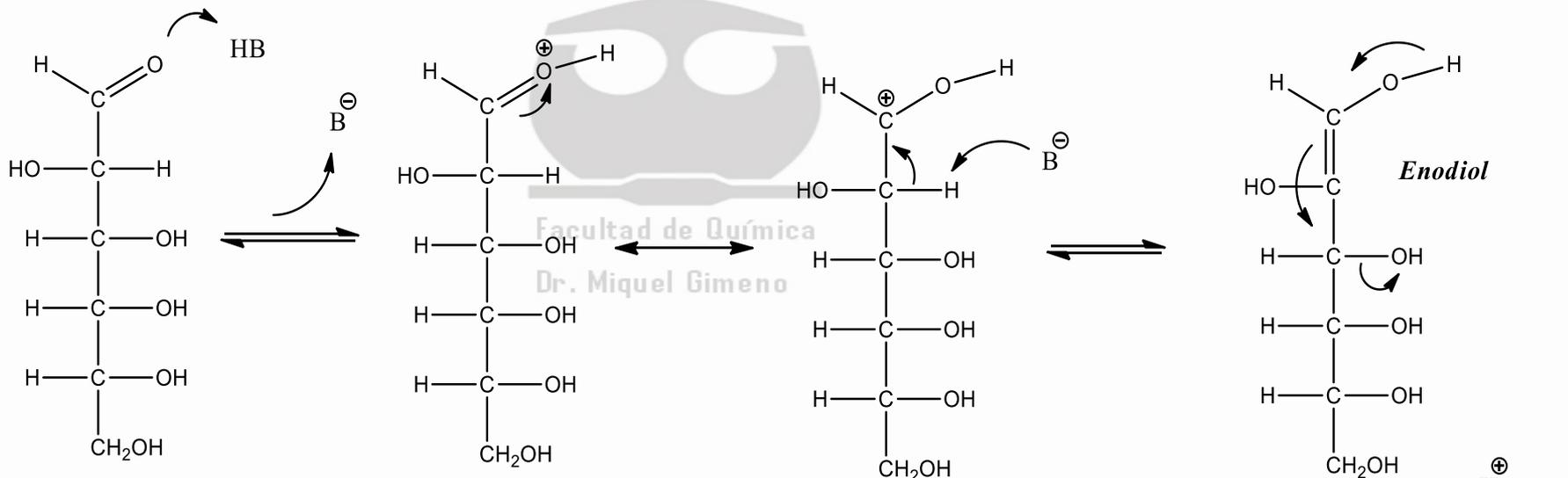
*En alimentos B⁻ suele ser OH⁻
BH puede ser H₂O o R-NH₂*



enolización

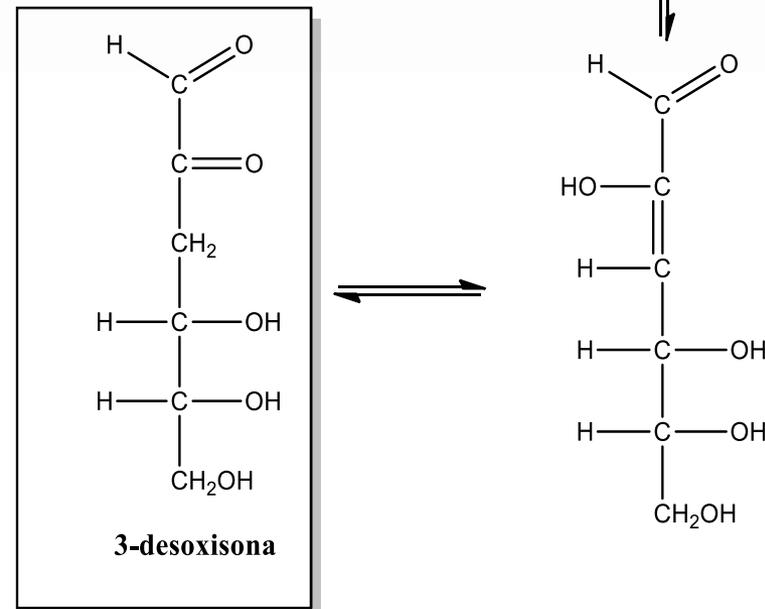
**Alternativamente
 alfa-dicarbonilo
 en posición 2,3**





Equilibrio ceto-enólico en medio ácido
enolización

Mecanismo de formación de alfa-dicarbonilos en medio ácido

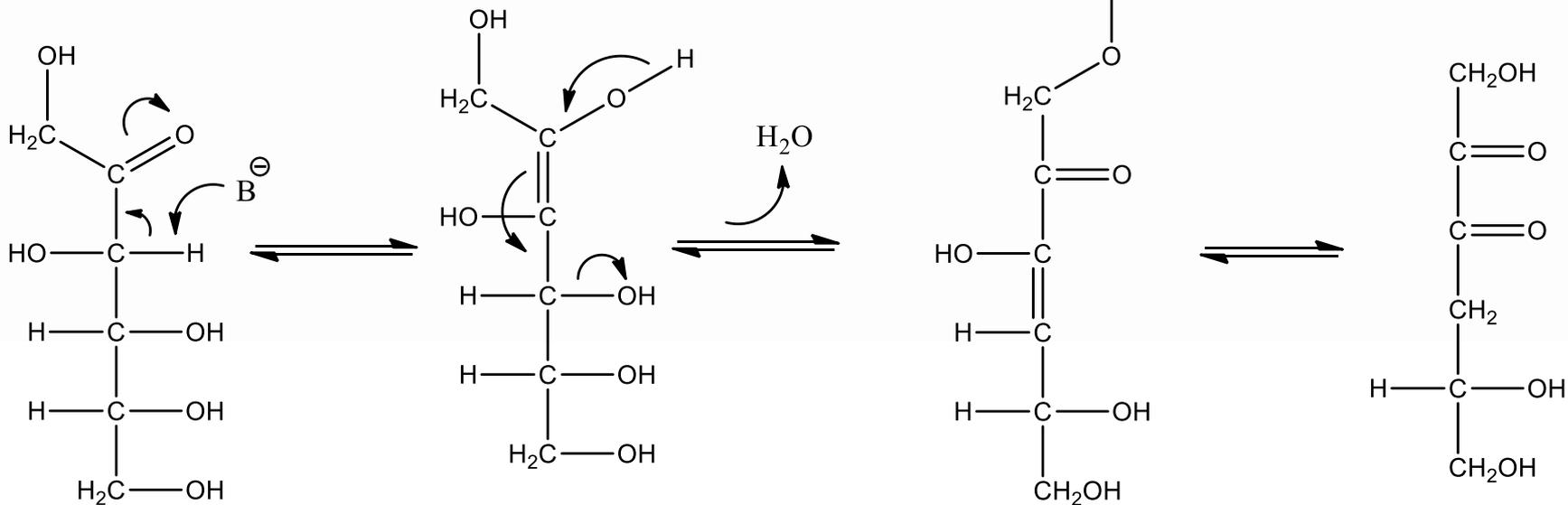


Caramelización desde una cetosa en medio básico



Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



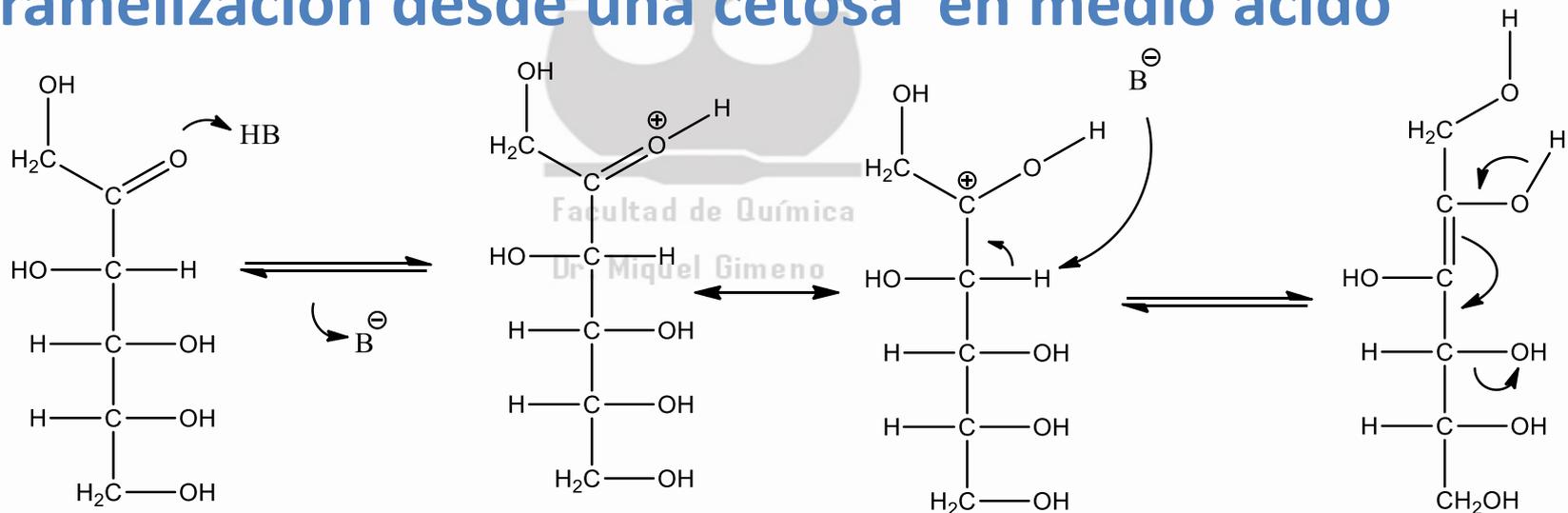
Equilibrio ceto-enólico

Enodiol deshidratación

Enol

Ceto

Caramelización desde una cetosa en medio ácido

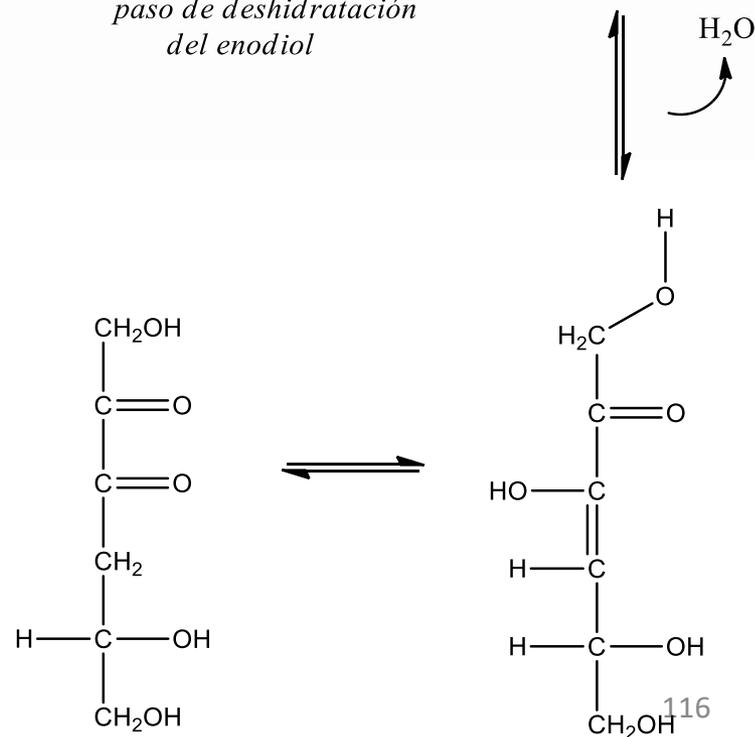
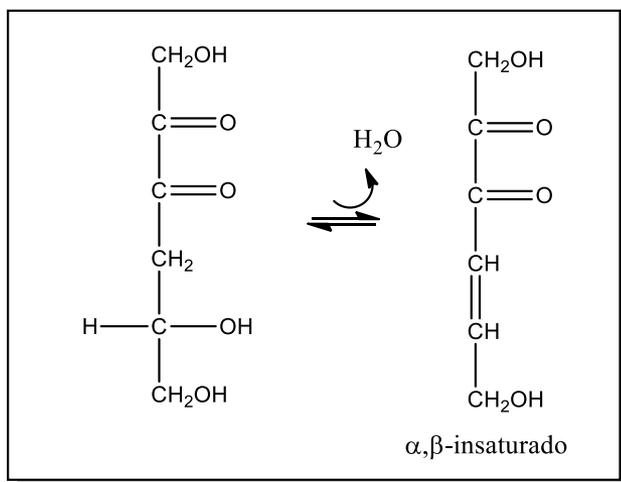


Equilibrio ceto-enólico catalizado por ácido

paso de deshidratación del enediol



Pueden haber más deshidrataciones para formar compuestos más estables:



La reacción de Maillard

- También conocida como glicación o glicosilación no enzimática.
- Conjunto de reacciones químicas investigadas por Louis Maillard 1912 **en donde intervienen azúcares y proteína**
- Producción de compuestos (volátiles) responsables de los aromas, sabores y en algunos casos dar coloración.
- En última instancia las reacciones de Maillard dan lugar oscurecimiento o pardeamiento no enzimático en los alimentos.
- La formación de compuestos de glicación avanzada (AGE: advanced glycation endproducts) y en alimentos se llega a la formación de las melanoidinas y otros, algunos de ellos tóxicos .

Facultad de Química

Dr. Miguel Gimeno

Condiciones o factores que afectan a Maillard

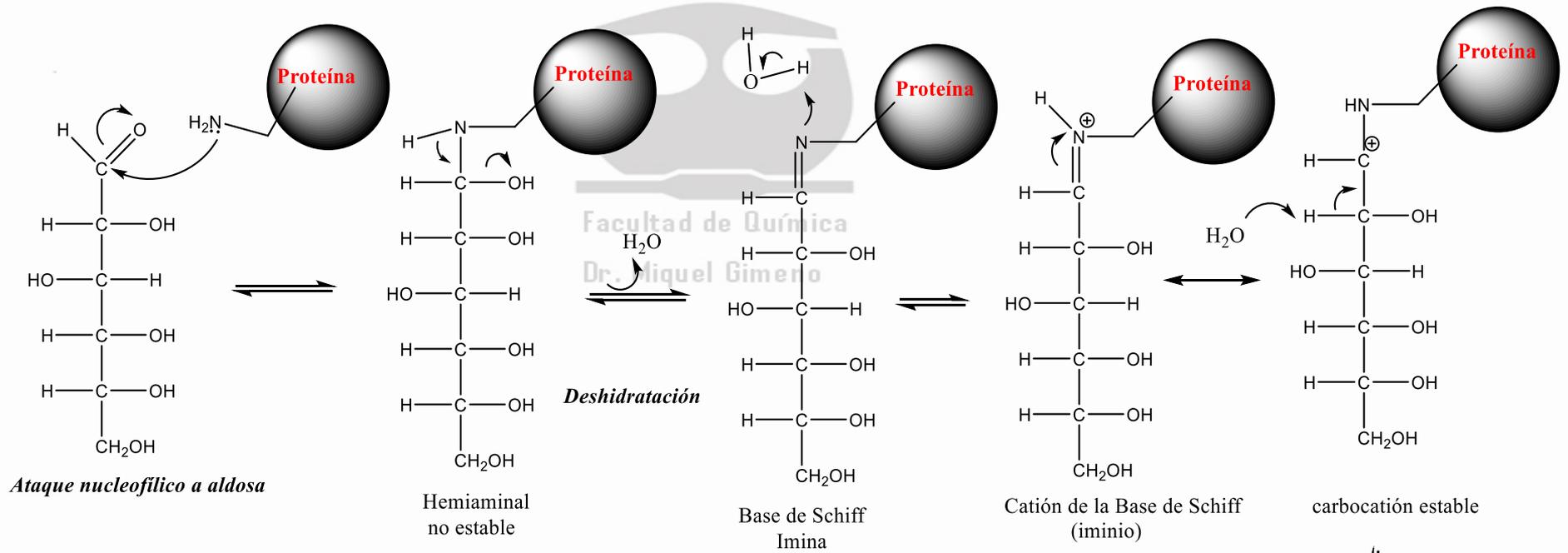


Facultad de Química
Dr. Miquel Gilreño

- Tipo y cantidad de aminoácidos y proteínas presentes junto con los azúcares
- Temperatura
- Tiempo
- pH (favorecido en medio alcalino)
- Aw (P. vapor alimento/P. vapor de agua)

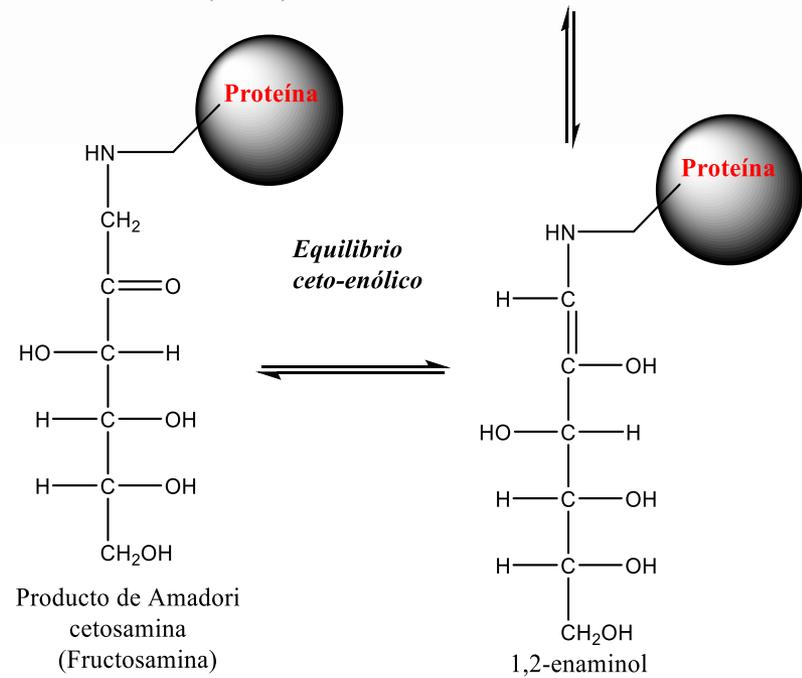


Aw muy bajo no favorece la disponibilidad de agua
Aw muy alto no favorece la deshidratación

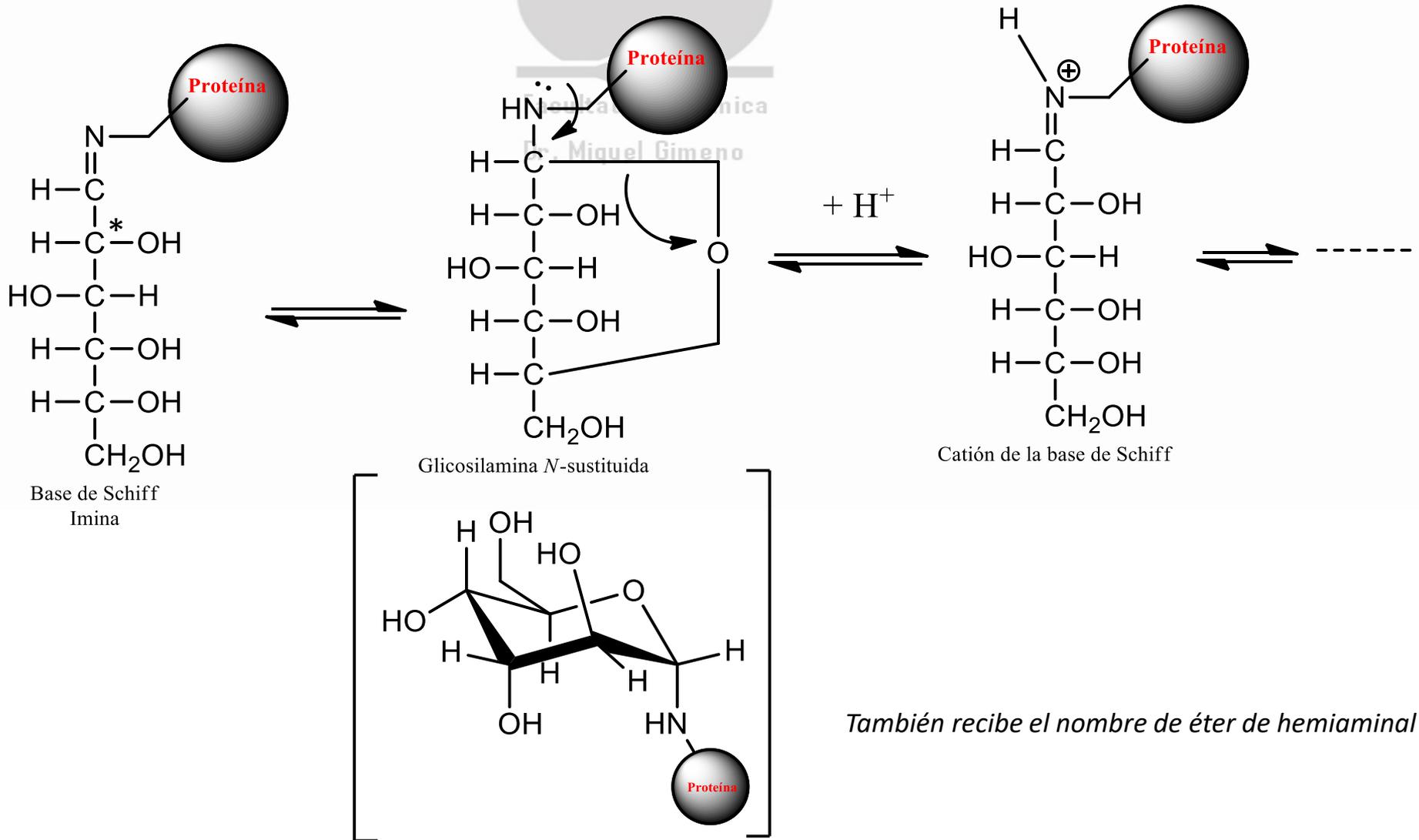


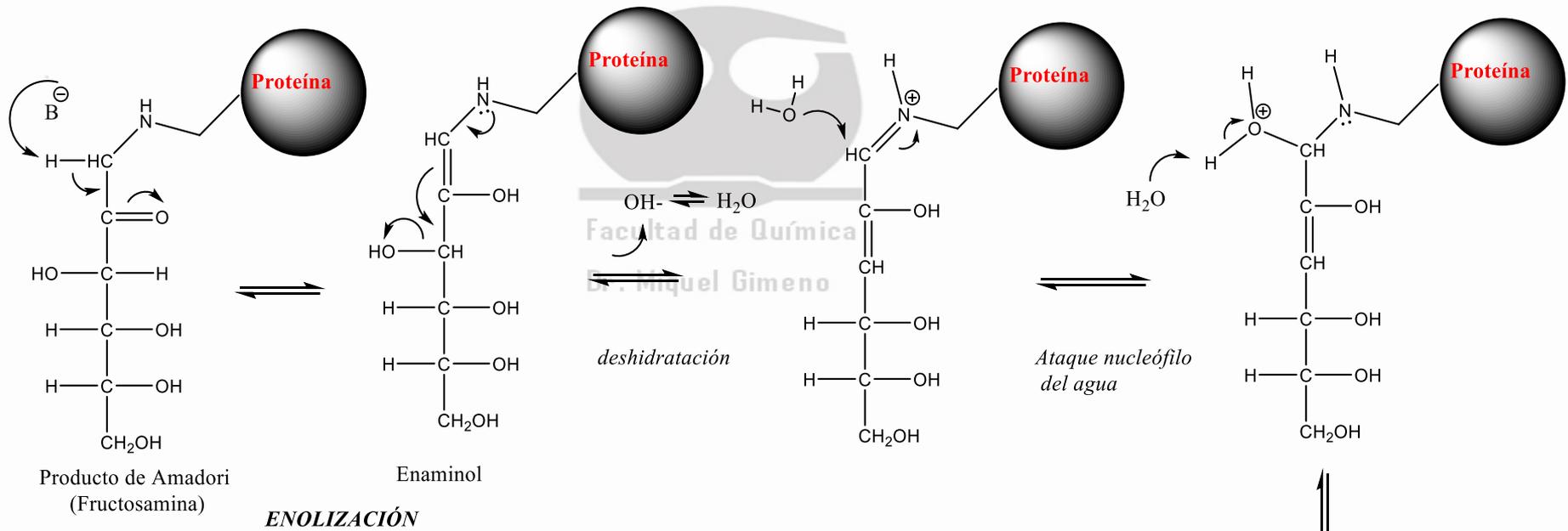
La reacción de Maillard desde aldosa

FORMACIÓN DEL PRODUCTO DE AMADORI

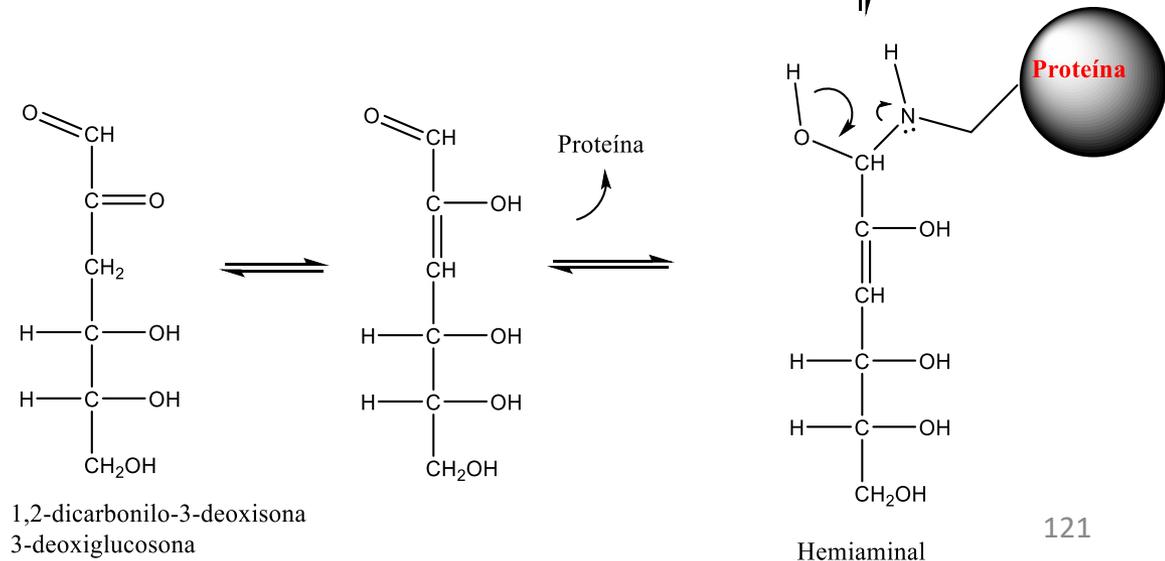


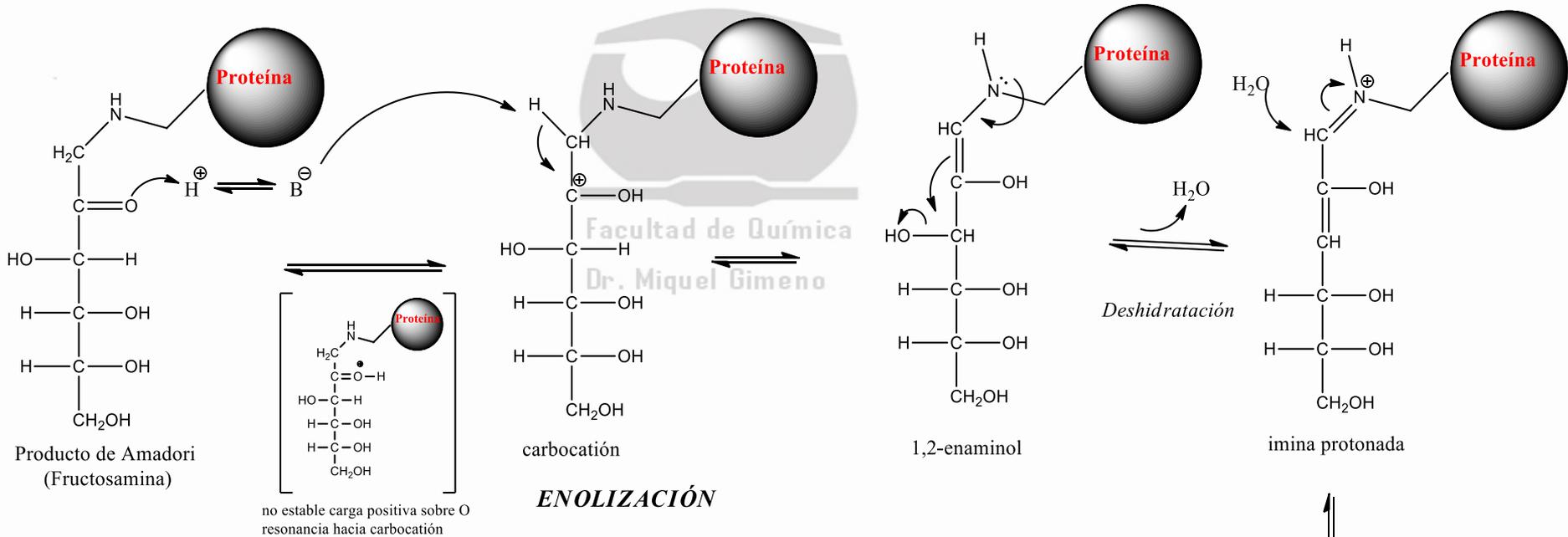
Explicación alternativa a la formación del catión de Schiff



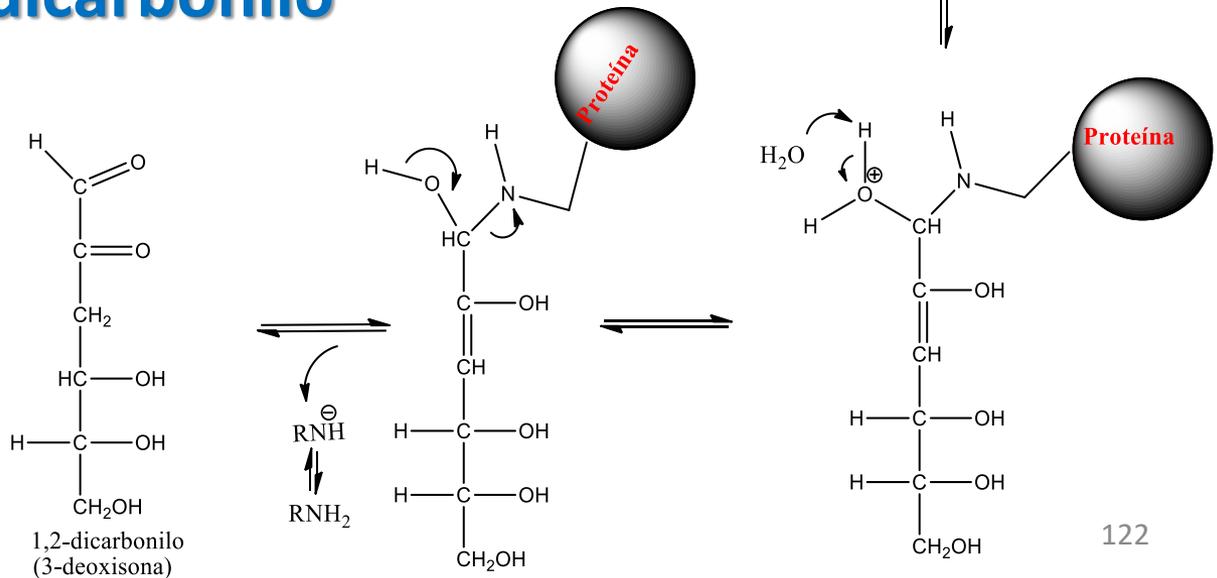


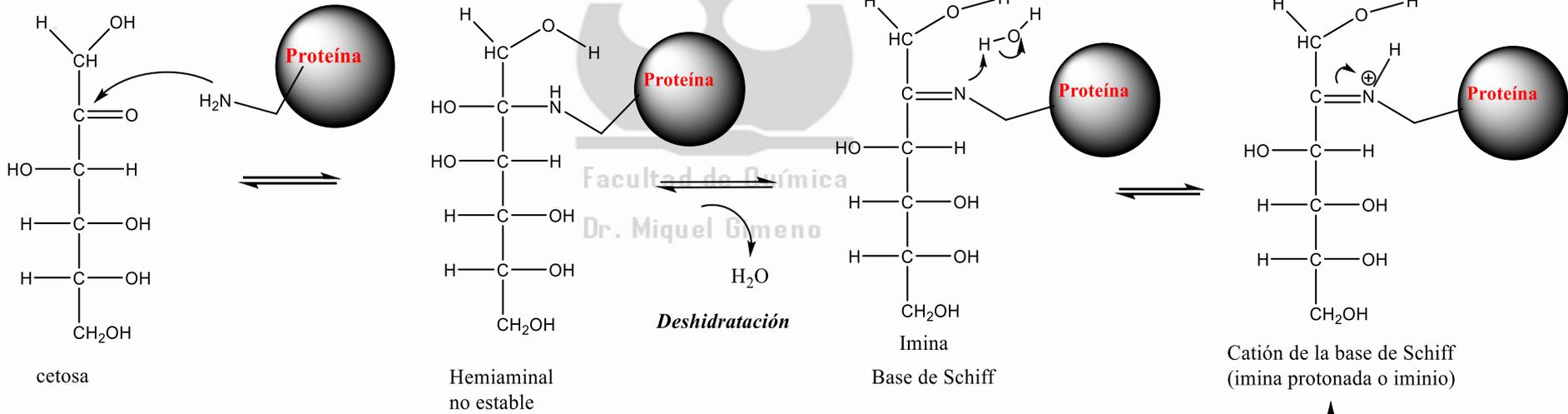
Transformación del intermedio de Amadori en medio básico a 1,2-dicarbonilo



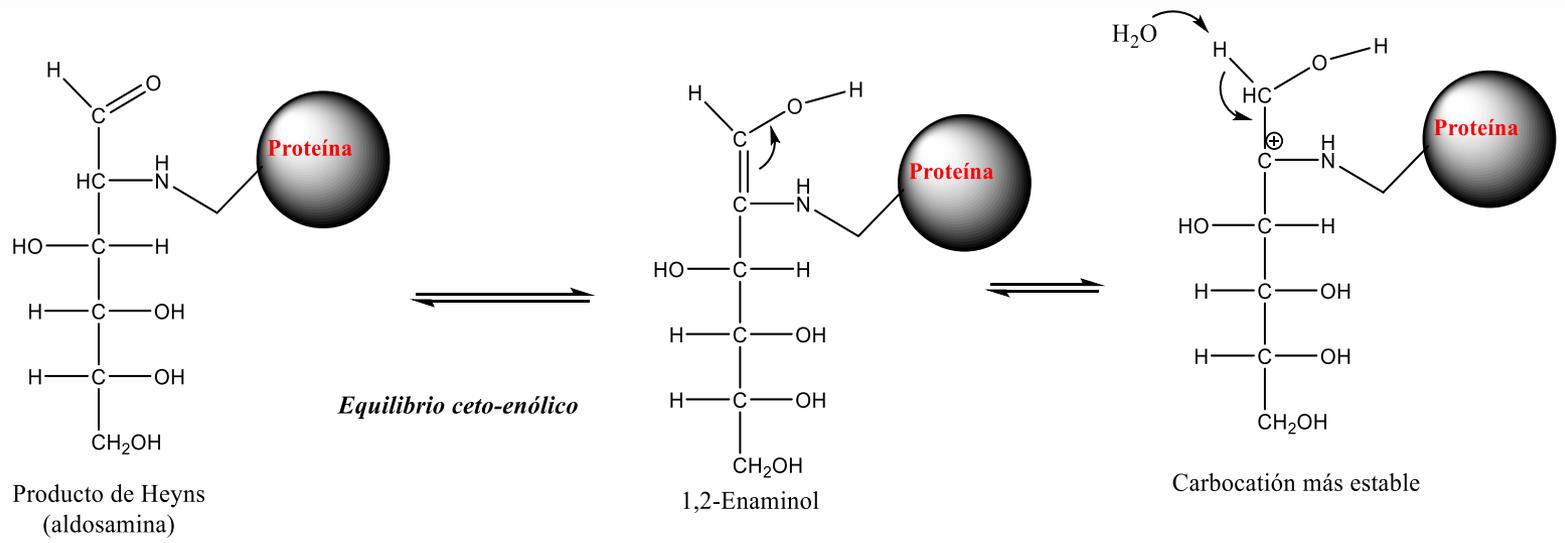


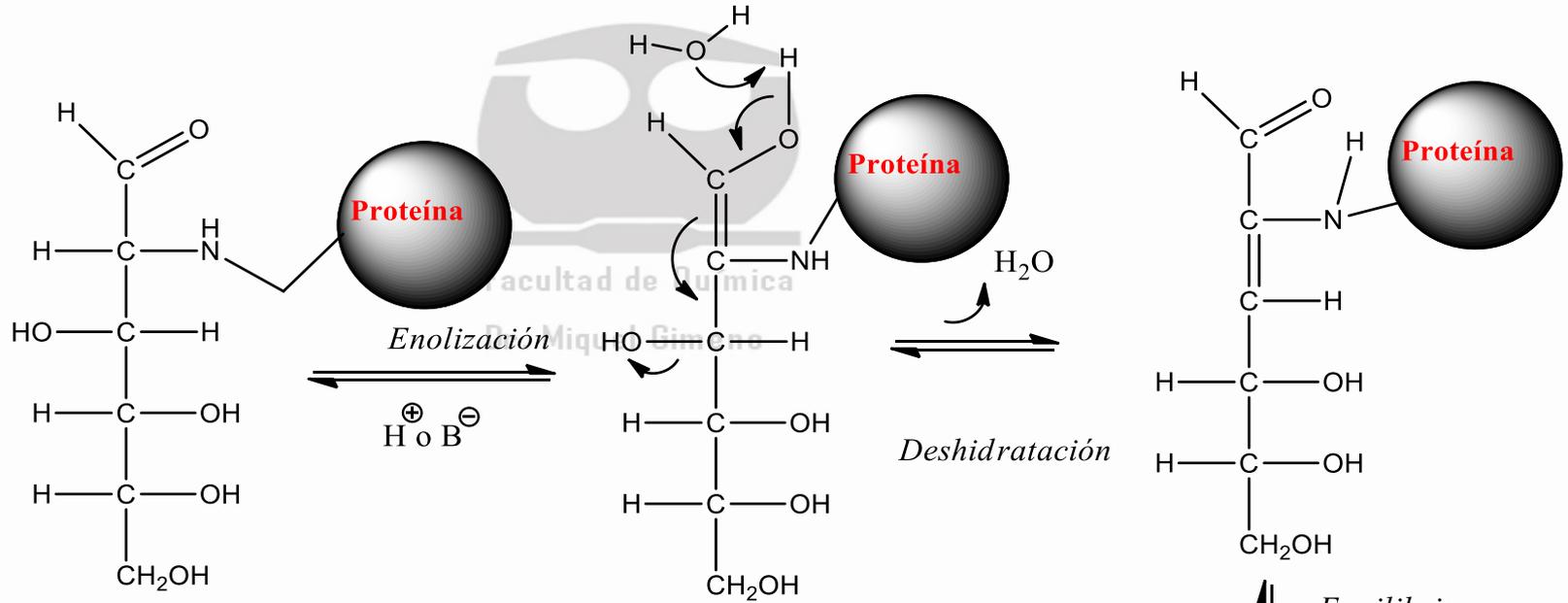
Transformación de Amadori en medio ácido a 1,2-dicarbonilo



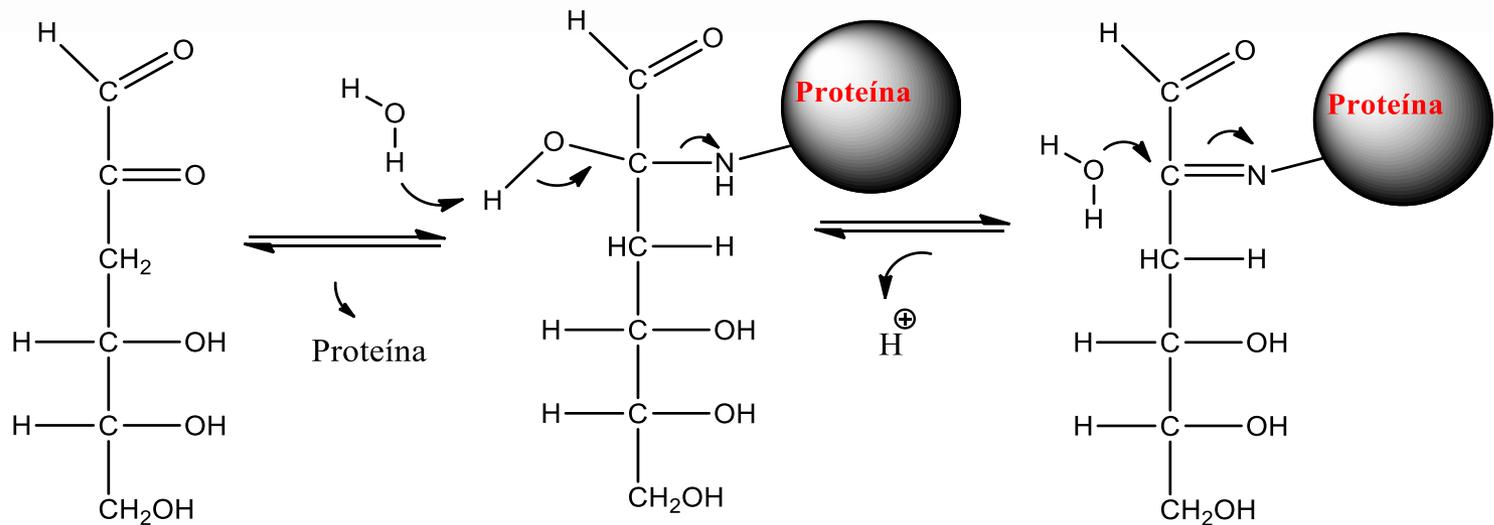


Desde una cetosa. Producto de Heyns





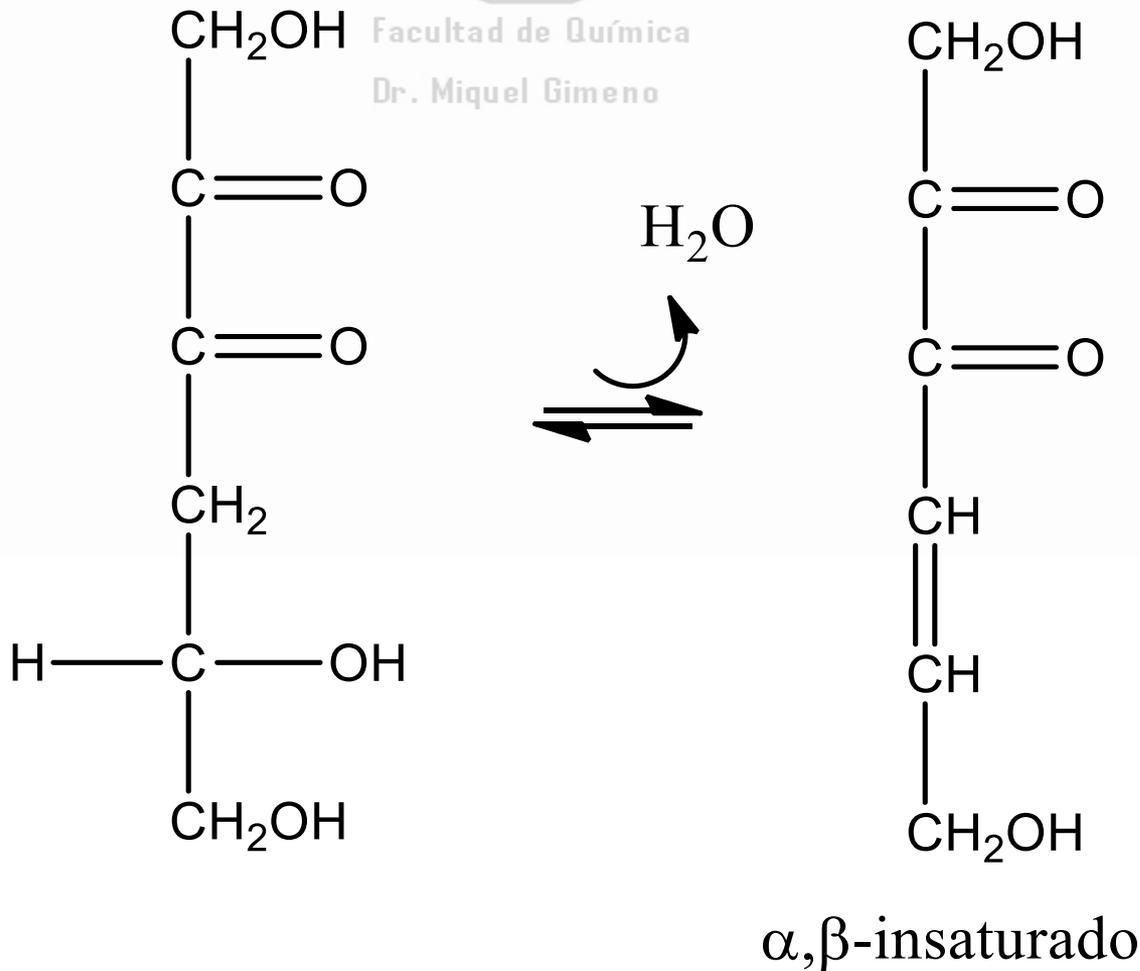
Trans. de prod. Heyns en medio básico o ácido a 1,2-dicarbonilo





Possible additional dehydration from 3-deoxyxone to form a more stable compound

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno





Los glioxales

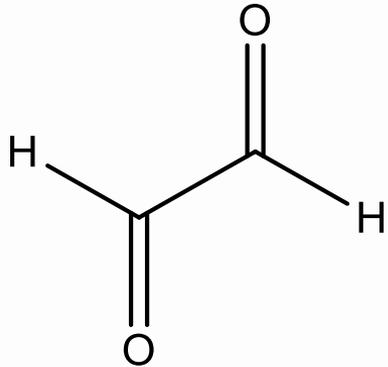
Facultad de Química
Miquel Gimeno

- **Especies muy reactivas en alimentos.**
- **También se forman de la oxidación lipídica y de procesos fermentativos.**
- **Reaccionan con aminoácidos y proteínas, entre otros.**
- **Por si mismos pueden contribuir a aromas, sabores y toxicidades.**
- **En nuestro caso son moléculas (segmentos) que construyen (precursores) de heterociclos.**

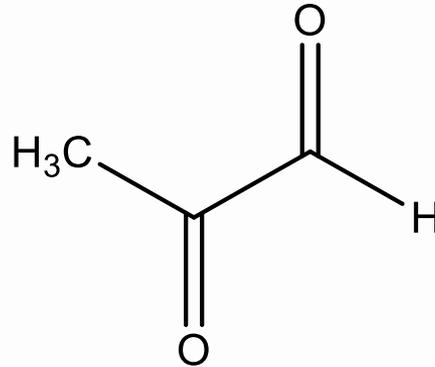
Formación de glioxales desde alfa-dicarbonilos

GLIOXALES: Sustancias que se producen en alimentos y que tienen alta reactividad. Son precursores de heterociclos, entre otros.

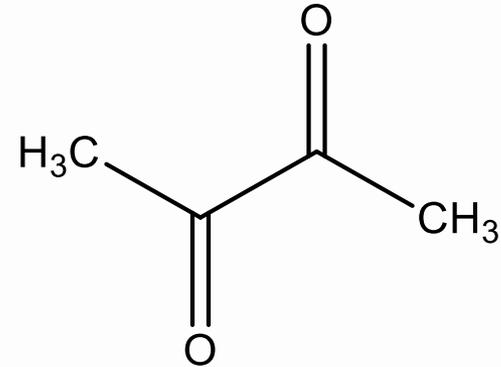
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Glioxal



Metilglioxal
Pirualdehído

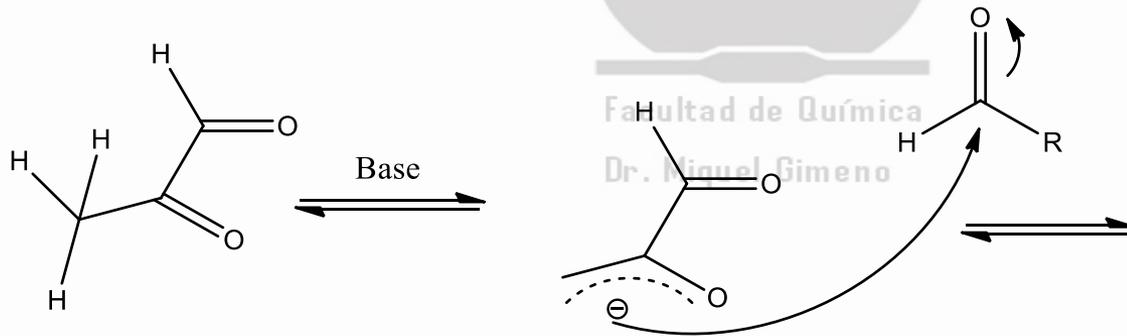


Dimetilglioxal

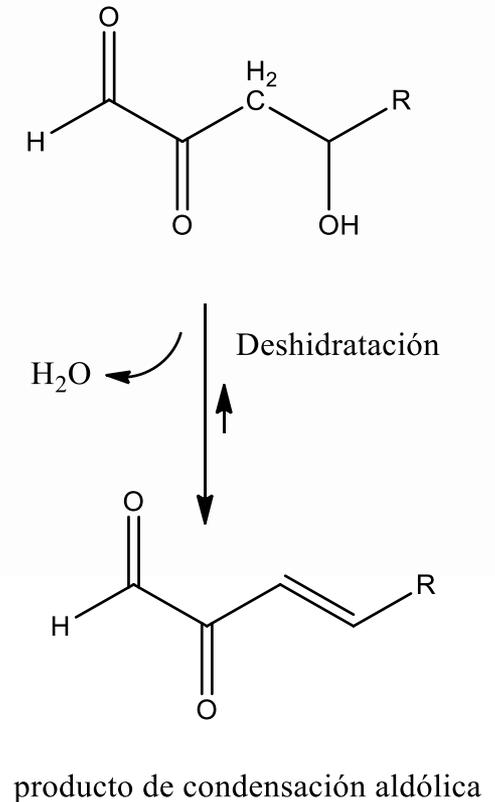
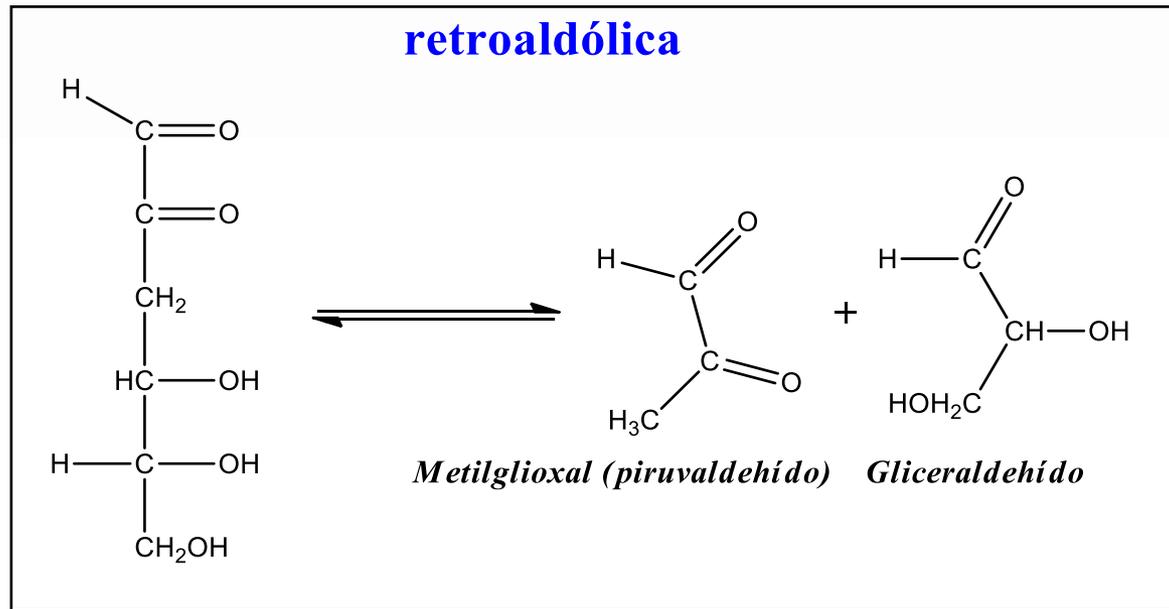


También llamado diacetilo, se forma en fermentaciones de alimentos. Se encuentra en alimentos o alguno de sus componentes que hayan pasado por un proceso fermentativo (Ej. cerveza), o bien, ha sido añadido como aditivo (Ej. mantequillas). No hay evidencia clara de formación de diacetilo por calentamiento (ver más adelante el apartado de dehidroreductonas).

La reacción aldólica es reversible



Ejemplo: Formación de metilglioxal (piruvaldehído)

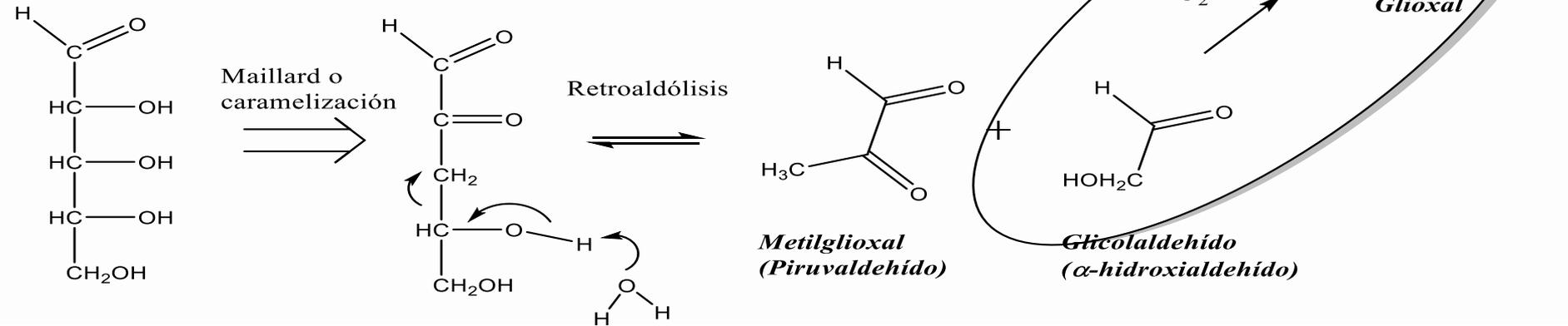


En química de alimentos esto se conoce como fragmentaciones.
En medio ácido no son favorecidas las fragmentaciones de azúcares

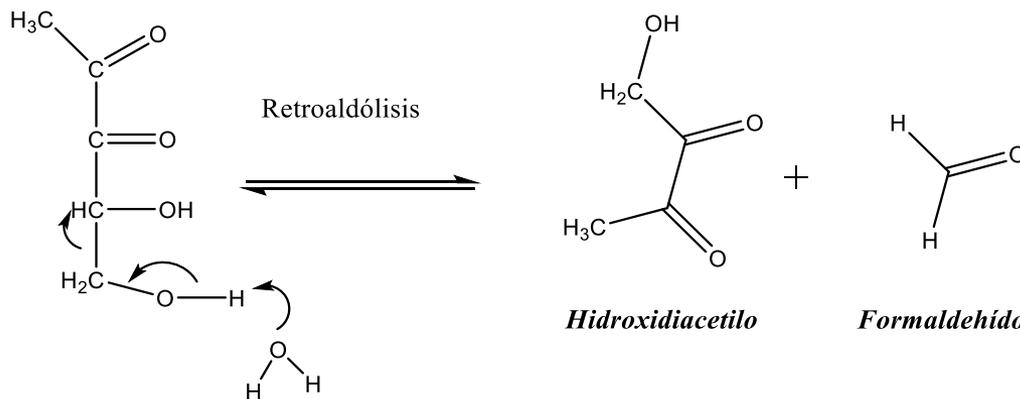
Retroaldólica a partir de dicarbonilo desde medio básico

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

Desde 3-deoxisona



¿podría ser desde 1-deoxisona?



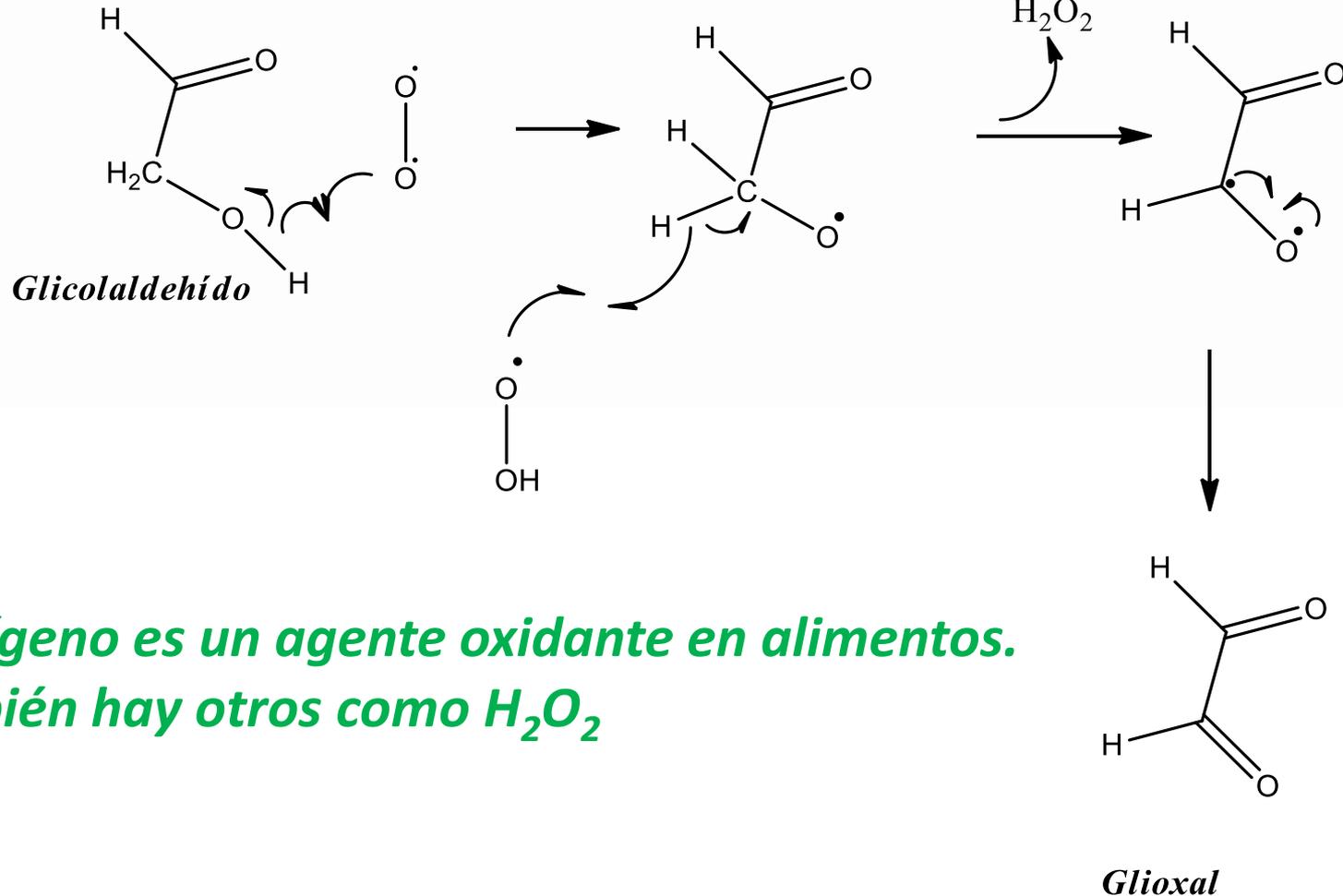
Podría explicar la formación de CH₂O pero el grupo OH en C4 me desestabiliza el grupo saliente enolato

En química de alimentos esto se conoce como fragmentaciones. Recuerden que en medio ácido no suelen haber fragmentaciones de azúcares

Formación del glioxal desde glicolaldehído

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

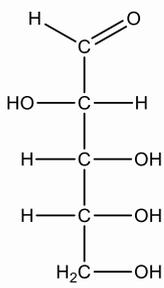


*El oxígeno es un agente oxidante en alimentos.
También hay otros como H_2O_2*

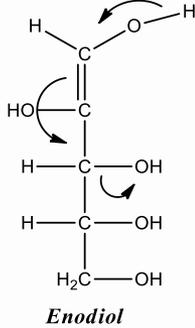
Resumen simplificado desde aldopentosa

Formación de glicoxales y α -hidroxialdehído (glicolaldehído)

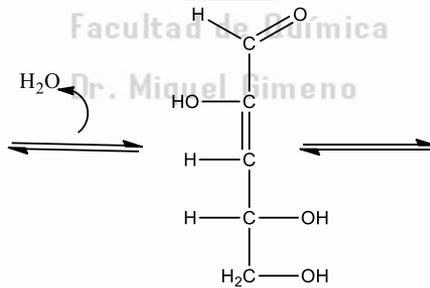
Sin presencia de Nitrógeno (caramelización)



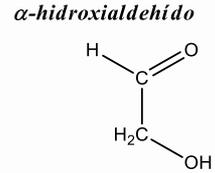
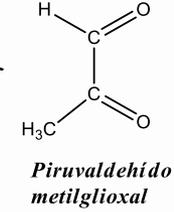
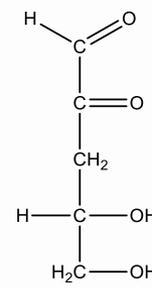
Enolización



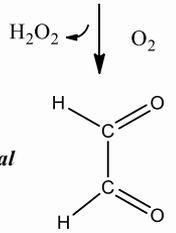
Deshidratación



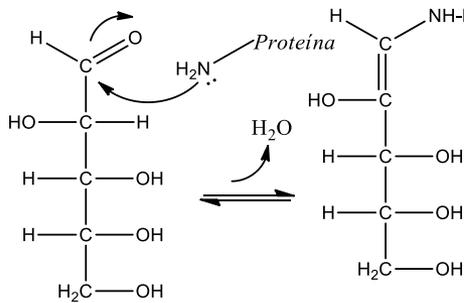
Retroaldólisis



Oxidación

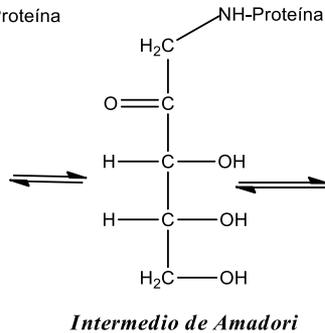


Con presencia de Nitrógeno (Maillard)

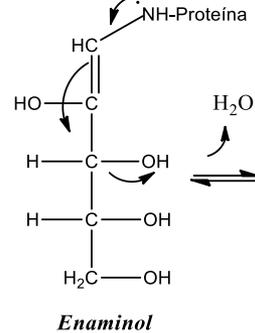


Ataque nucleófilo de proteína

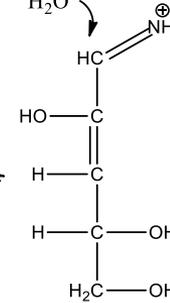
Formación de intermedio de Amadori a través de la base de Schiff



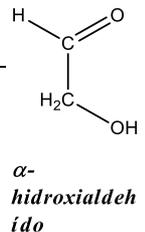
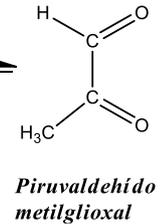
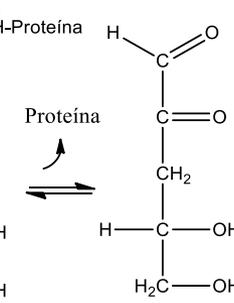
Enolización



Deshidratación / hidratación

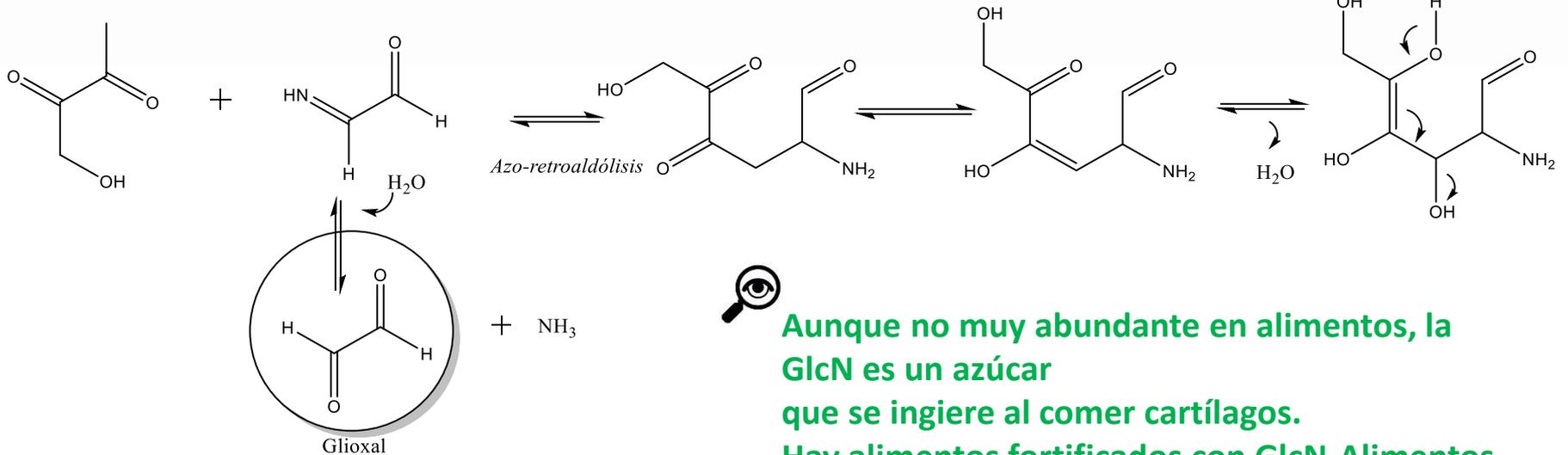
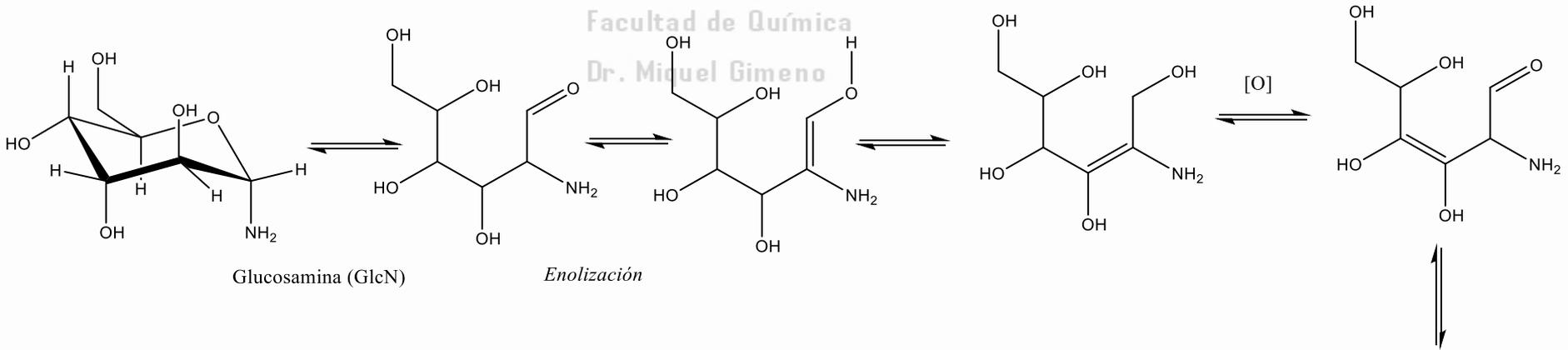


Retroaldólisis



Estudios recientes proponen la ruta a glioxal desde la glucosamina

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

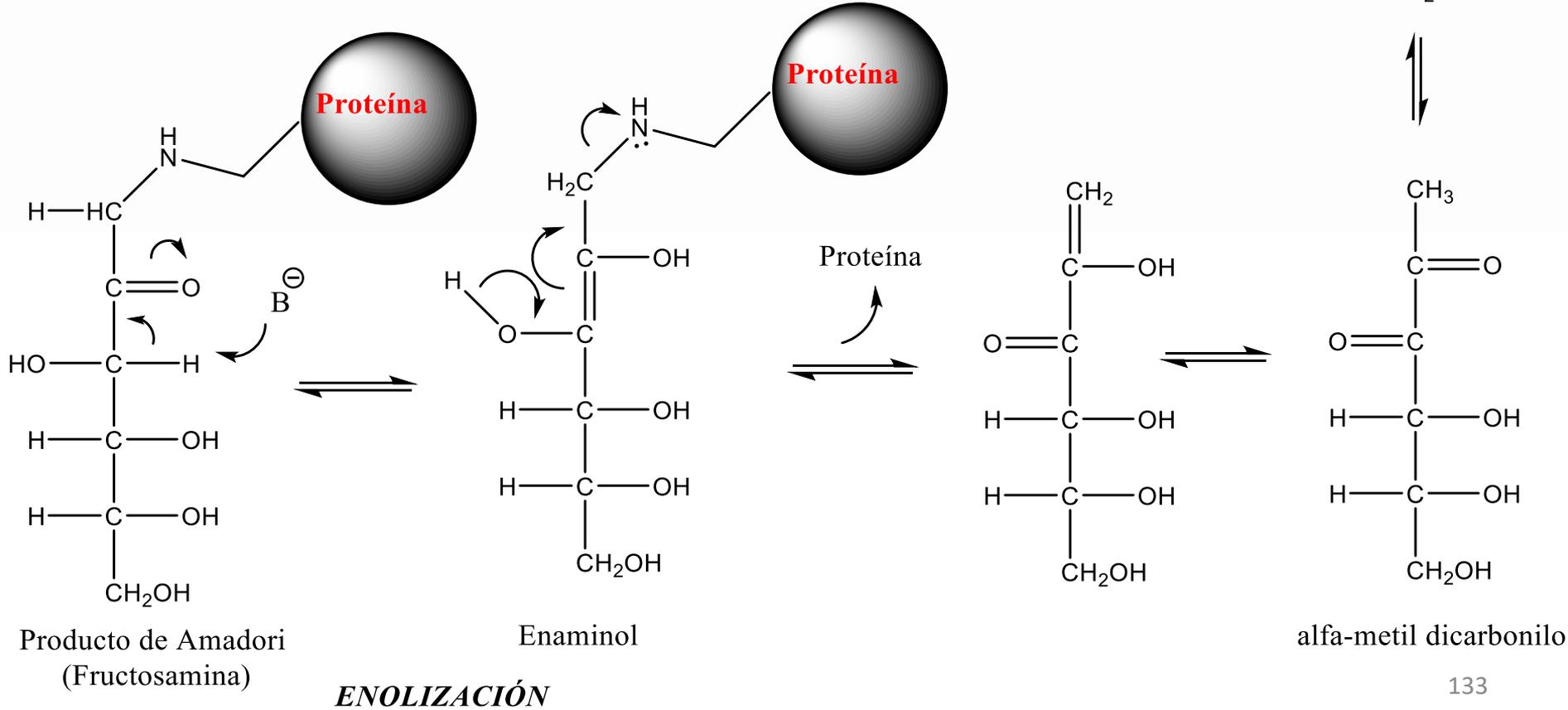
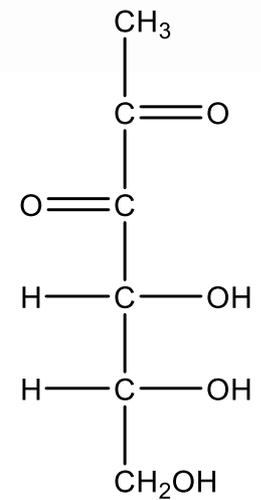
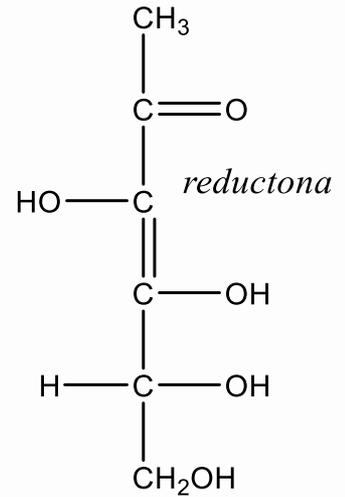


Aunque no muy abundante en alimentos, la GlcN es un azúcar que se ingiere al comer cartílagos. Hay alimentos fortificados con GlcN-Alimentos funcionales

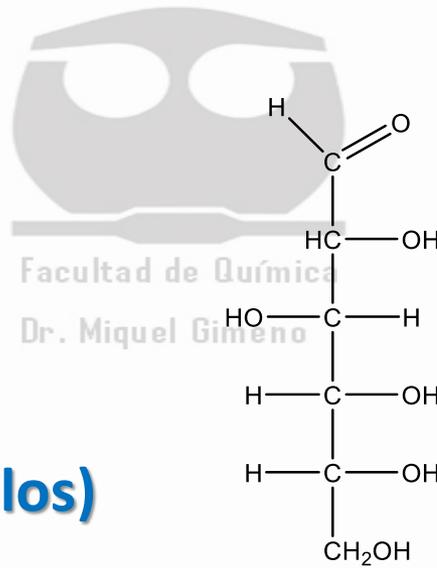
Glioxales vía reductonas-dehidroreductonas:

Desde 1-deoxisona-2,3-dicarbonilo (alfa-metil dicarbonilo)
(especialmente en medio alcalino)

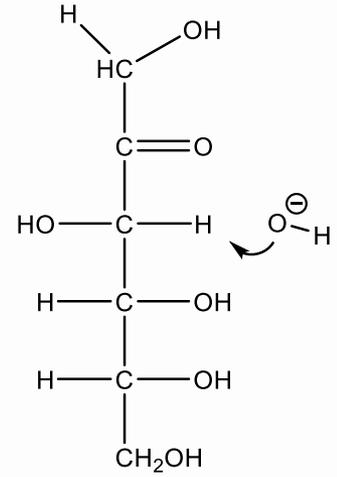
Dr. Miquel Gimeno



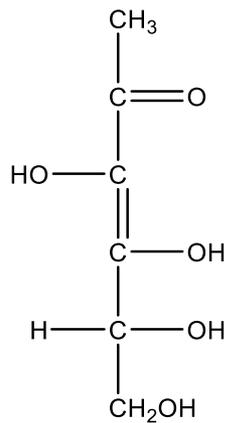
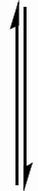
Formación de reductonas (desde α -metildicarbonilos)



Tautomería

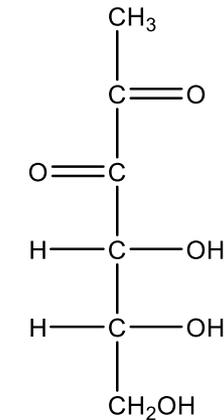


Enolización



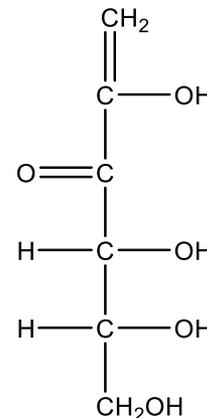
Reductona

Enolización

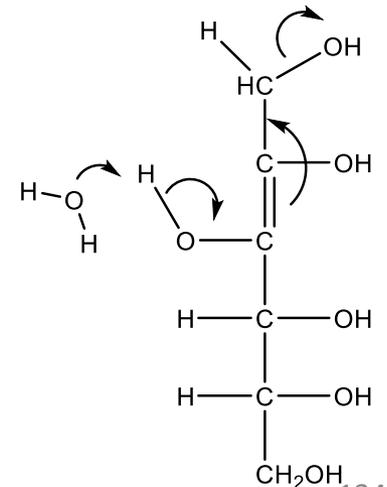


1-deoxi-2,3-dicetona

Cetonización

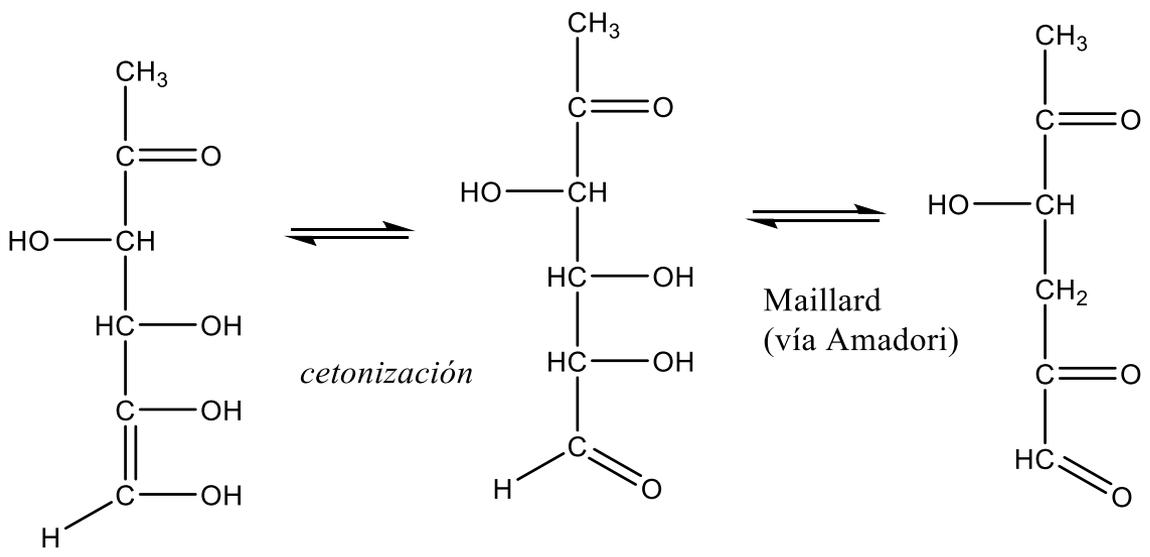
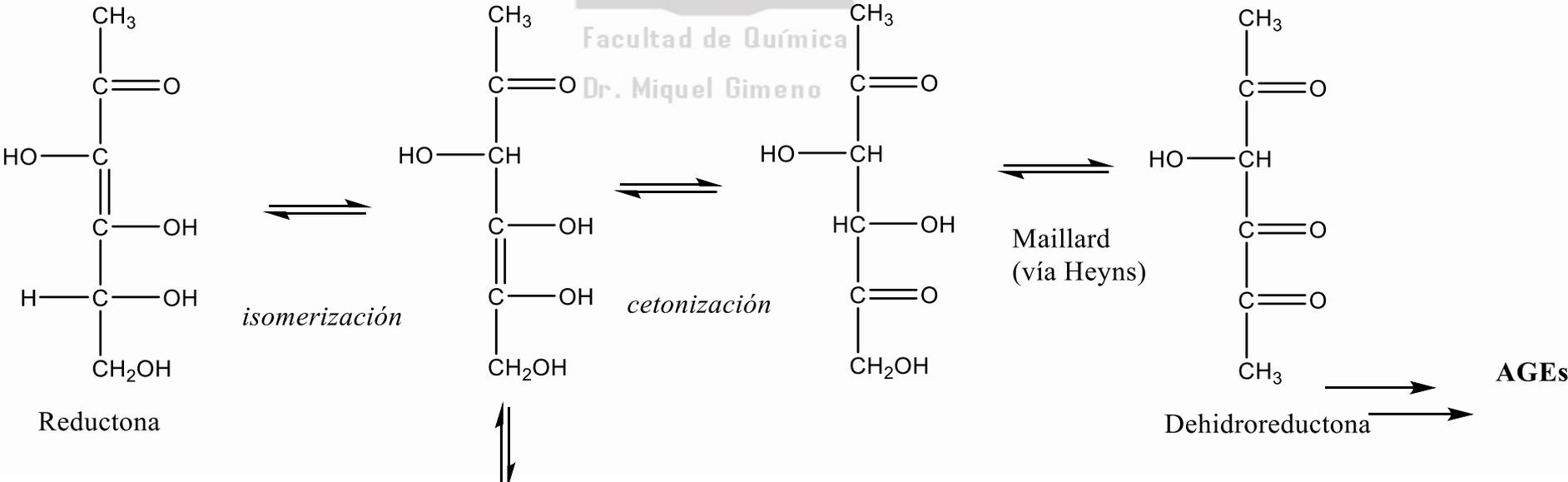


H_2O



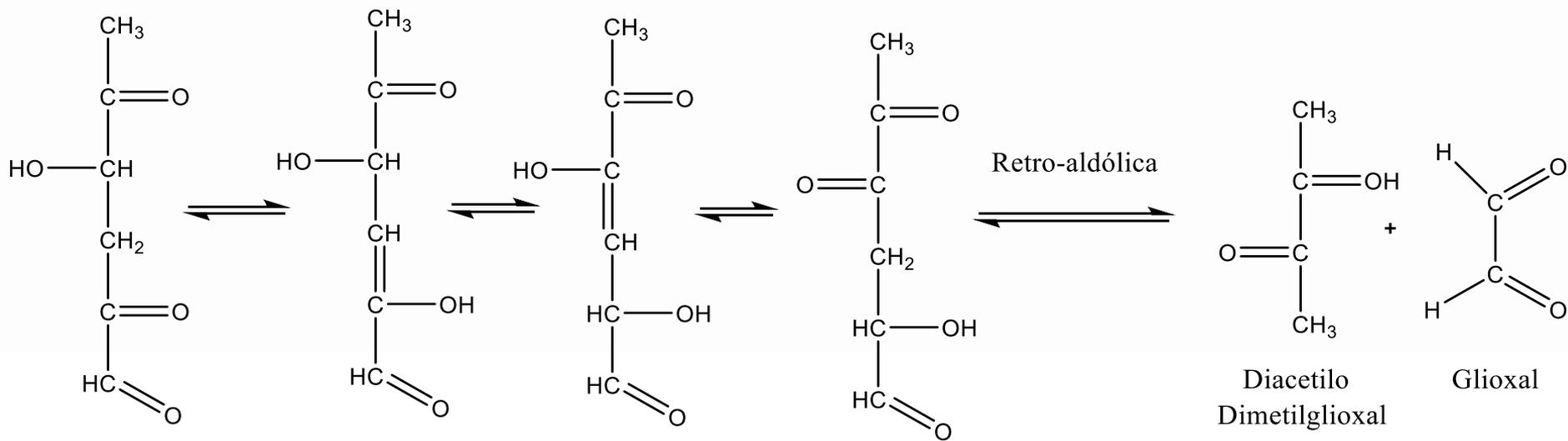
De reductonas a tri-cetonas (dehidroreductonas)

Las reductonas pueden seguir transformándose a tricetonas, que son compuestos muy reactivos.



La retroaldólisis de algunas formas de dehidroreductonas podría ser una posible ruta química a dimetilglioxal (diacetilo) y glioxal

Dr. Miquel Gimeno

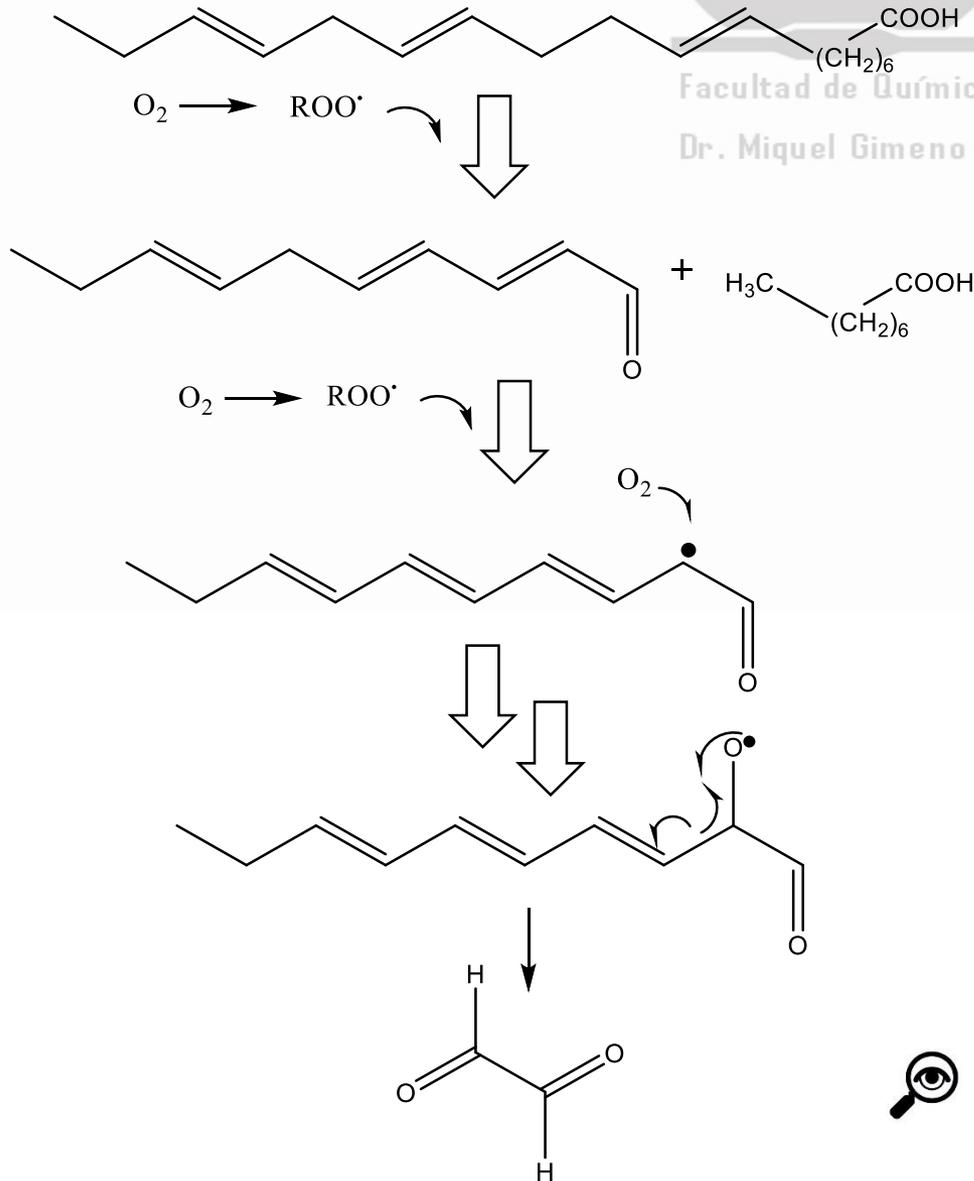


Dehidroreductonas



Es una mera hipótesis ya que la producción de diacetilo se conoce que es debida a procesos fermentativos con microorganismos conocidos.

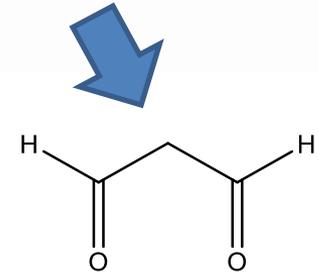
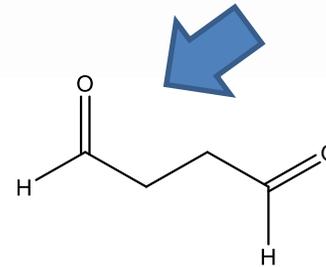
Formación de glioxal desde oxidación lipídica de ácidos grasos



Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

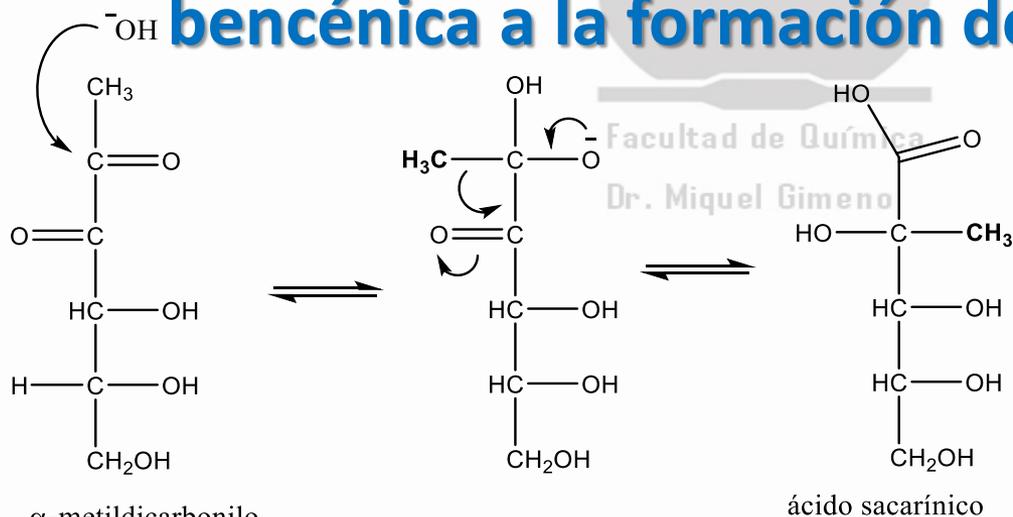


La oxidación lipídica de ácidos grasos da lugar a tantas otras moléculas reactivas y precursoras de heterocíclicos. Ejemplos: succinaldehído / malondialdehído (1,4-dicarbonilo) (1,3-dicarbonilo)

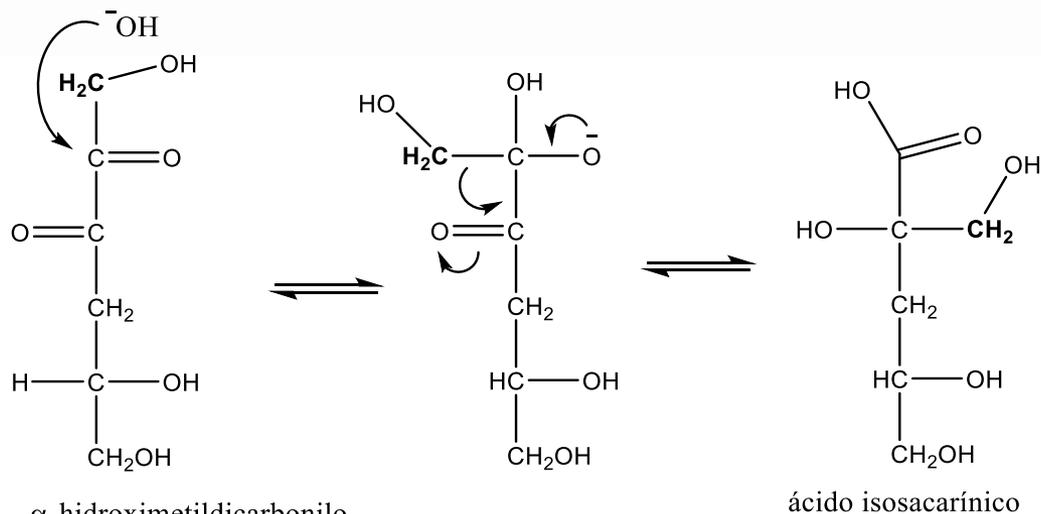
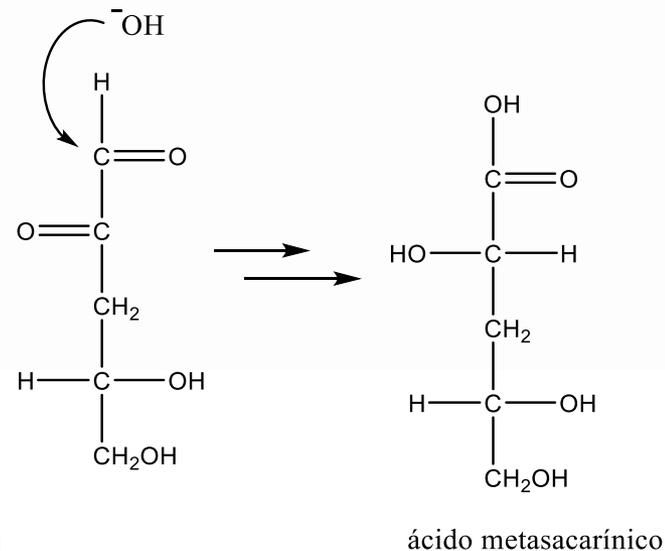


Estos compuestos bifuncionales también pueden alterar las propiedades nutritivas de las proteínas por entrecruzamientos.

Otras reacciones de interés: La reacción de transposición bencénica a la formación de ácidos sacarínicos

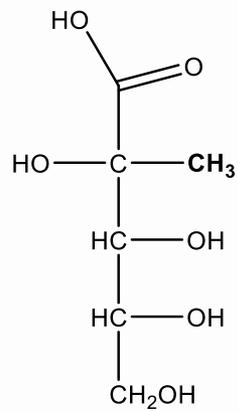


α -metildicarbonilo desde intermedio de Heyns

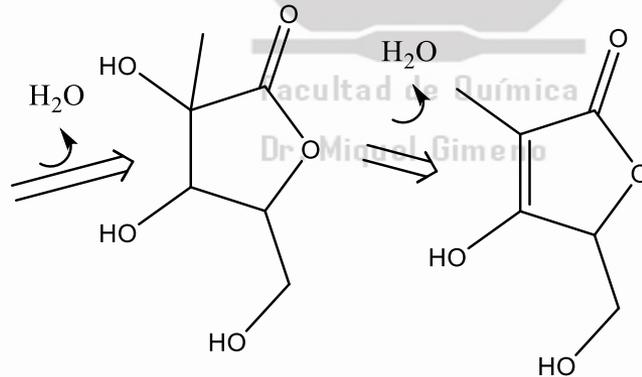
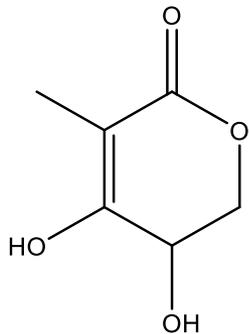
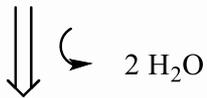


α -hidroximetildicarbonilo desde intermedio de Heyns

De ácidos sacarínicos a lactonas

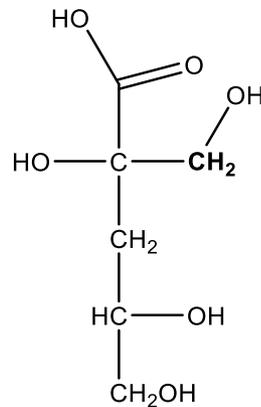


ácido sacarínico

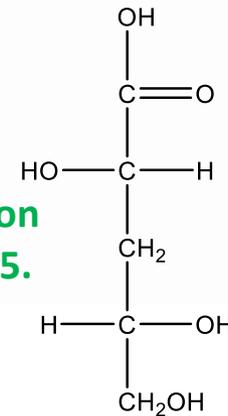
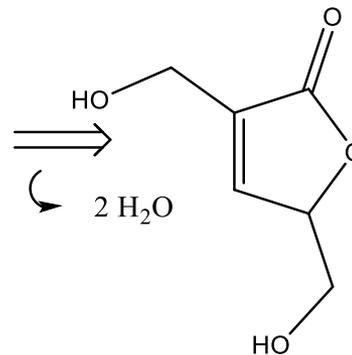


Lactonas contribuyen al sabor. Muchas son sintéticas y se usan como aditivo Ej. E-575.

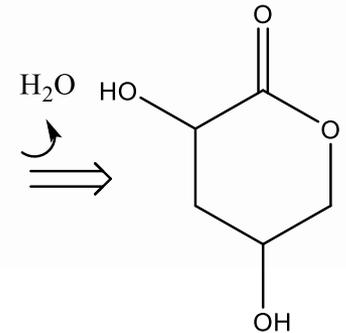
Oxidación térmica de ácidos grasos también produce lactonas.



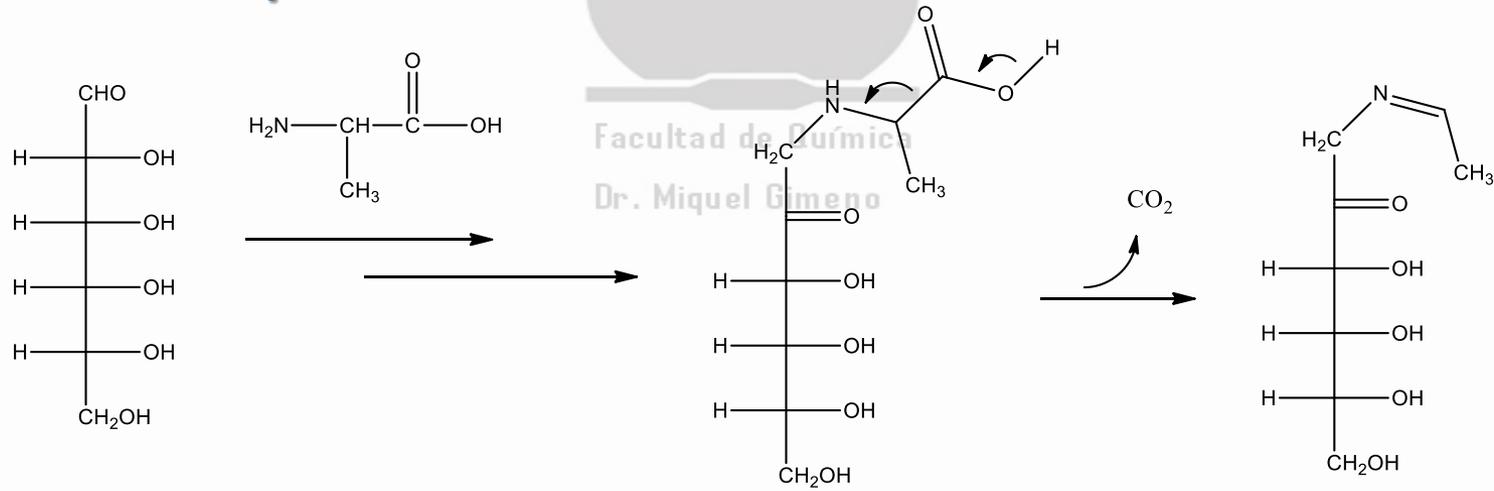
ácido isosacarínico



ácido metasacarínico



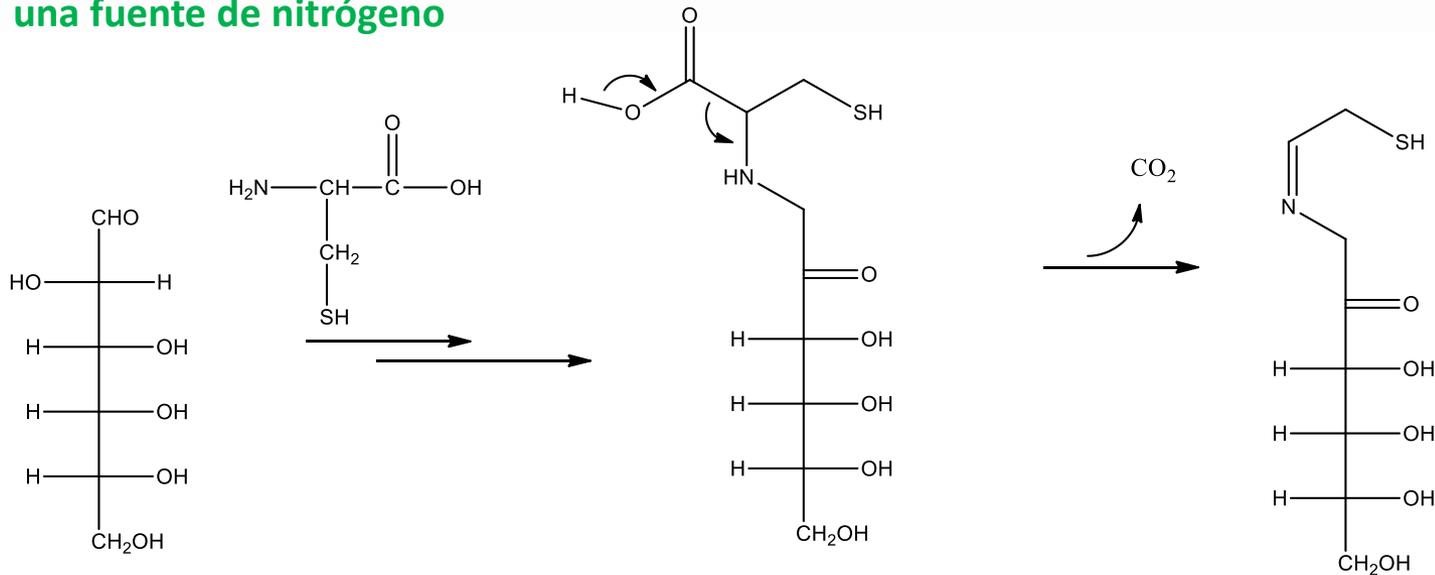
La reacción de Maillard también puede darse con aminoácidos los cuales pueden sufrir descarboxilación



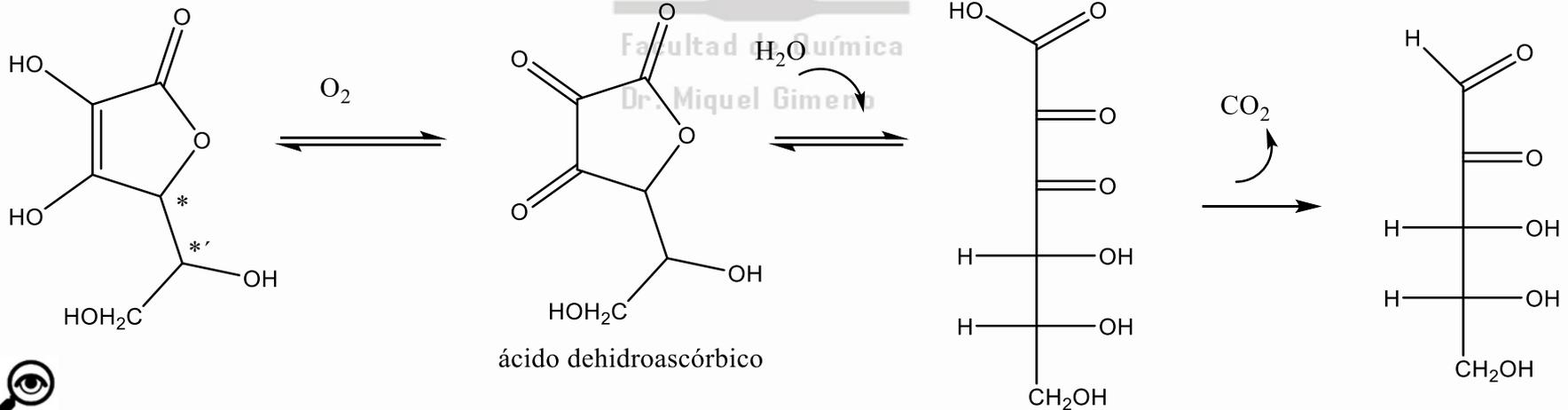
Producto de Amadori



Maillard es la reacción de un sacárido con una fuente de nitrógeno



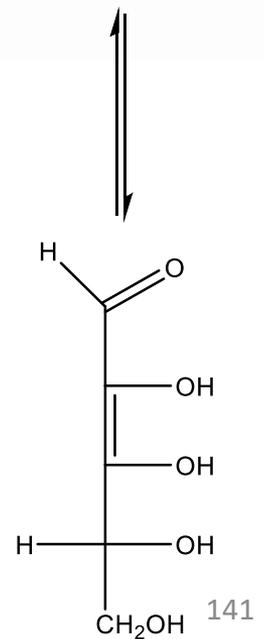
Otras reacciones de interés: La oxidación de ácido ascórbico



Enantiómeros S^* y R^* es la vitamina C

- Proceso mayormente influenciado por la oxidación, pero también influyen la temperatura y la a_w .
- Puede dar pardeamiento en alimentos.
- Los últimos pasos a AGEs son similares a los de las rutas de Maillard.

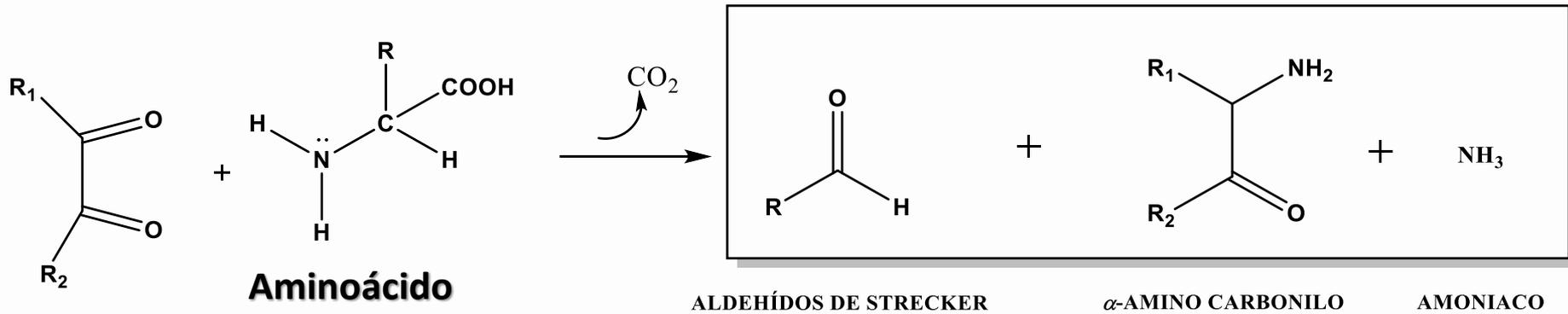
AGEs



La degradación de Strecker

Formación de NH_3 , H_2S , α -aminocarbonilos y aldehídos

- Aminoácido reacciona con glioxales (También pueden ser cualquier alfa-dicarbonilo)
- Dependiendo del aminoácido pueden tener diferentes productos de degradación



α -Dicarbonilo

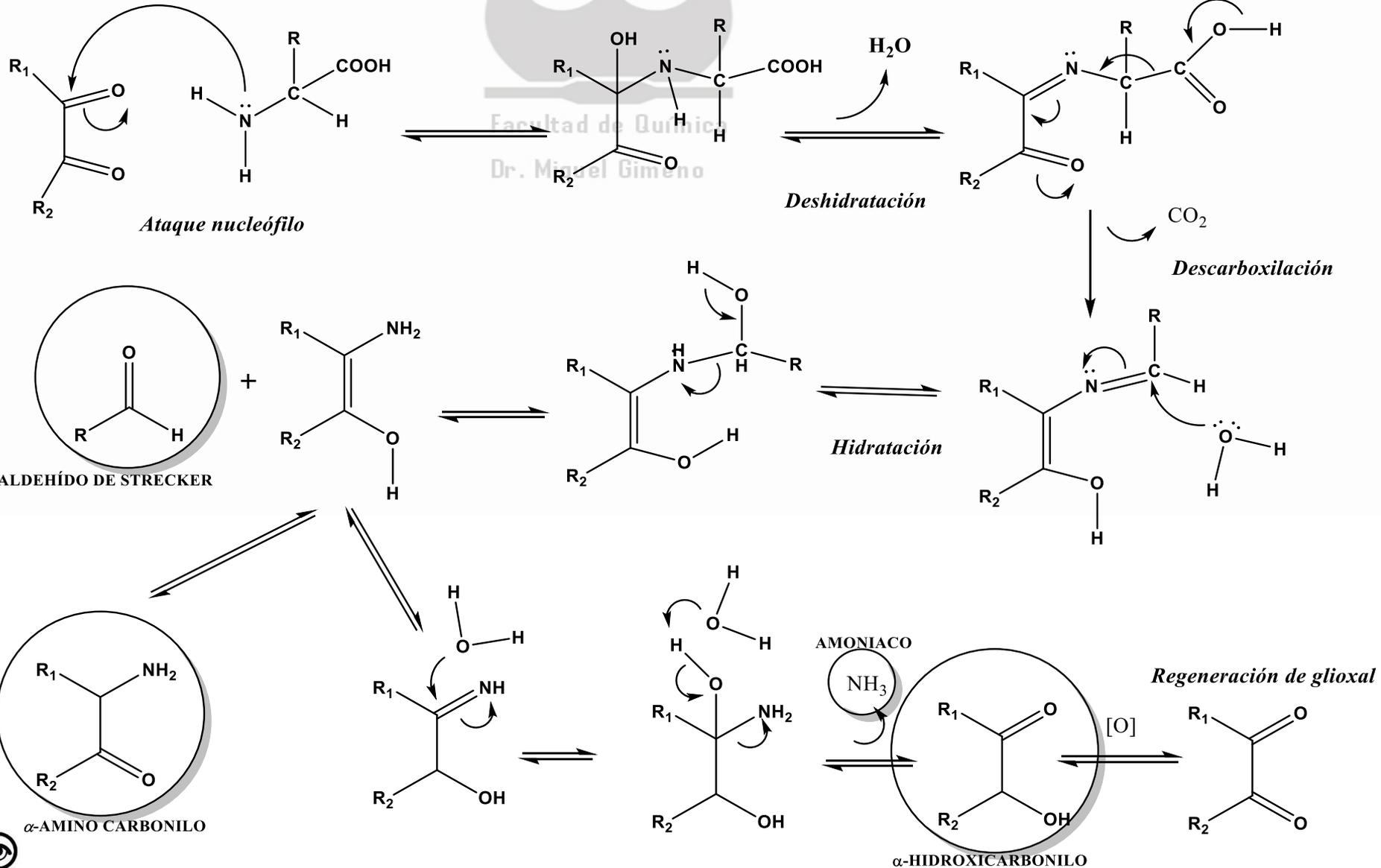


La degradación de Strecker involucra un aminoácido porque necesitamos la presencia de un grupo carboxílico vecinal al amino!

Puede darse con cualquier alfa-dicarbonilo pero los glioxales son más reactivos.

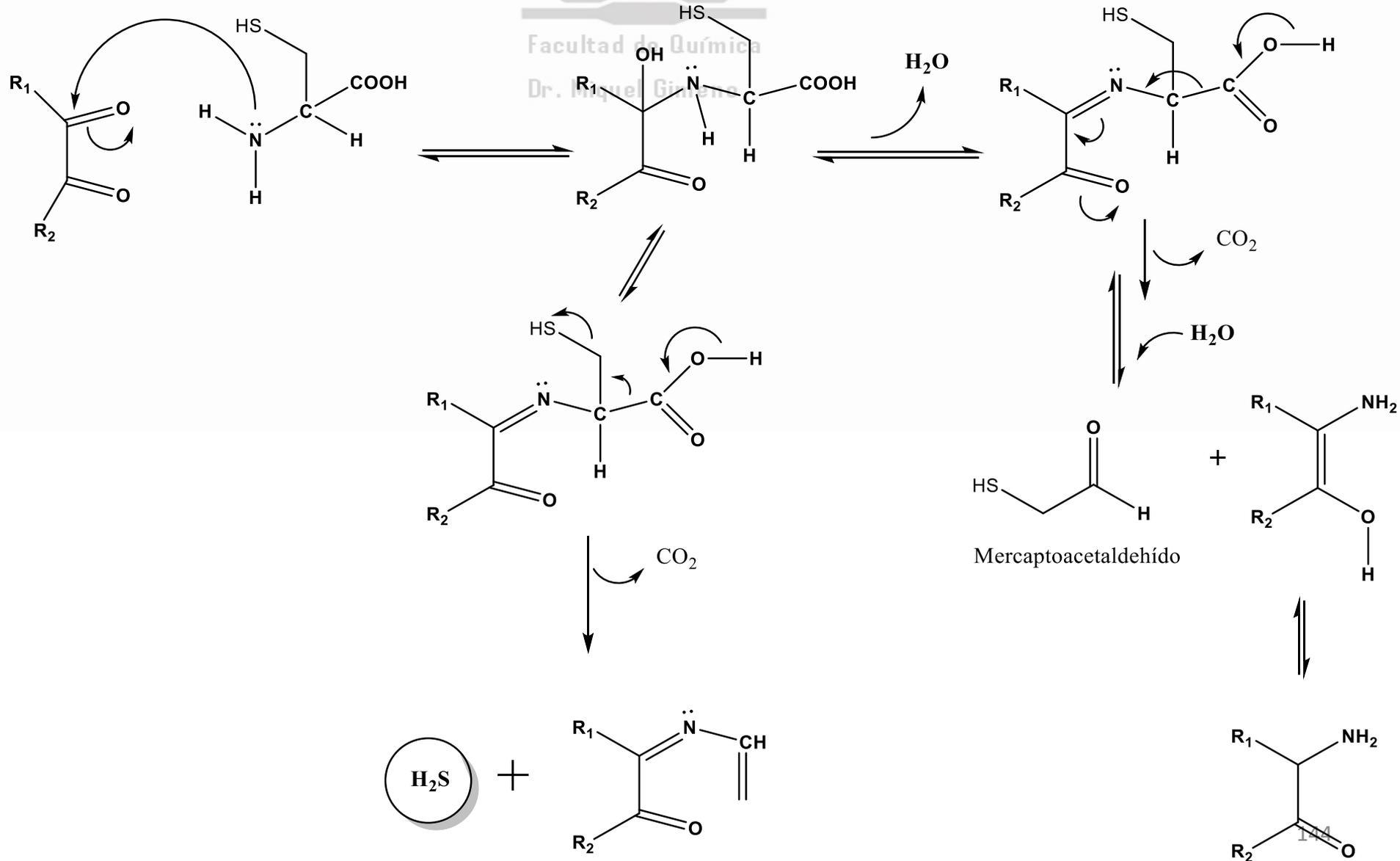
Mecanismo de degradación de Strecker

Facultad de Química
Dr. Miguel Gimeno



Existen muchas otras degradaciones de AAs que dan amoniaco, por ejemplo, la hidrólisis de la glutamina, arginina o asparagina en medio alcalino, o bien por el mismo calentamiento. Es posible también en almacenamiento prolongado a bajo a_w . La reactividad del NH₃ es muy importante en Maillard.

Posible mecanismo de degradación de Strecker de cisteína a través de β -eliminación para producir H_2S

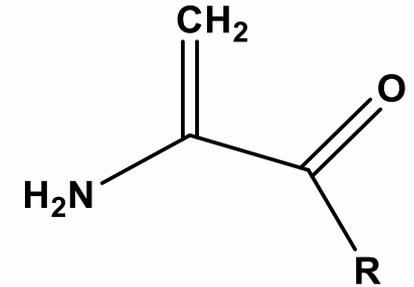
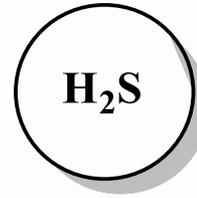
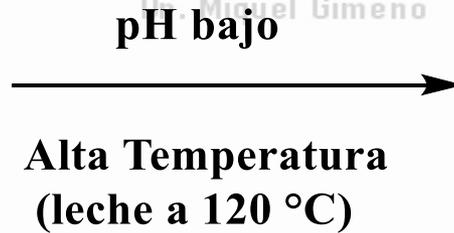
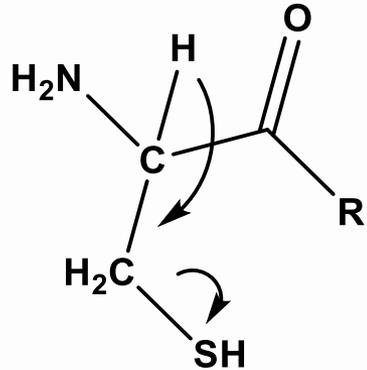


Formación de H₂S y mercaptanos por termodegradación directa de aminoácidos (β -eliminación; T > 200 °C)

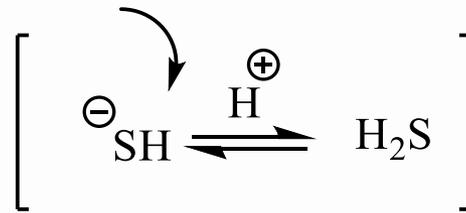
Facultad de Química

Dr. Miguel Gimeno

Cisteína

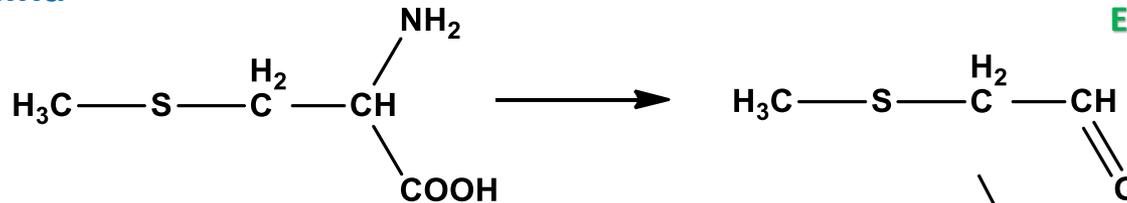


Dehidroalanina (DHA)

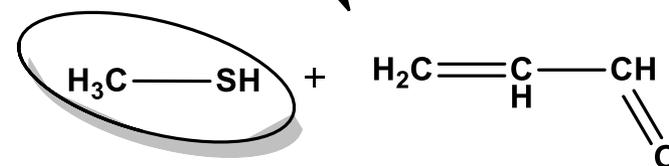
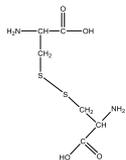


DHA es precursor de otras sustancias vía adiciones conjugadas 1,4 con nucleófilos laterales de aminoácidos (Ej. Lisinoalanina). Entrecruzamiento proteico.

Metionina



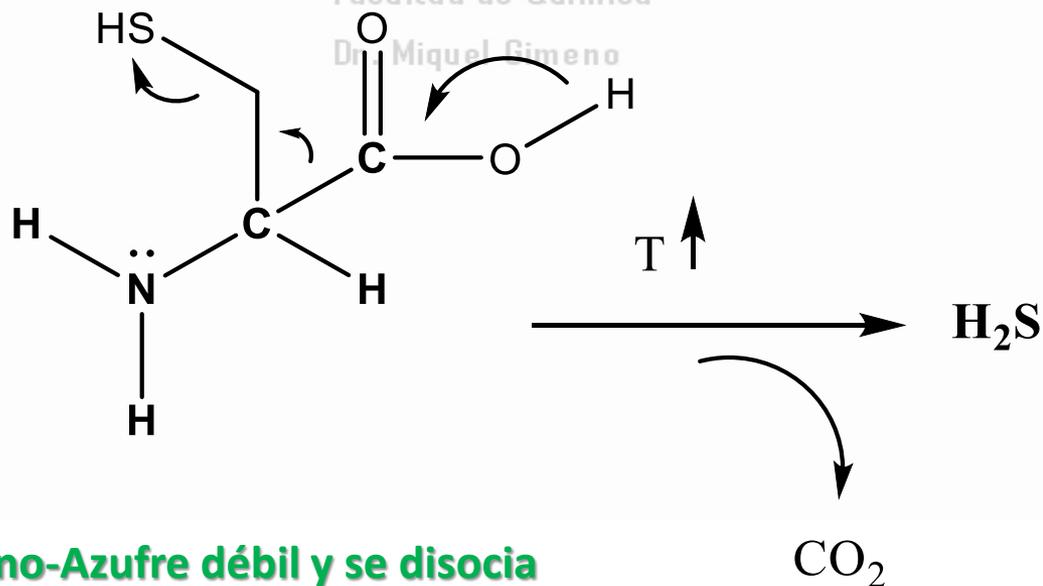
Desde **cistina** también se pueden producir S₂²⁻; S₀; S₂⁻



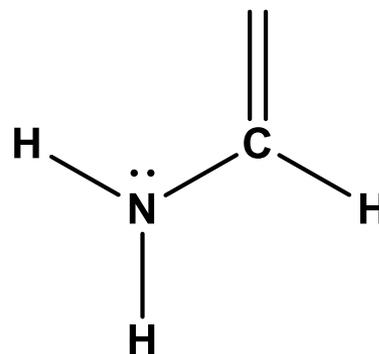
metilmercaptano

Descarboxilación directa de cisteína a H₂S

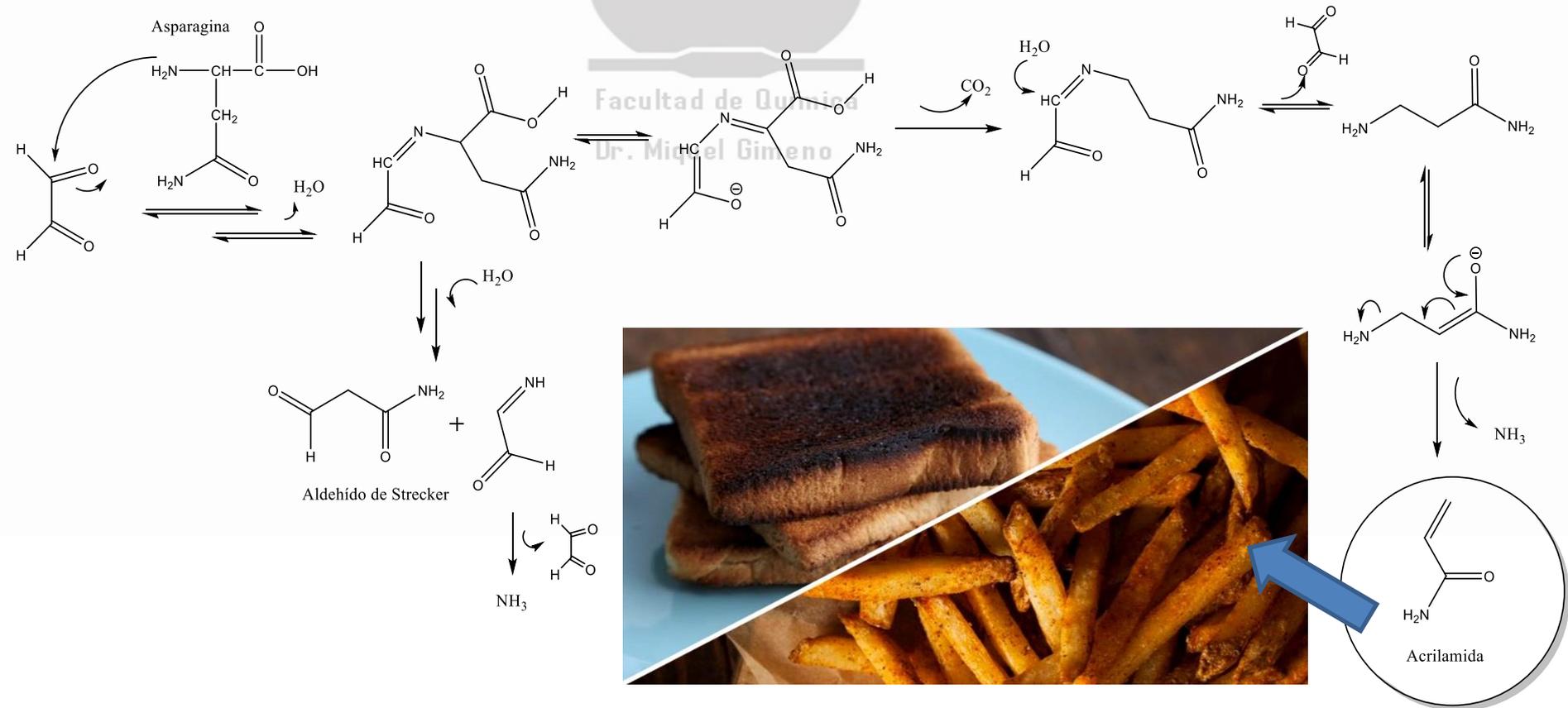
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Enlace Carbono-Azufre débil y se disocia



Formación de acrilamida desde asparagina (toxicidad en alimentos)

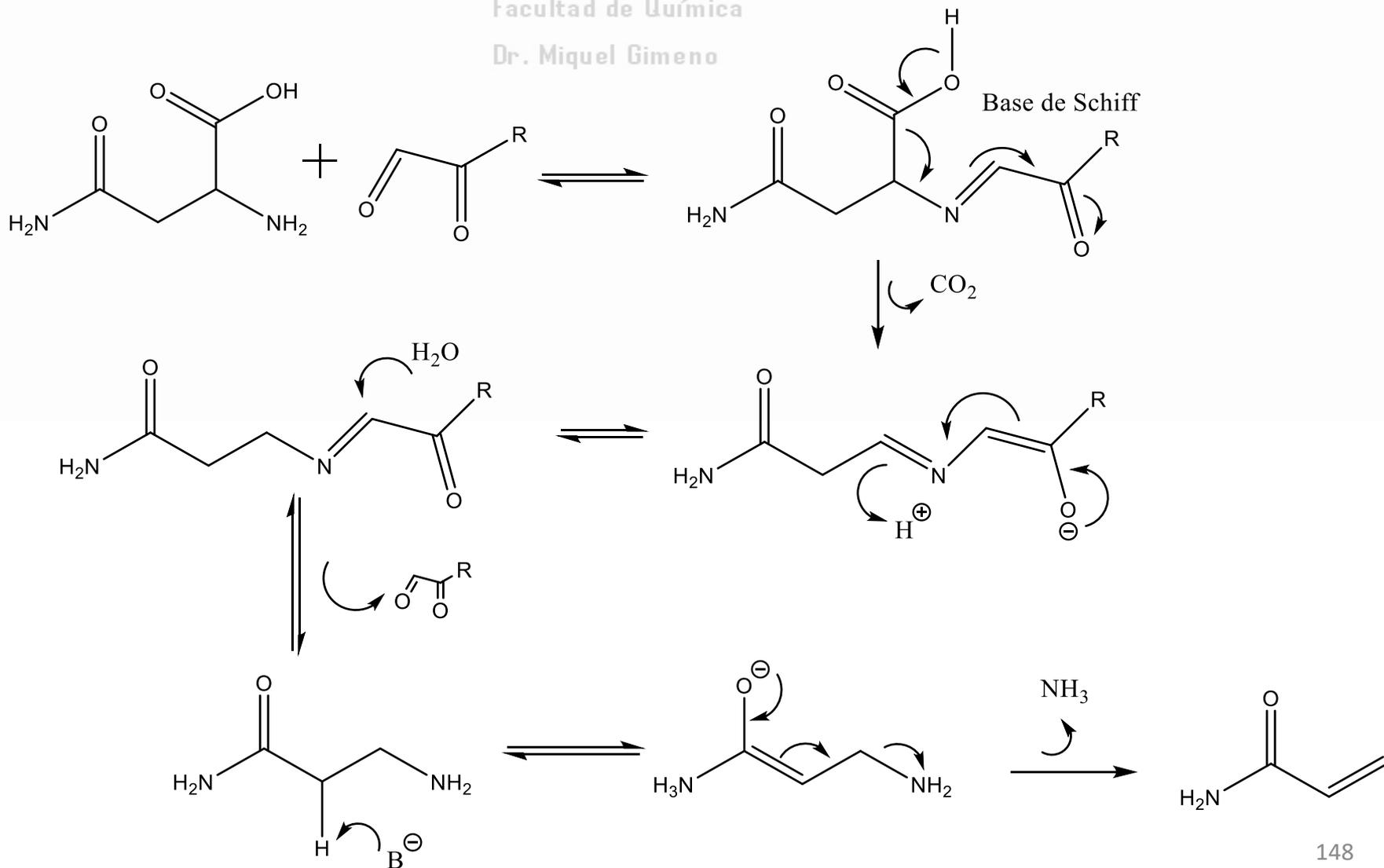


La acrilamida se produce en el tostado excesivo en alimentos que contienen almidón.
Toxicidad asociada a cáncer

Formación de acrilamida desde asparagina mecanismo más simple

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno





continuación:

Departament de Química
Dr. Miquel Gimeno

Posibles rutas a pirroles, furanos y tiofenos EN ALIMENTOS

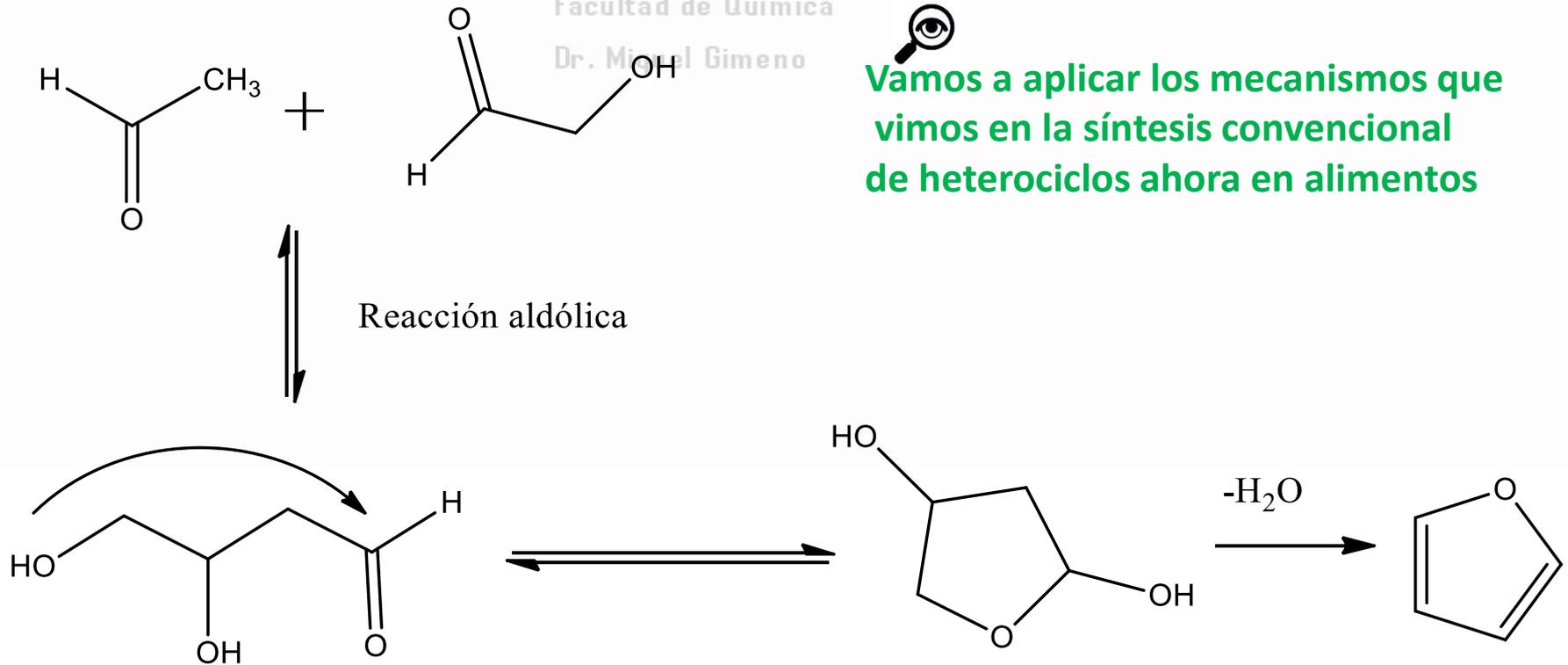
Revisión crítica de reportes científicos

Formación de furano

Facultad de Química
Dr. Miguel Gimeno



Vamos a aplicar los mecanismos que vimos en la síntesis convencional de heterociclos ahora en alimentos

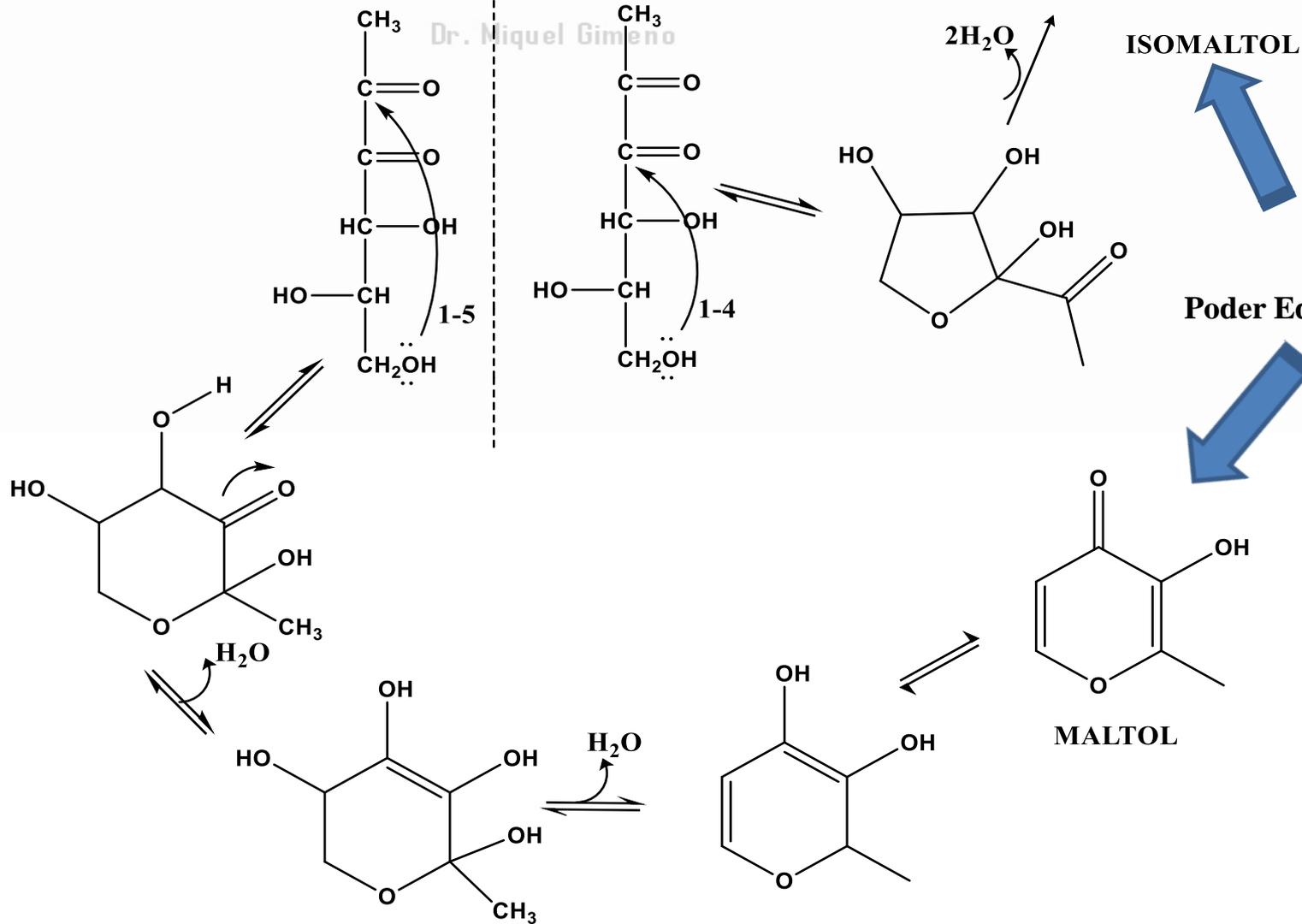


Fragmentación de Carbohidratos

Oxidación lipídica
tóxico

Mecanismo Formación de Isomaltol y maltol

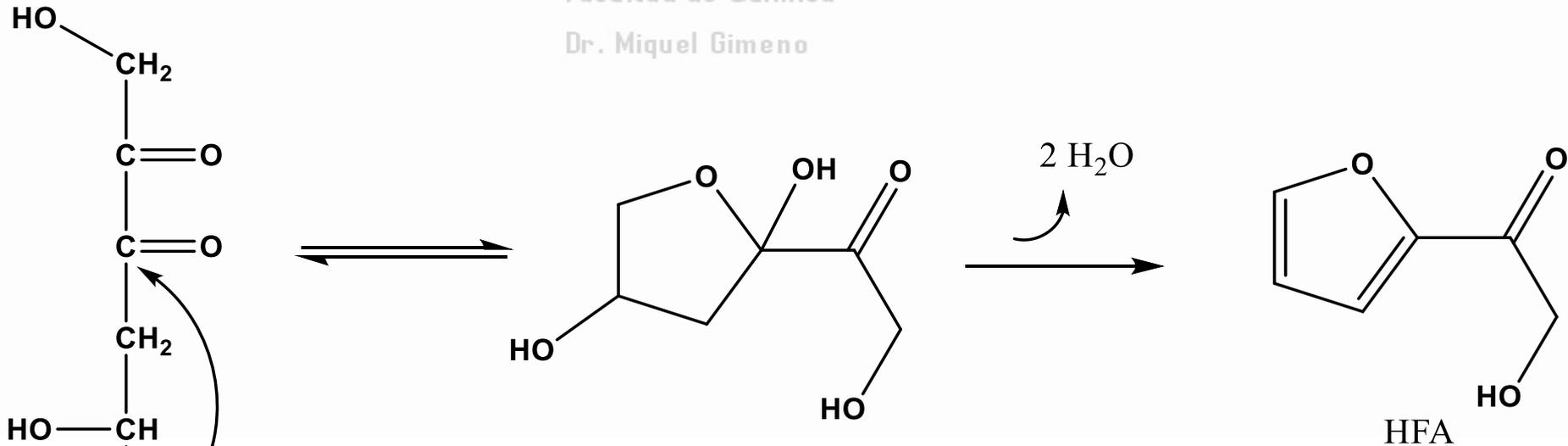
Reductona/1-deoxisona desde Amadori
reordenamiento en medio básico



Mecanismo Formación de 2-hidroxiacetilfurano (HAF)

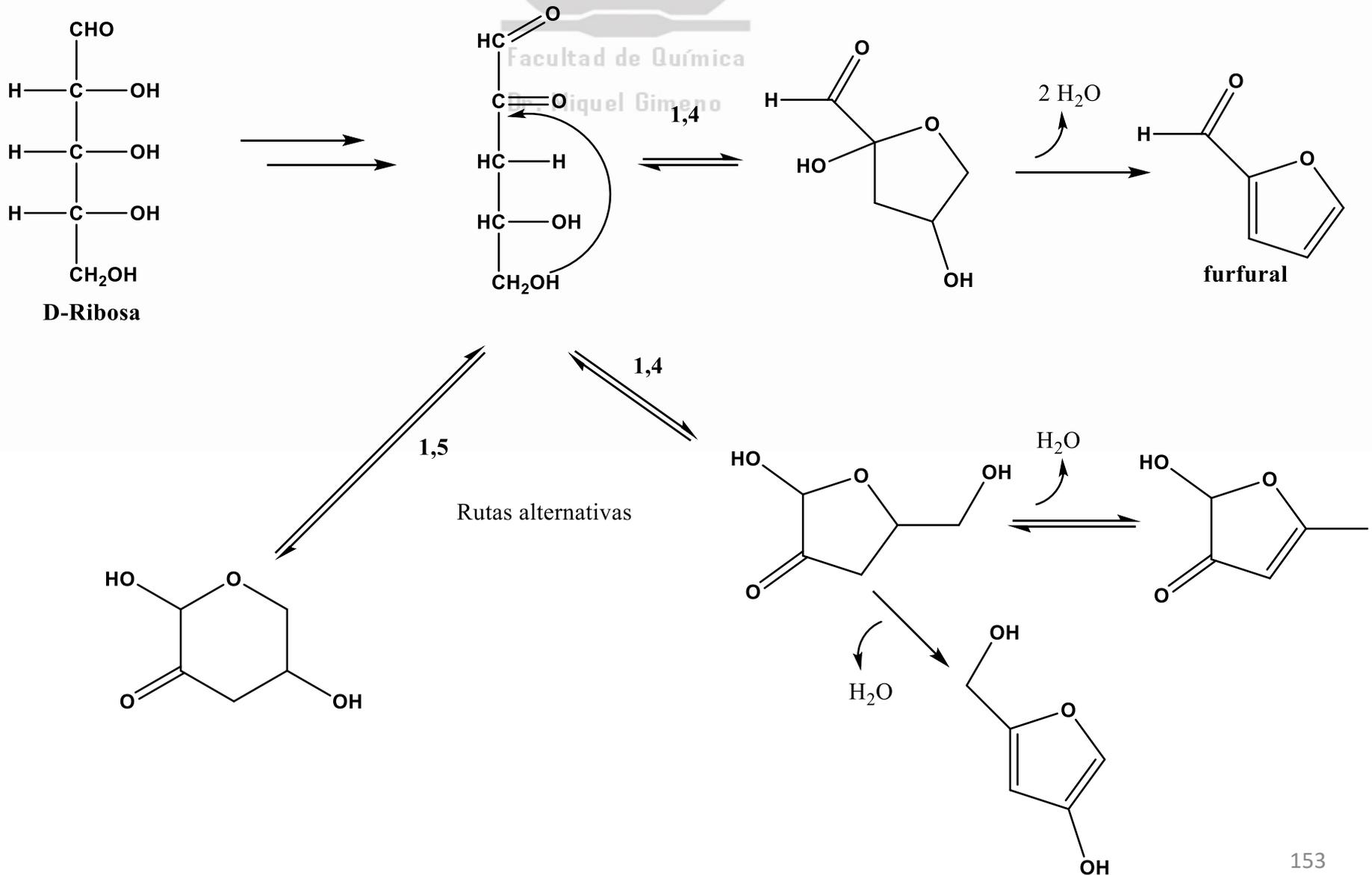
Facultad de Química

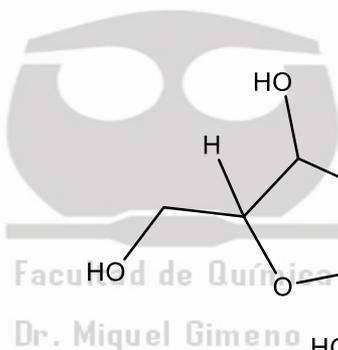
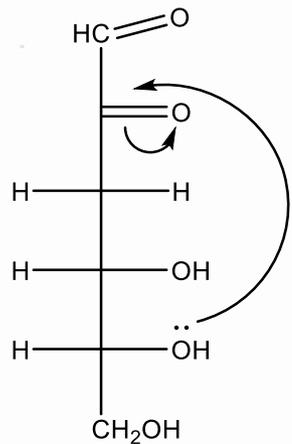
Dr. Miquel Gimeno



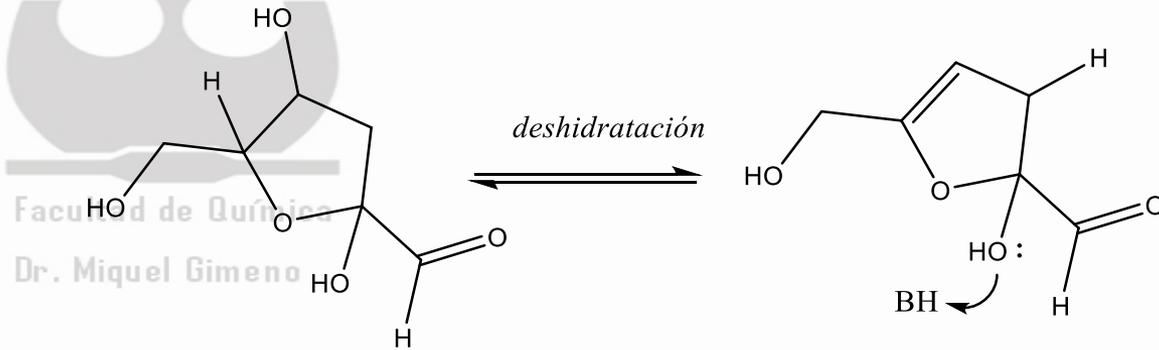
Los diferentes azúcares deshidratados o alfa-dicarbonilos formados al calentar alimentos crean toda una serie de furanos

Obtención de furfural desde pentosas

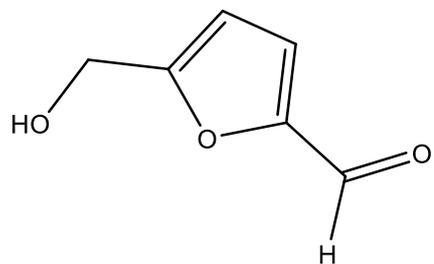
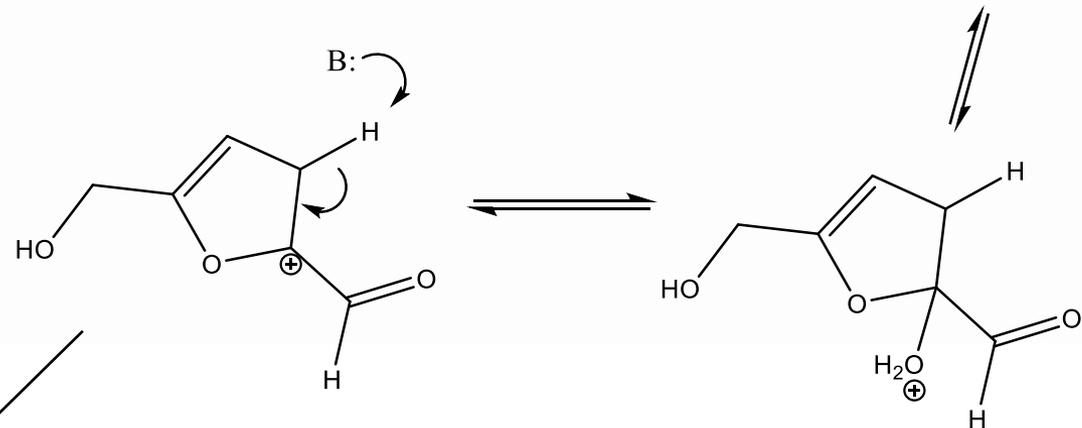




Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Alfa-dicarbonilo por reordenamiento de producto de Amadori medio ácido o Heyns



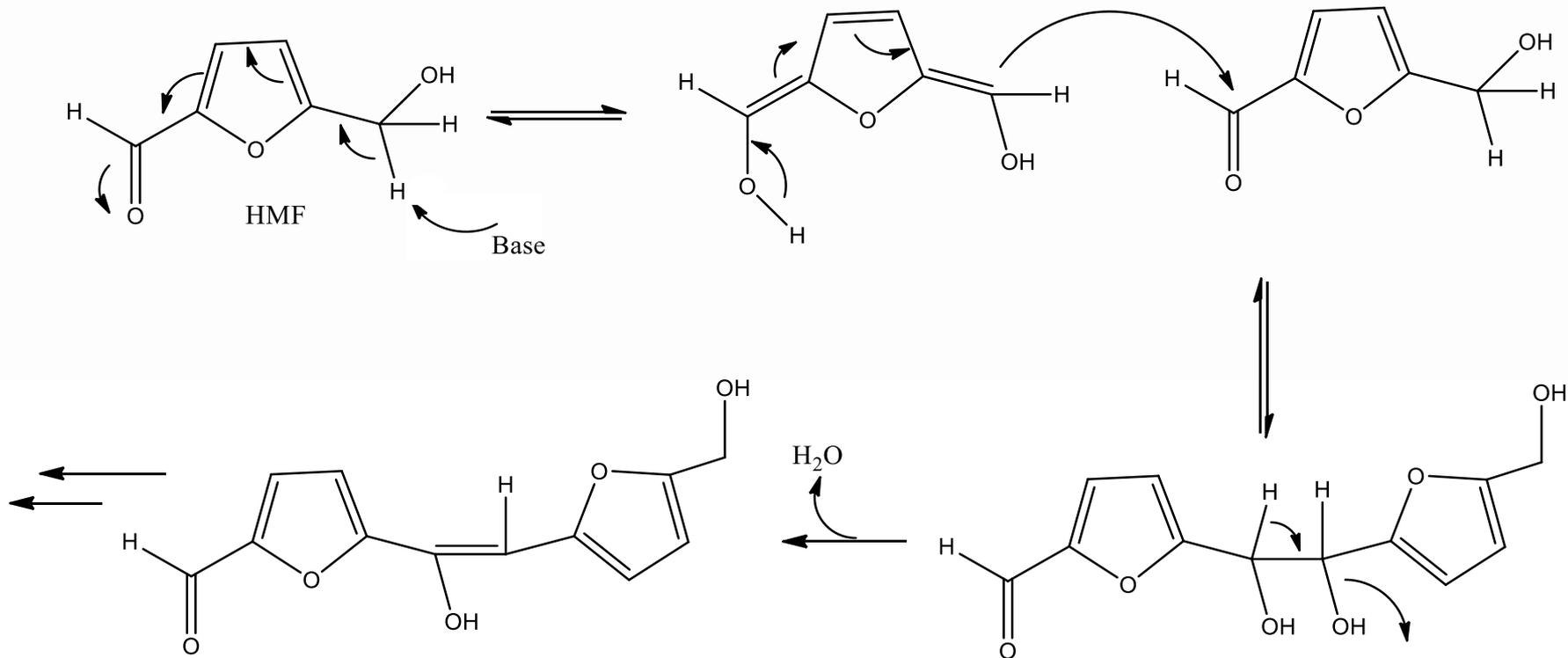
Mecanismo de formación de hidroximetilfurfural (HMF)

Compuesto tóxico (carcinógeno). Se encuentra en alimentos procesados

Polimerización de HMF (posible ruta a melanoidinas)

Facultad de Química

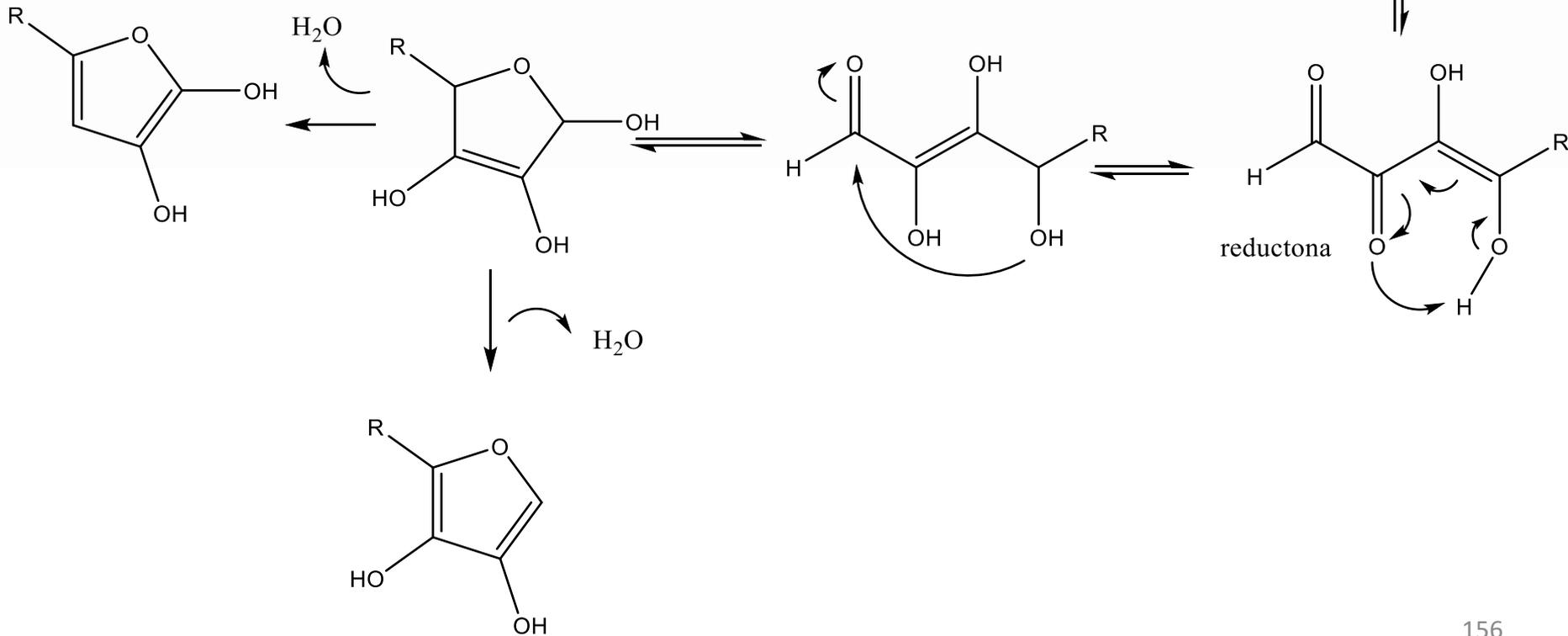
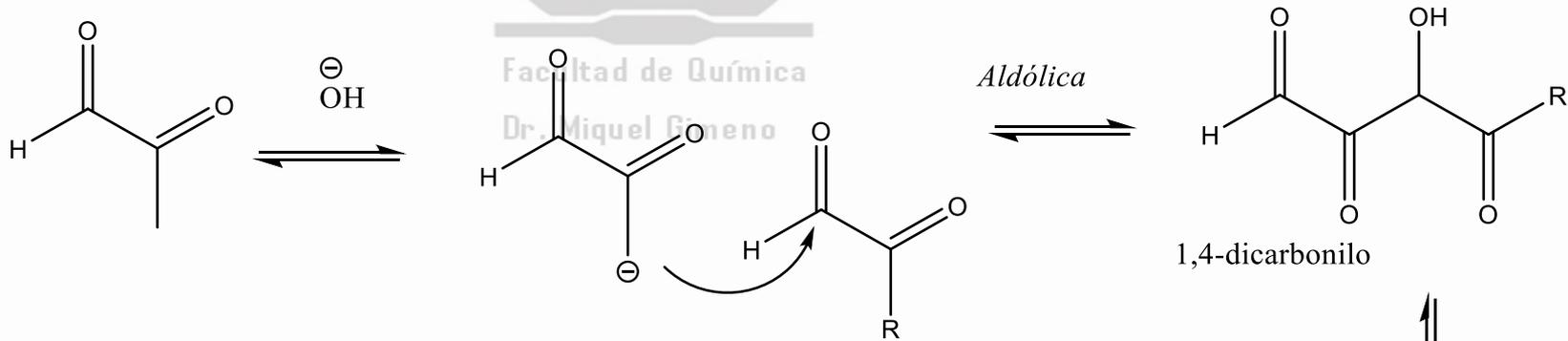
Dr. Miquel Gimeno



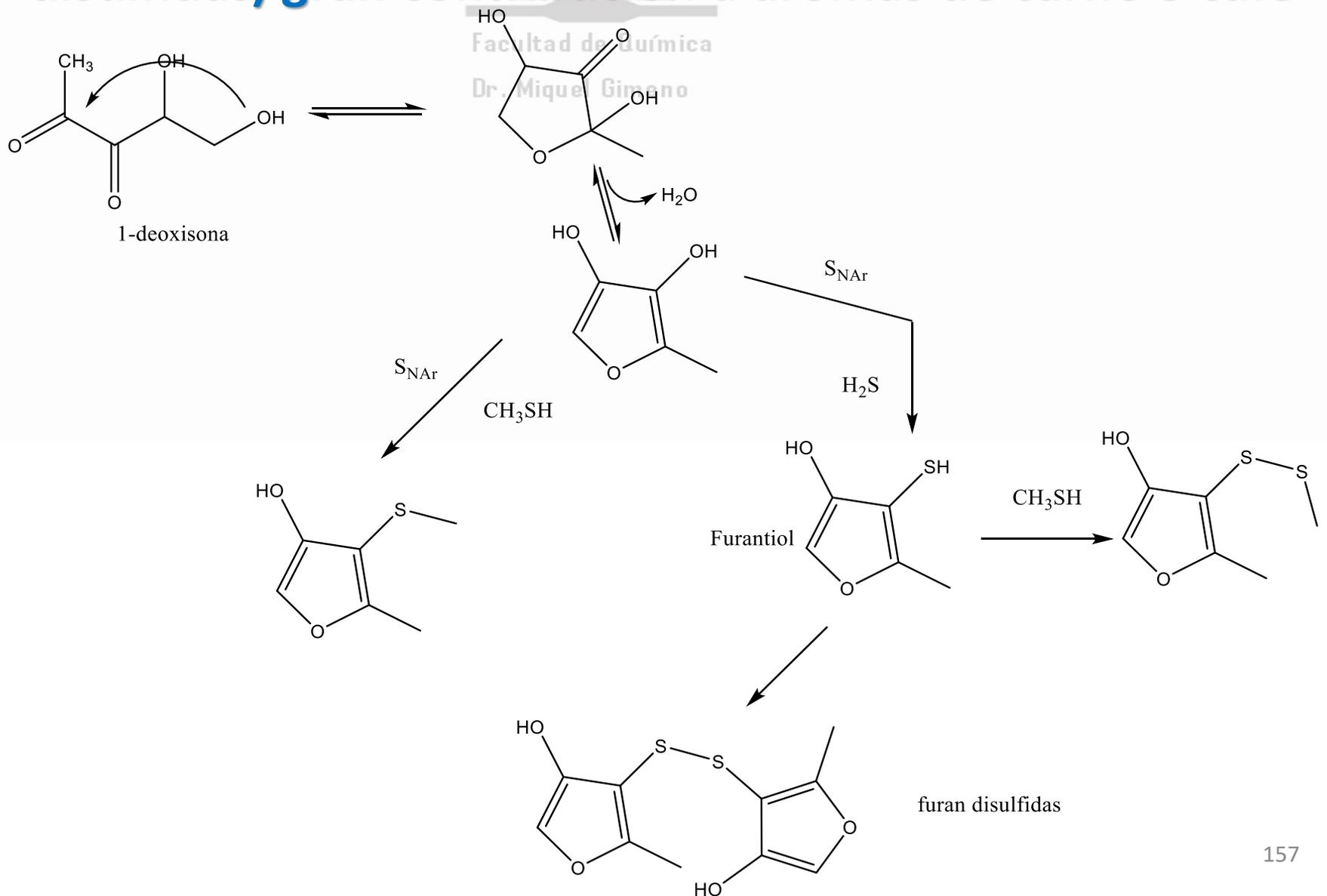
Color dorado, da color tostado a pan

Los glioxales son más reactivos

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

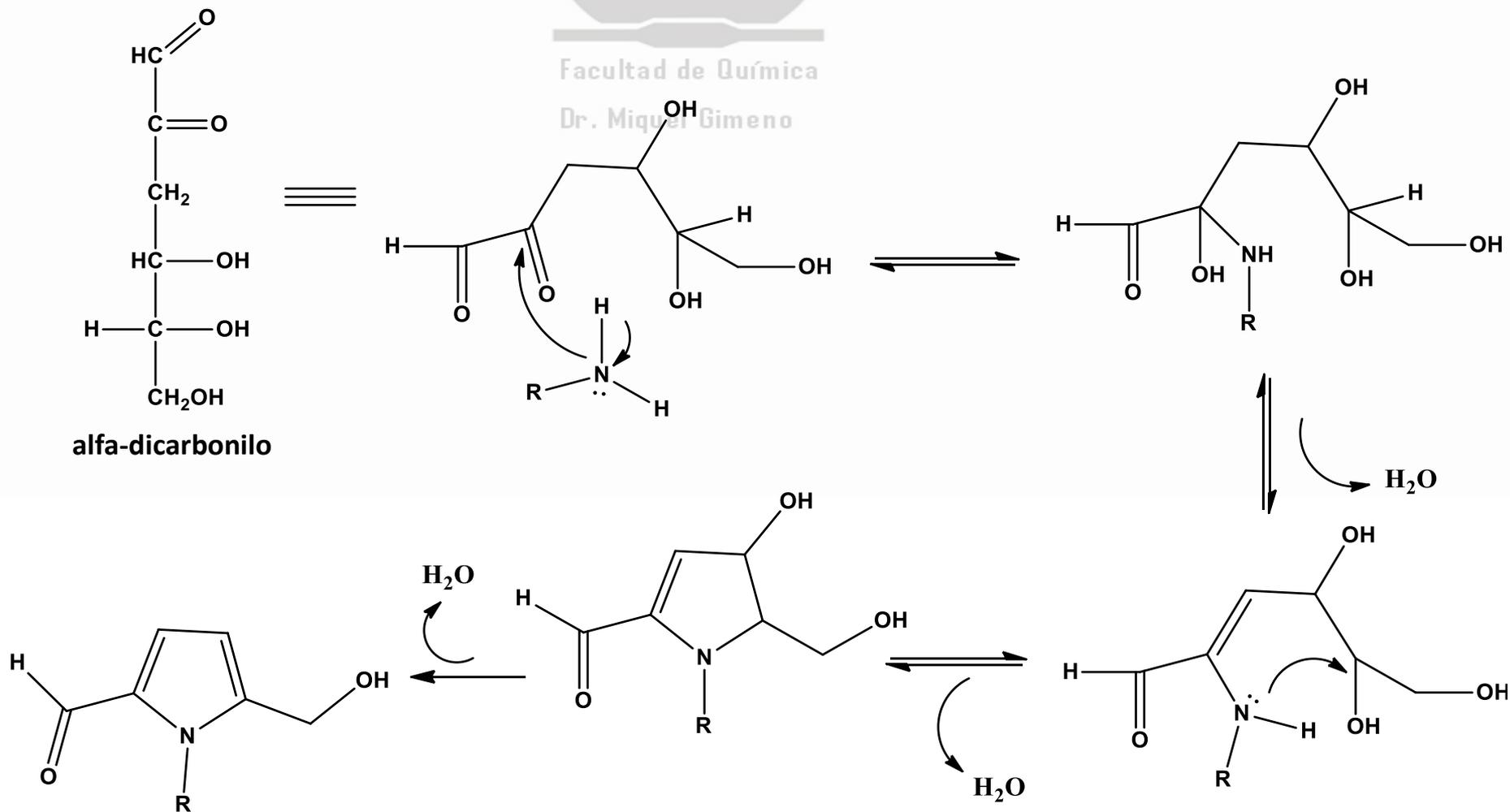


Rutas a furanos sulfurados (furantioles, sulfidas y disulfidas) gran contribución a aromas de carne o café



Formación de pirroles

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



alfa-dicarbonilo

H₂O

H₂O

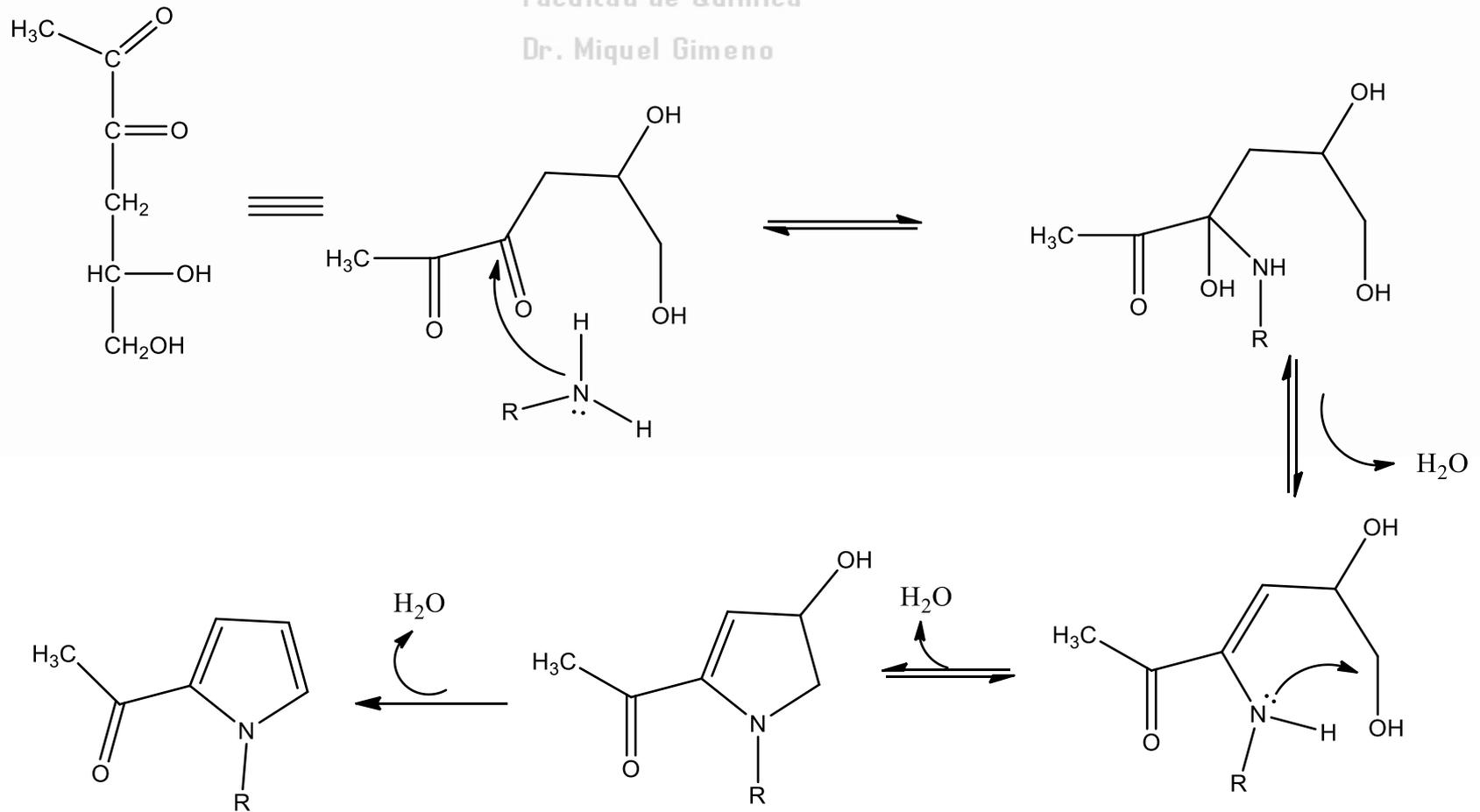
H₂O

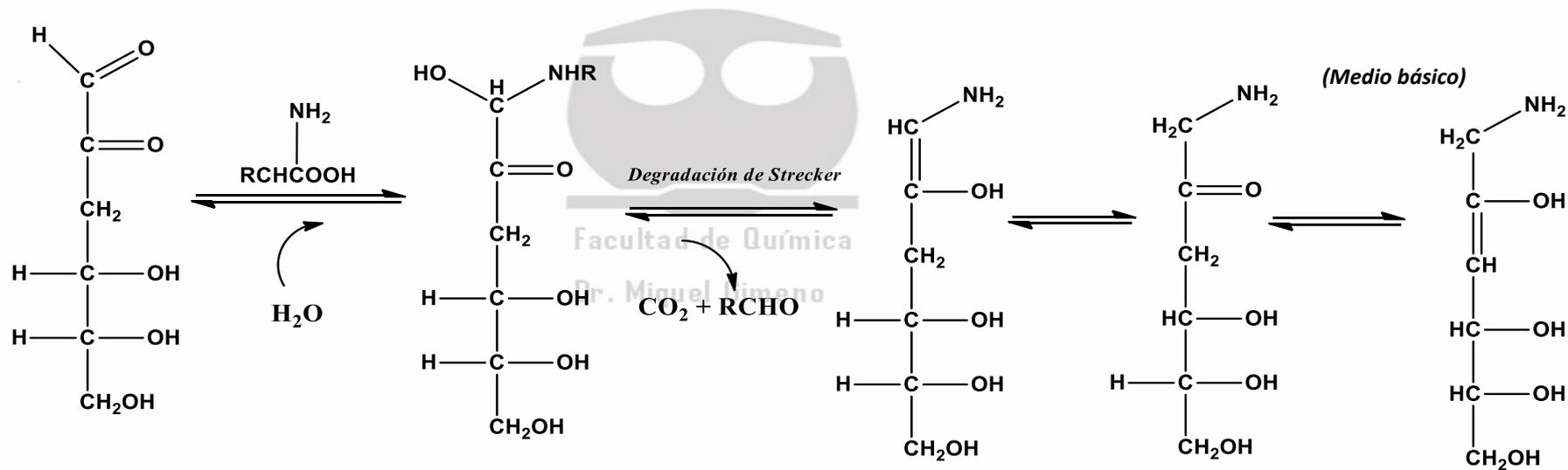
Contribución al color (amarillo)
Olores y sabores dulces, similares al HMF

Formación de pirroles

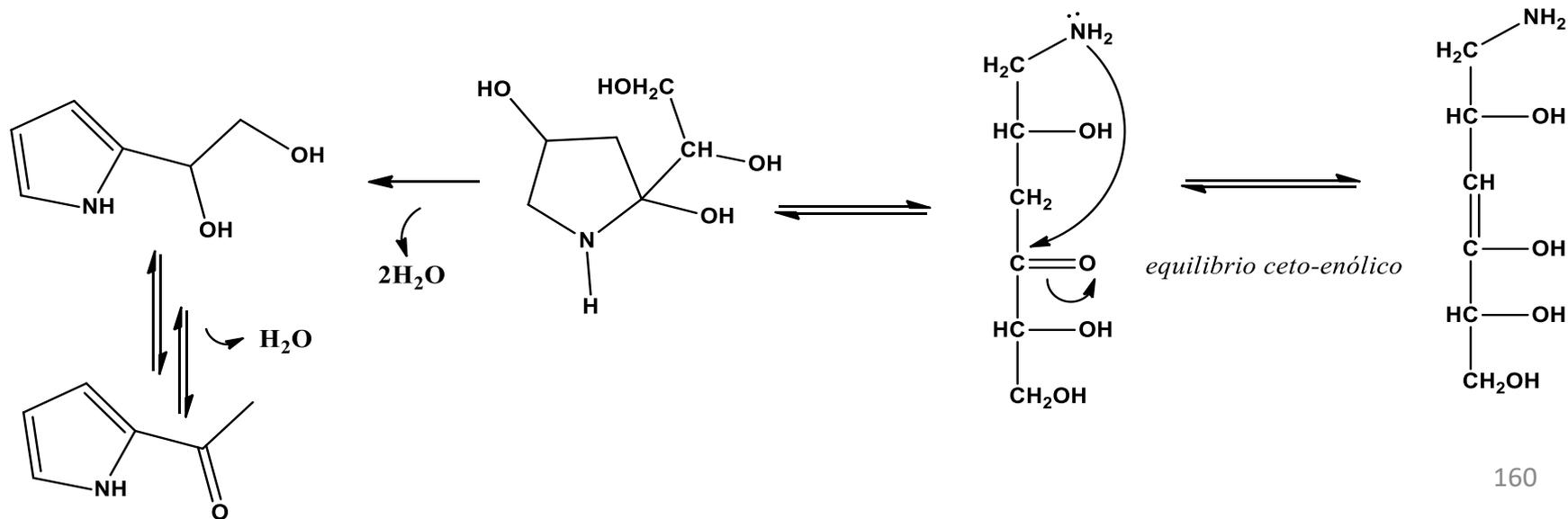
Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno





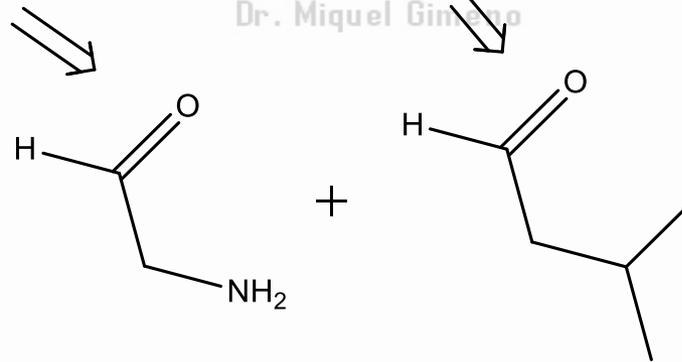
Otra ruta a acetilpirrol pero vía degradación de Strecker sobre el alfa-dicarbonilo



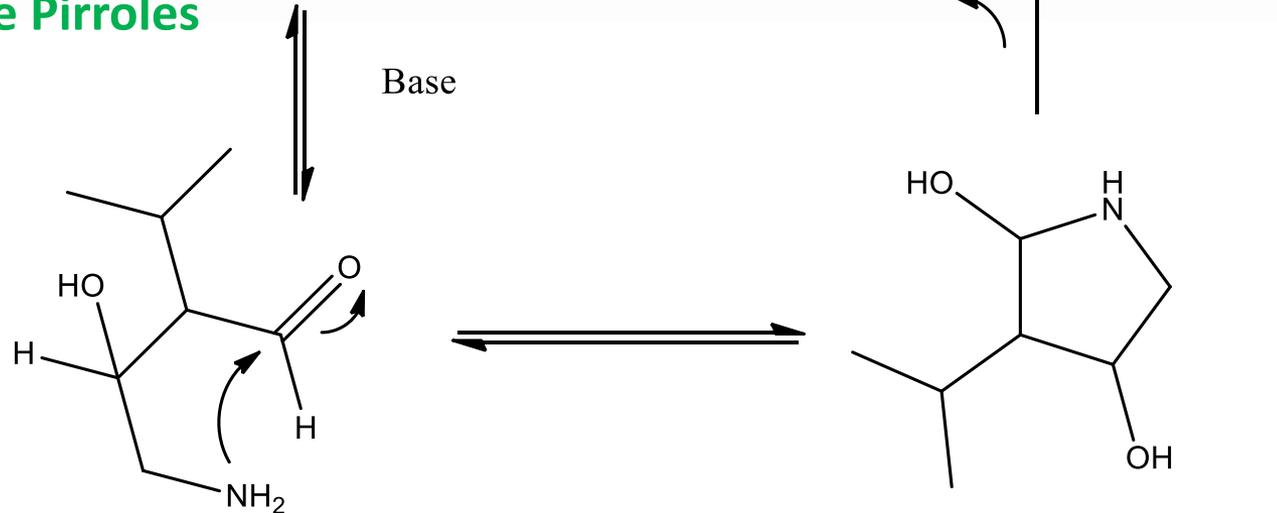
Formación de pirroles

α -aminoácido de Strecker
desde glicoxal

Aldehído de Strecker
desde Leucina



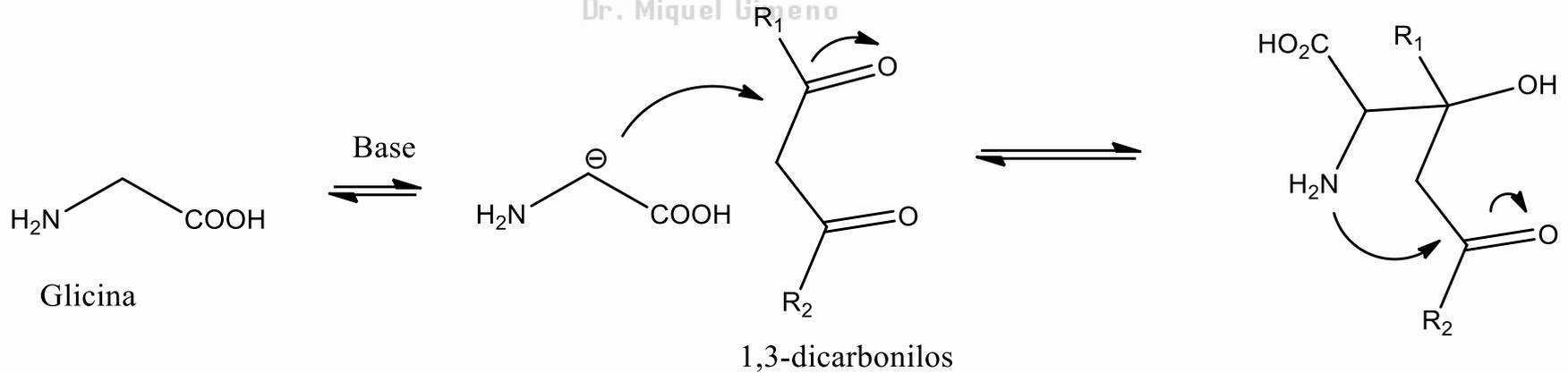
 **Seguindo el mecanismo
de la síntesis de Knorr de Pirroles**



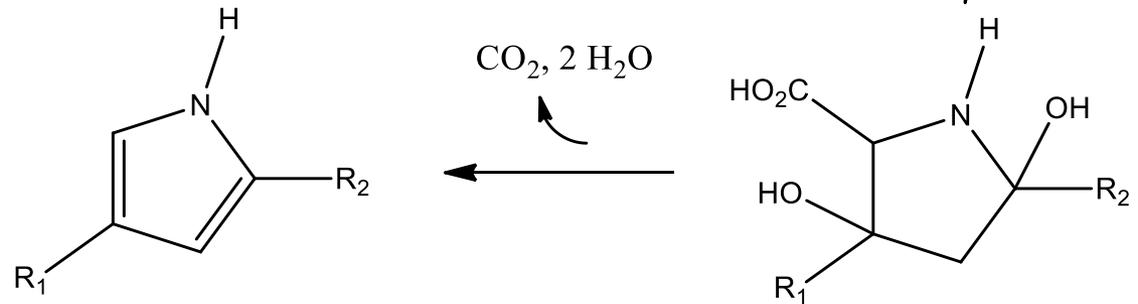
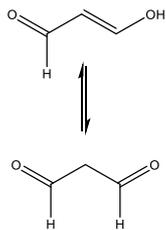
Síntesis de pirroles desde 1,3-dicarbonilos y aminoácidos

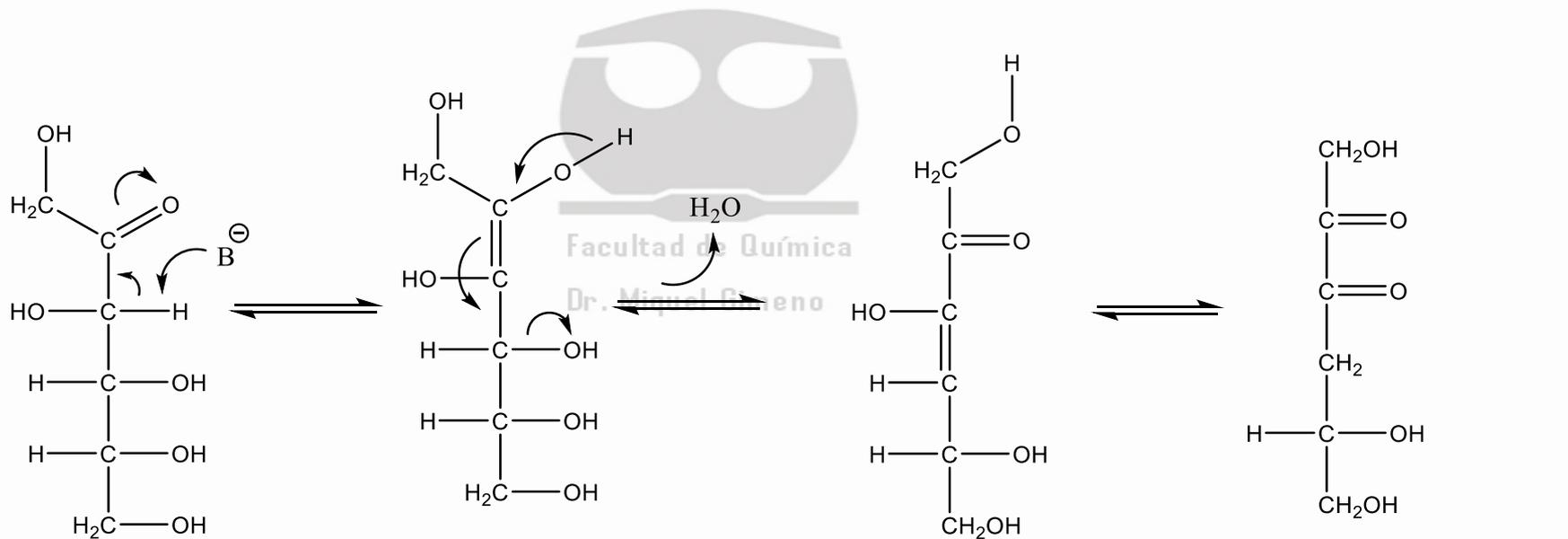
Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

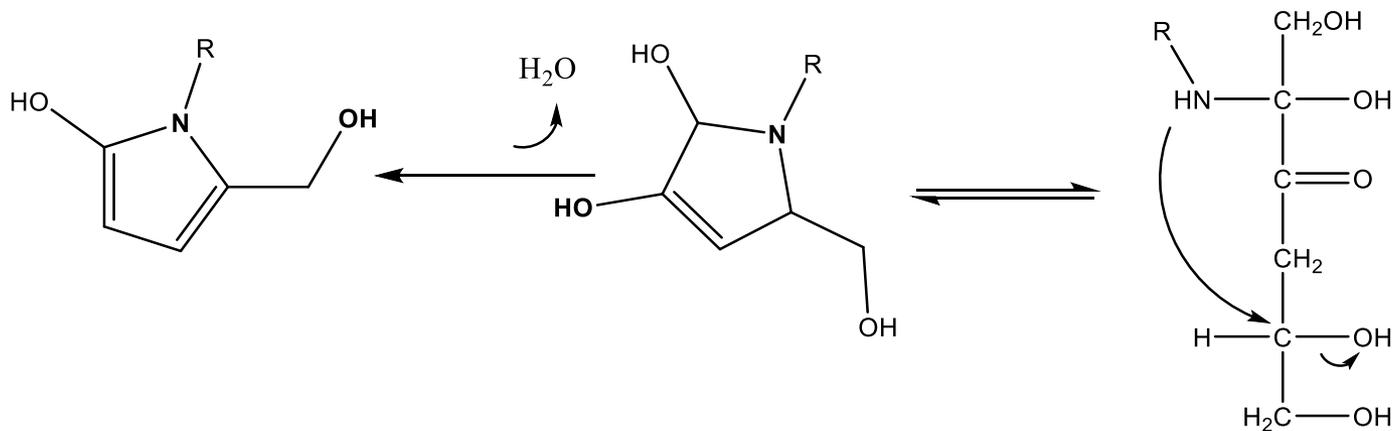


La oxidación lipídica en alimentos
forma 1,3-dicarbonilos Ej: melondialdehído.





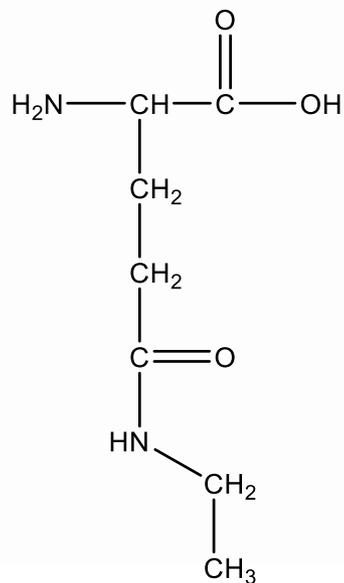
Formación de pirroles



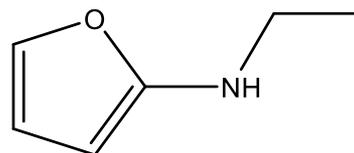
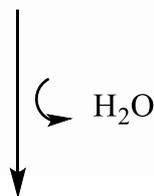
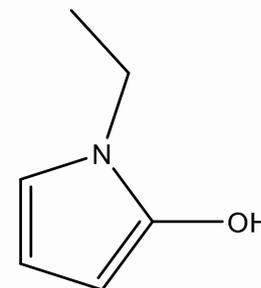
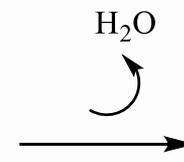
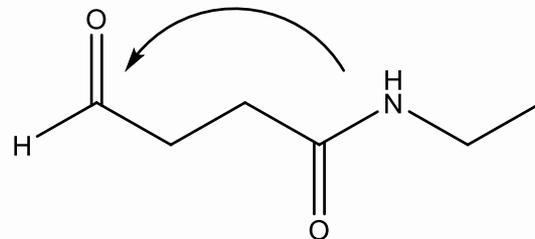
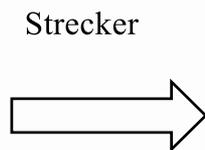
Formación de pirroles y furanos desde teanina

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

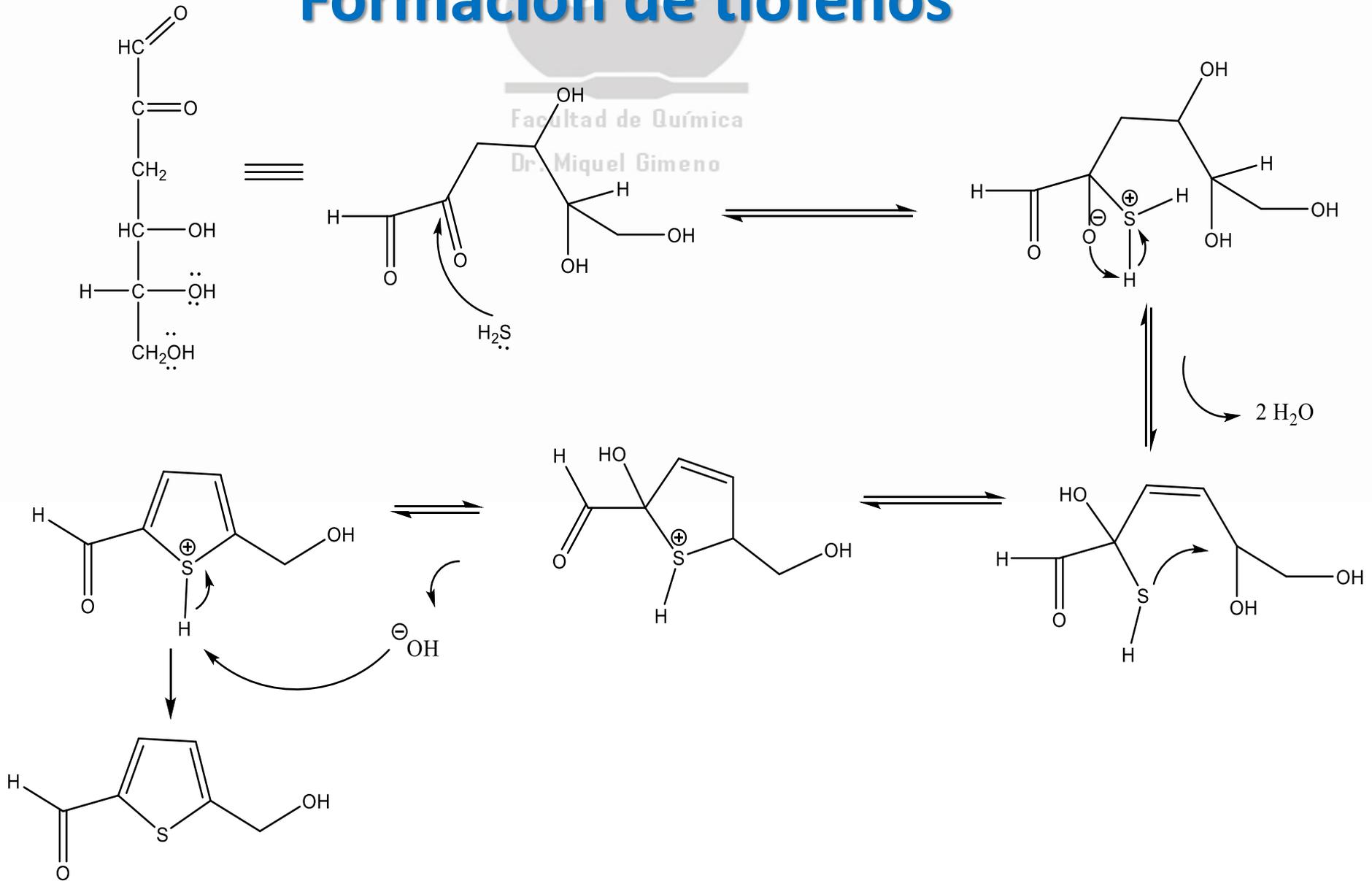


Teanina



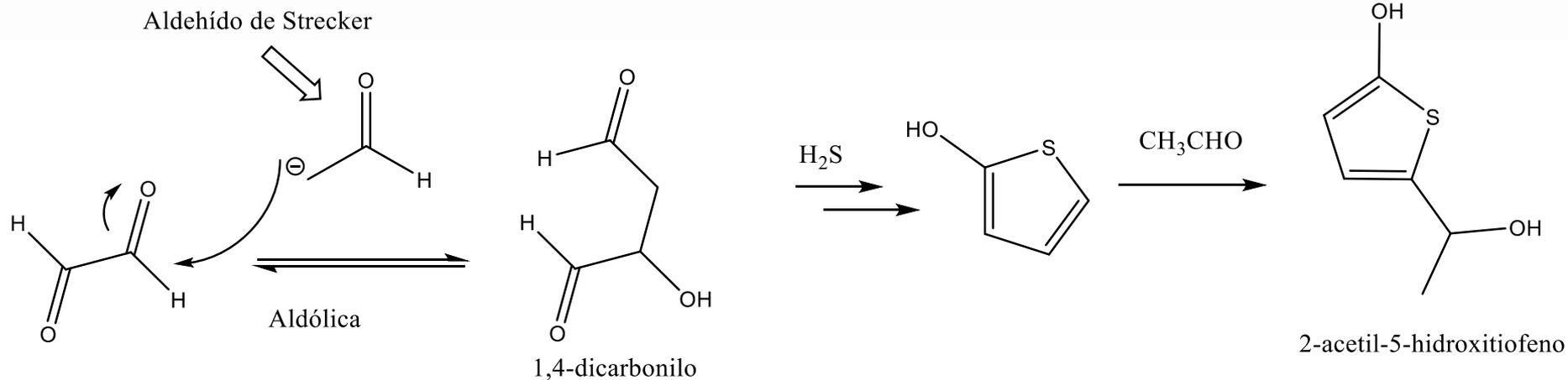
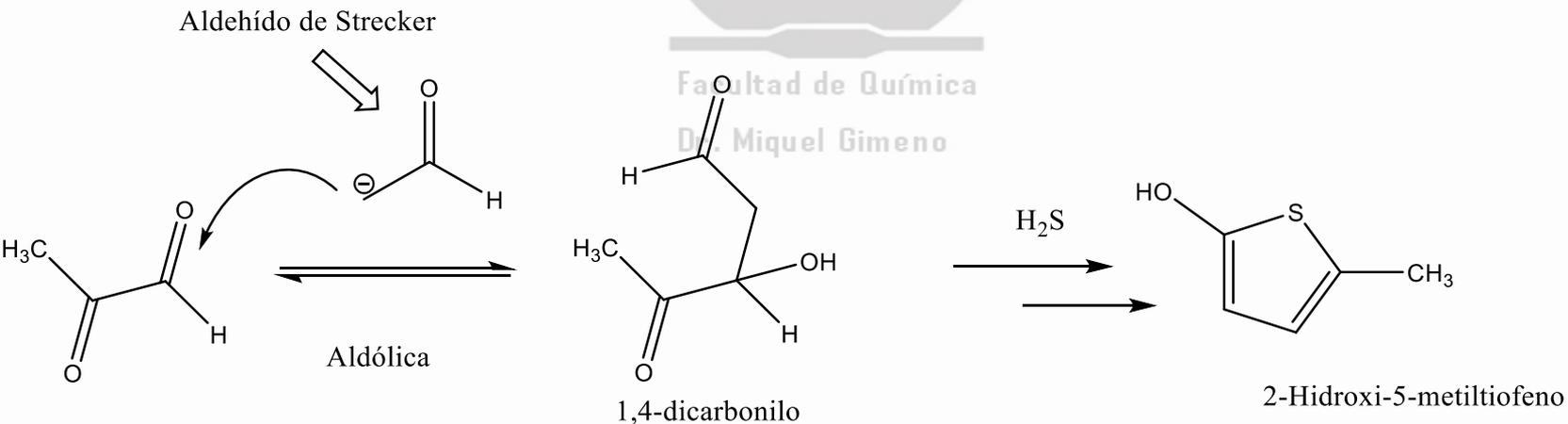
Formación de tiofenos

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



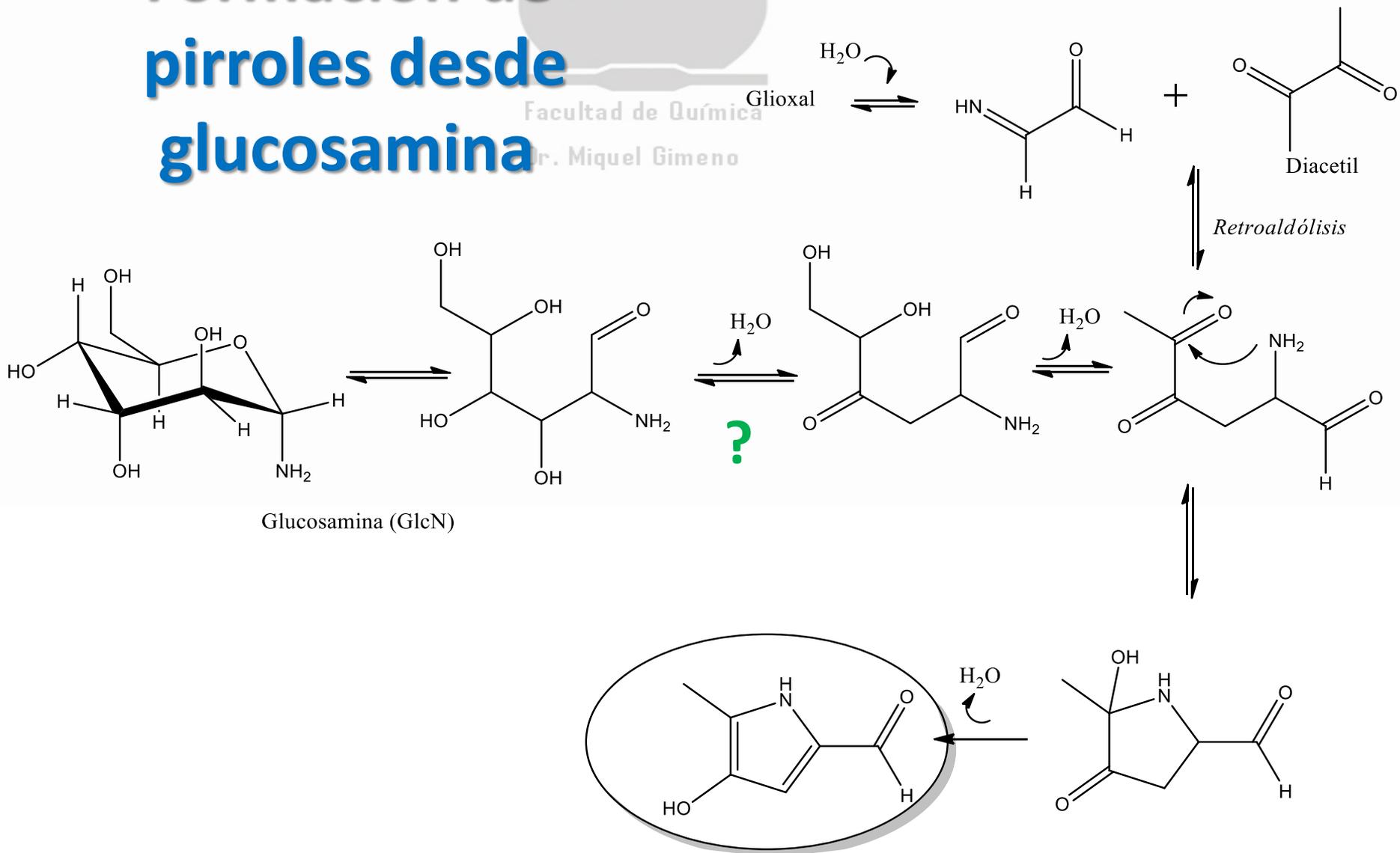
Formación de tiofenos desde glioxales

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



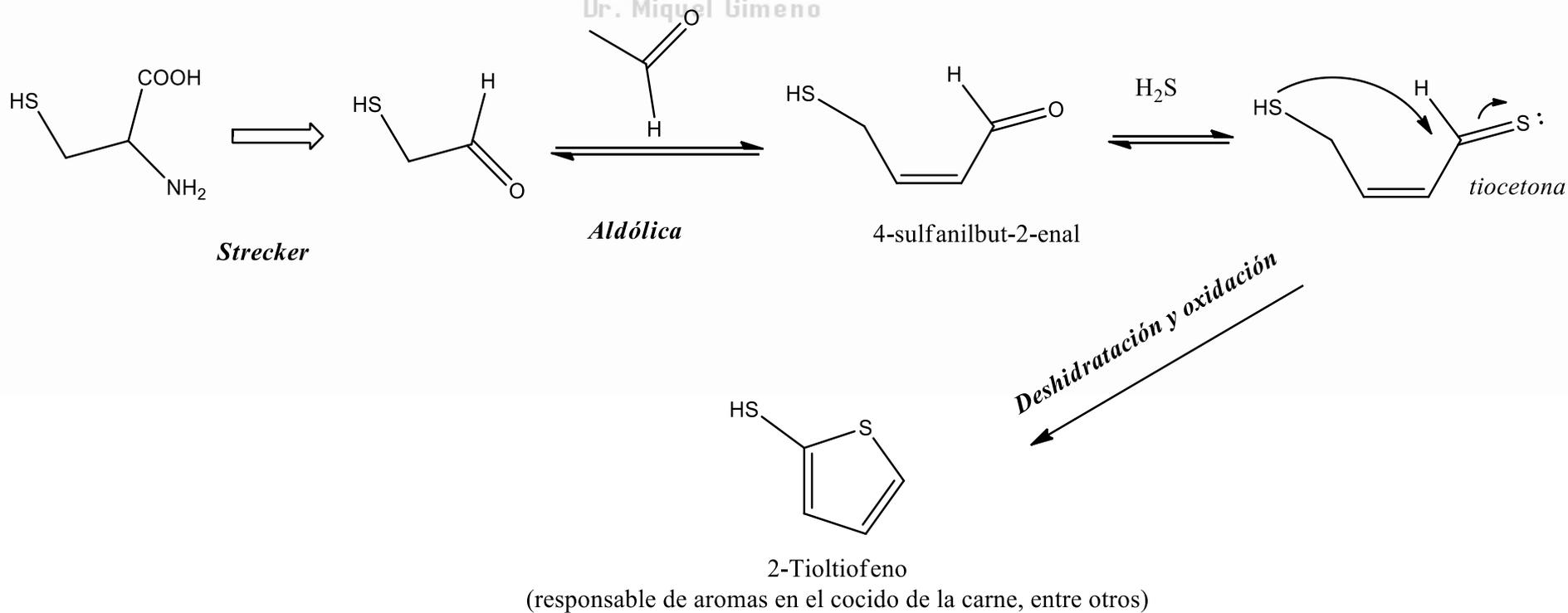
Formación de pirroles desde glucosamina

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

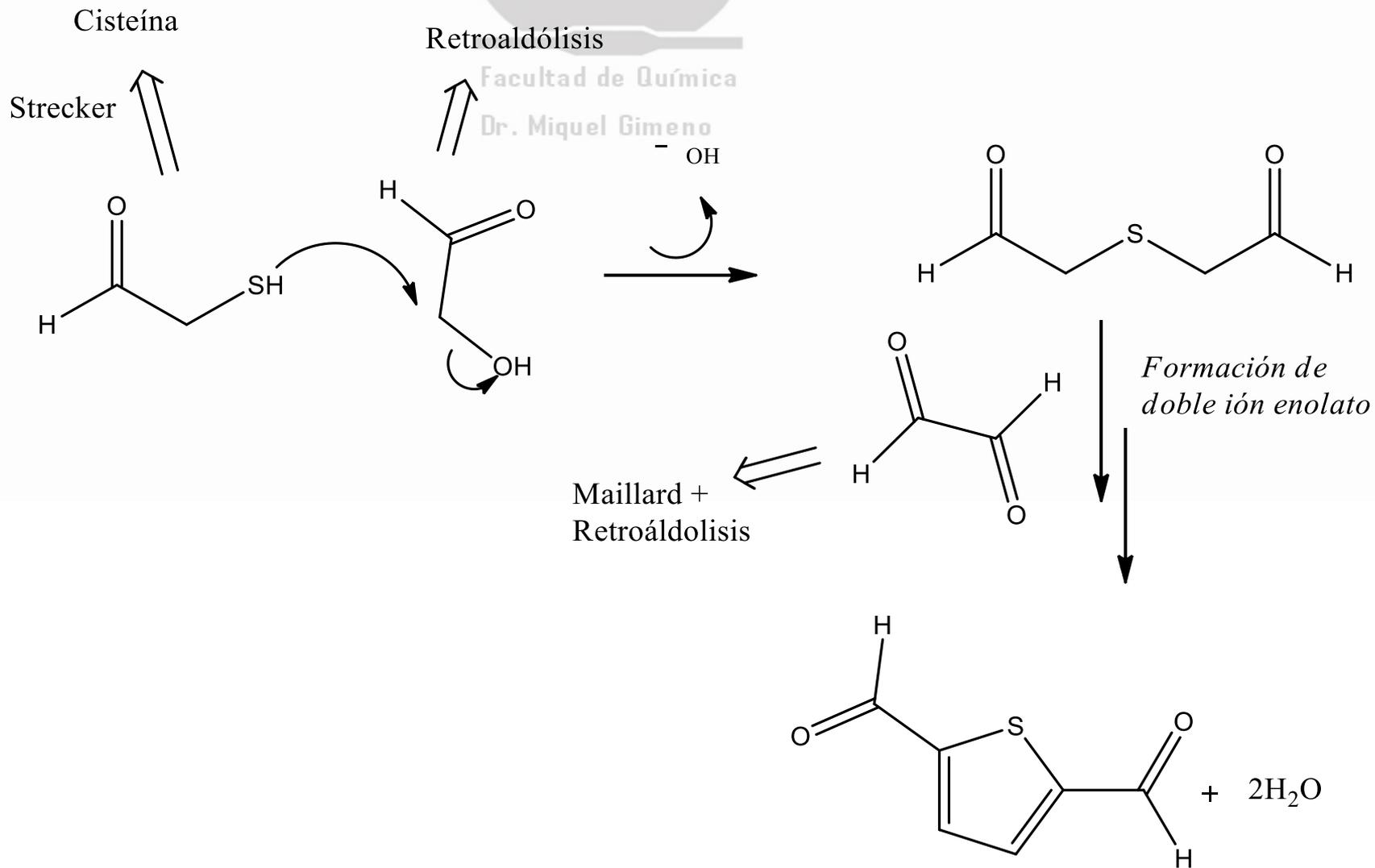


Ruta propuesta a 2-tioltiofeno desde cisteína vía Strecker

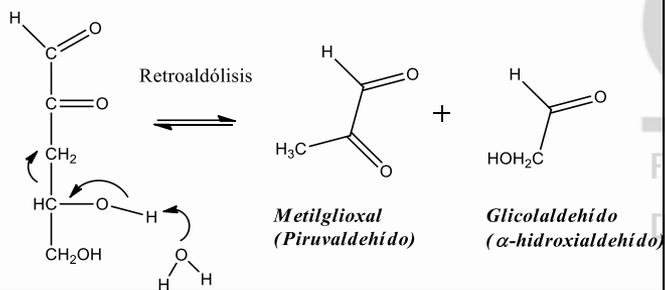
Facultad de Química
Dr. Miguel Gimeno



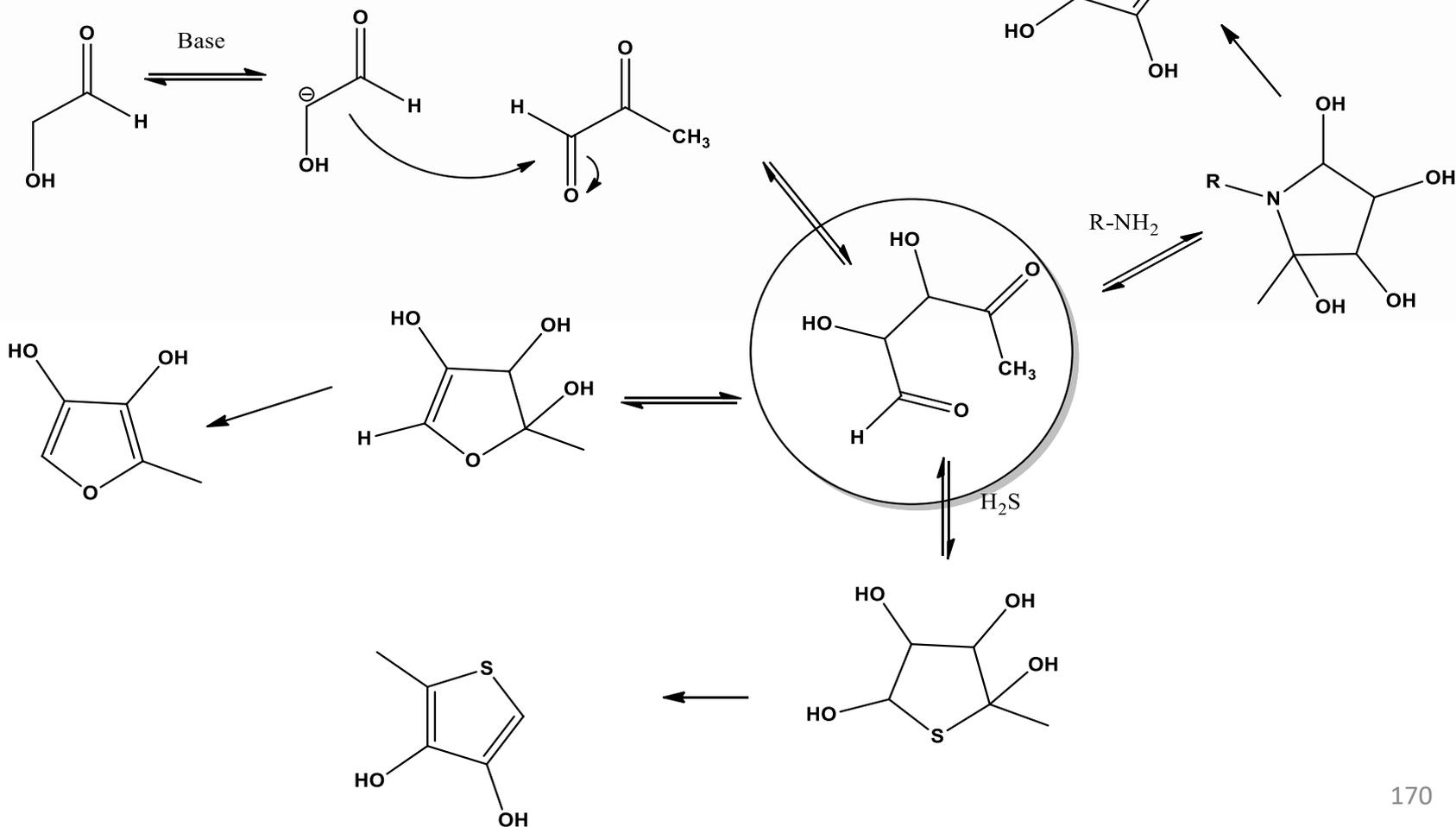
Posible ruta vía reacción de tipo Hinsberg



Formación de heterociclos desde glicoxales vía intermedio 1,4-dicarbonilo (reacción tipo Paal-Knorr)



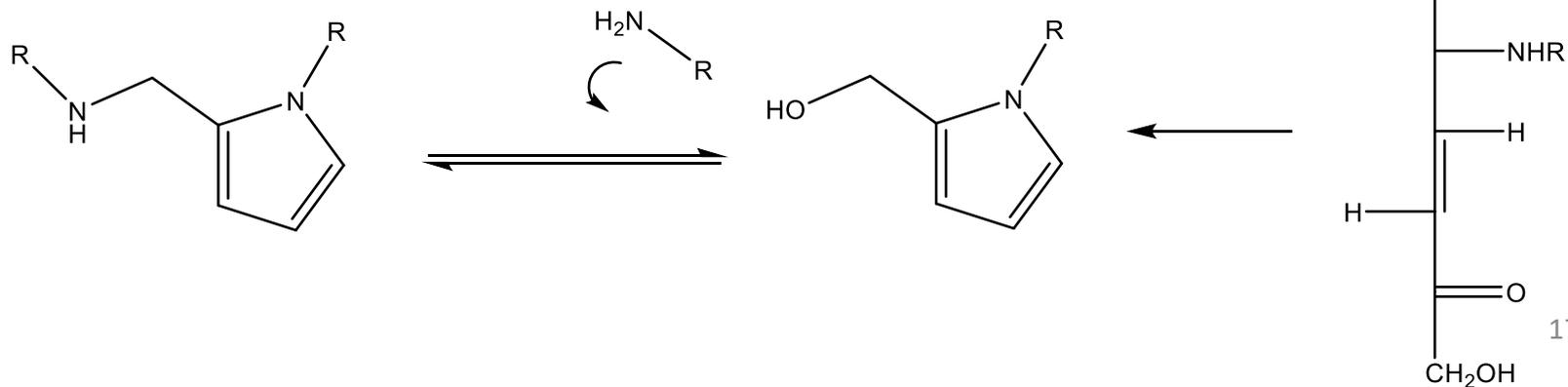
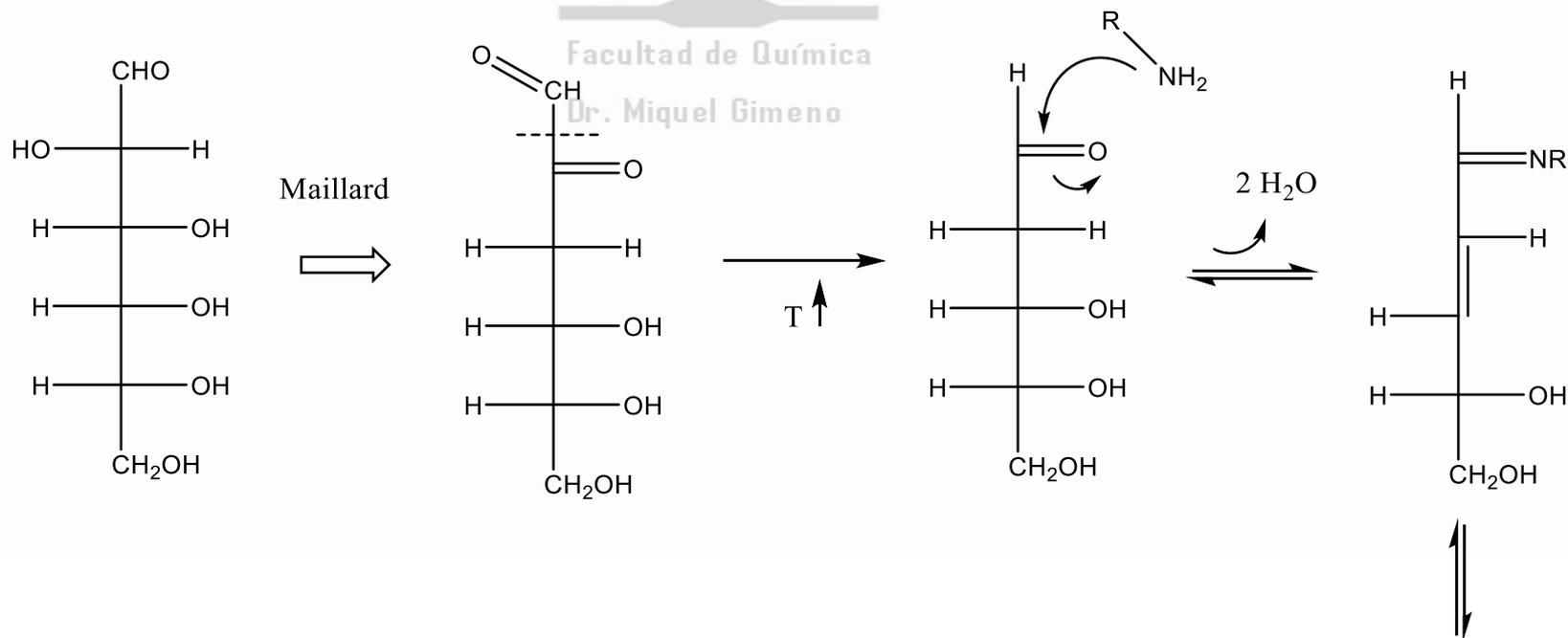
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Fragmentación de alfa-dicarbonilos

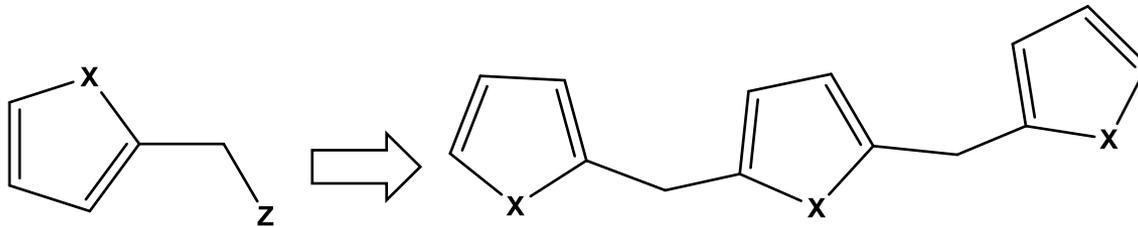
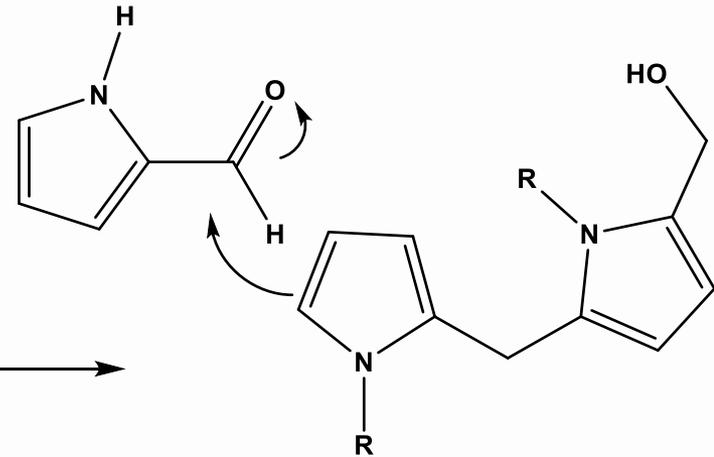
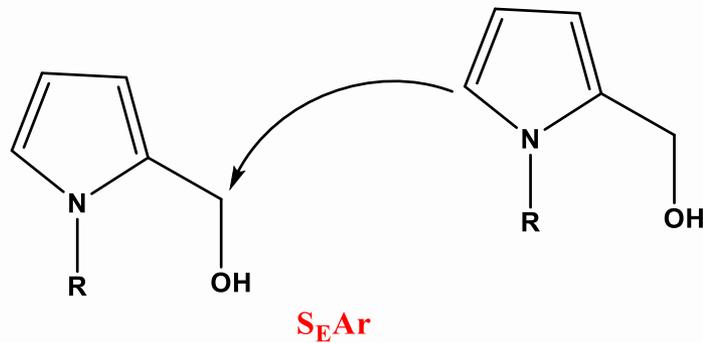


Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Formación de melanoidinas: El último paso de Maillard

Facultad de Química
Rafael Gimeno

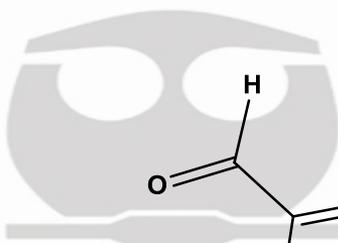


↓
↓
Macromolécula

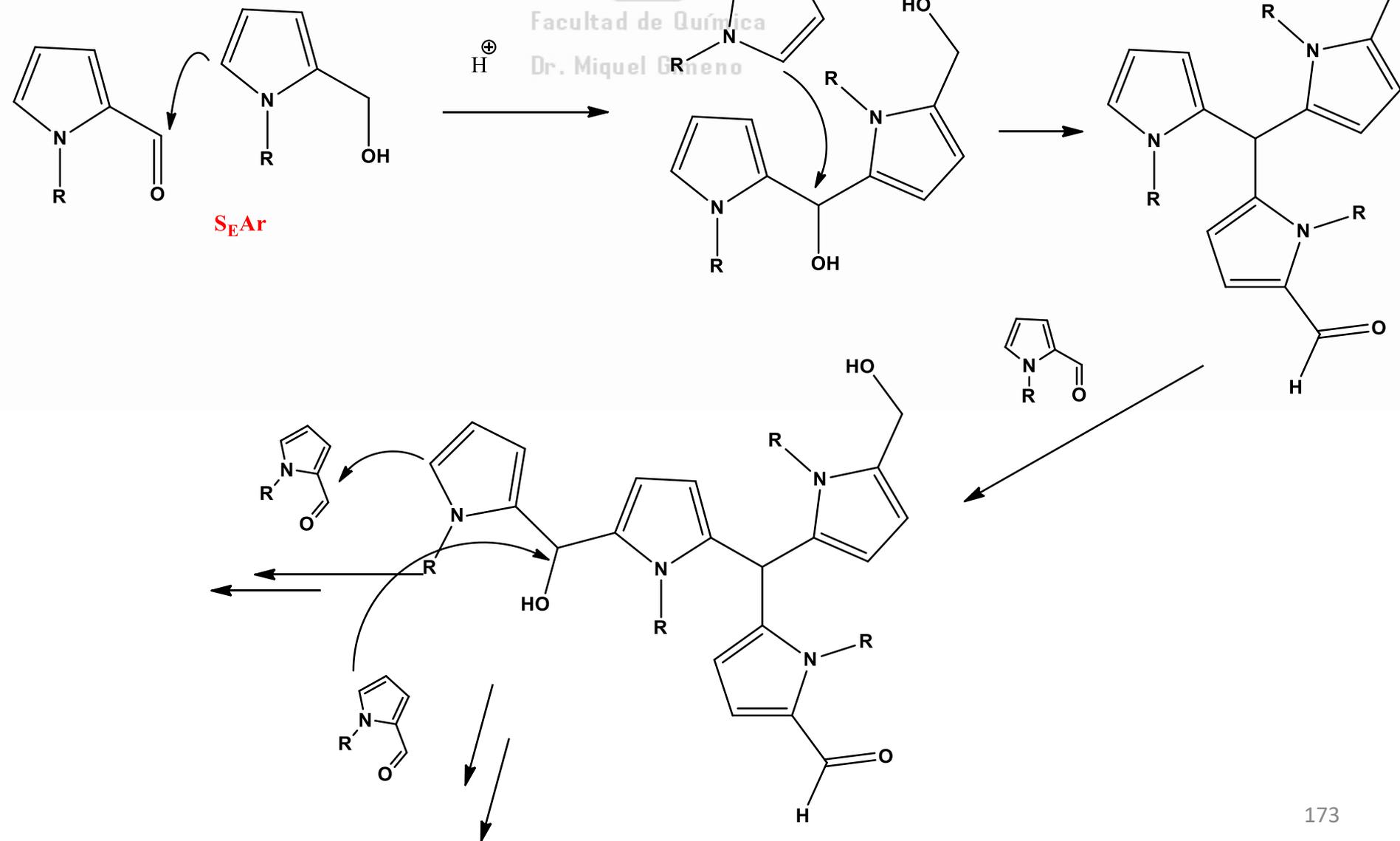
Es una sucesión de condensaciones vía adiciones electrófilas aromáticas a los anillos de pirrol. También pueden ser furanos o tiofenos en menor medida. Las estructuras moleculares pueden ser muy complejas. Tipo lineales y ramificadas. No necesariamente con base en heterociclos, pueden macromoléculas con estructuras moleculares muy variadas.

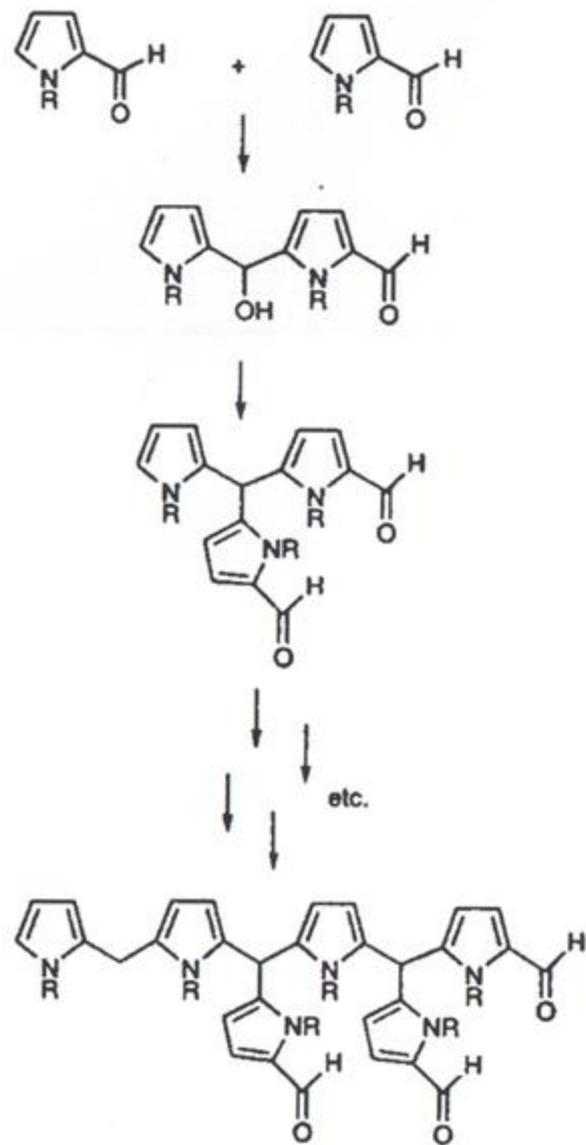
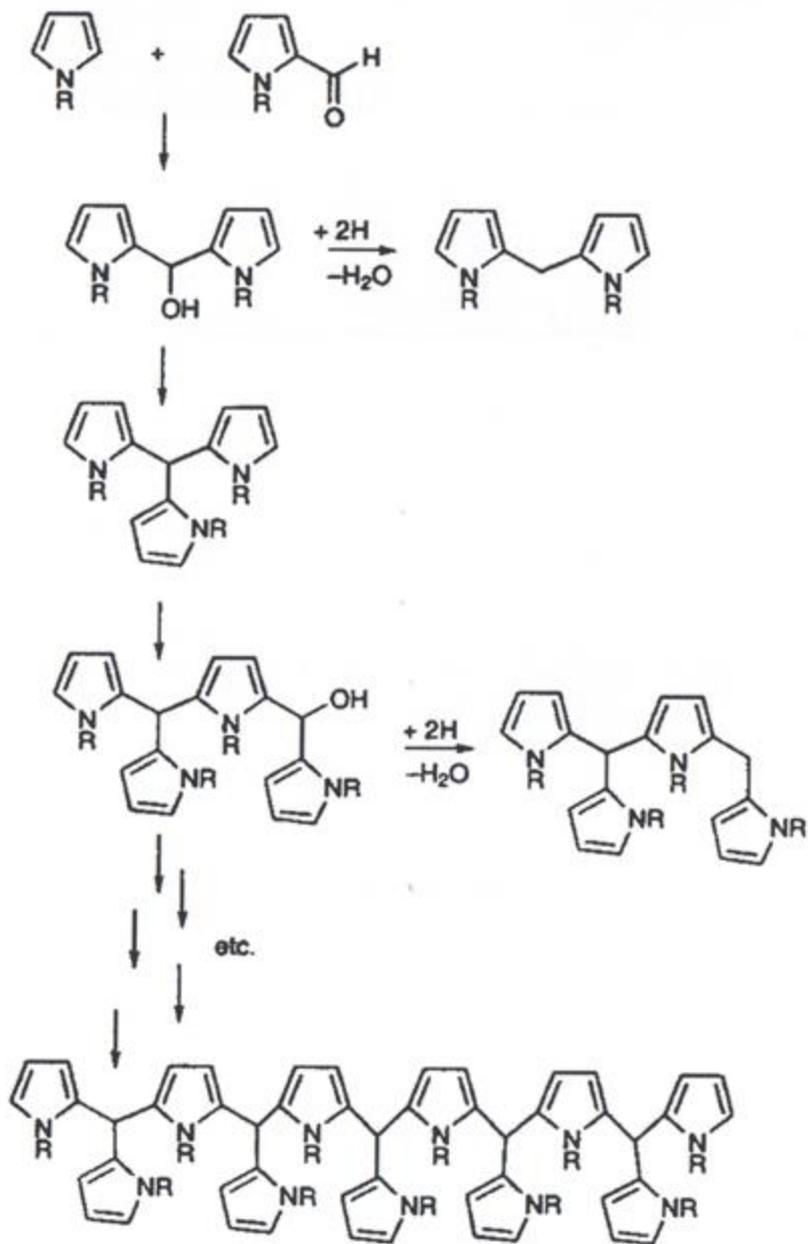
Melanoidinas:

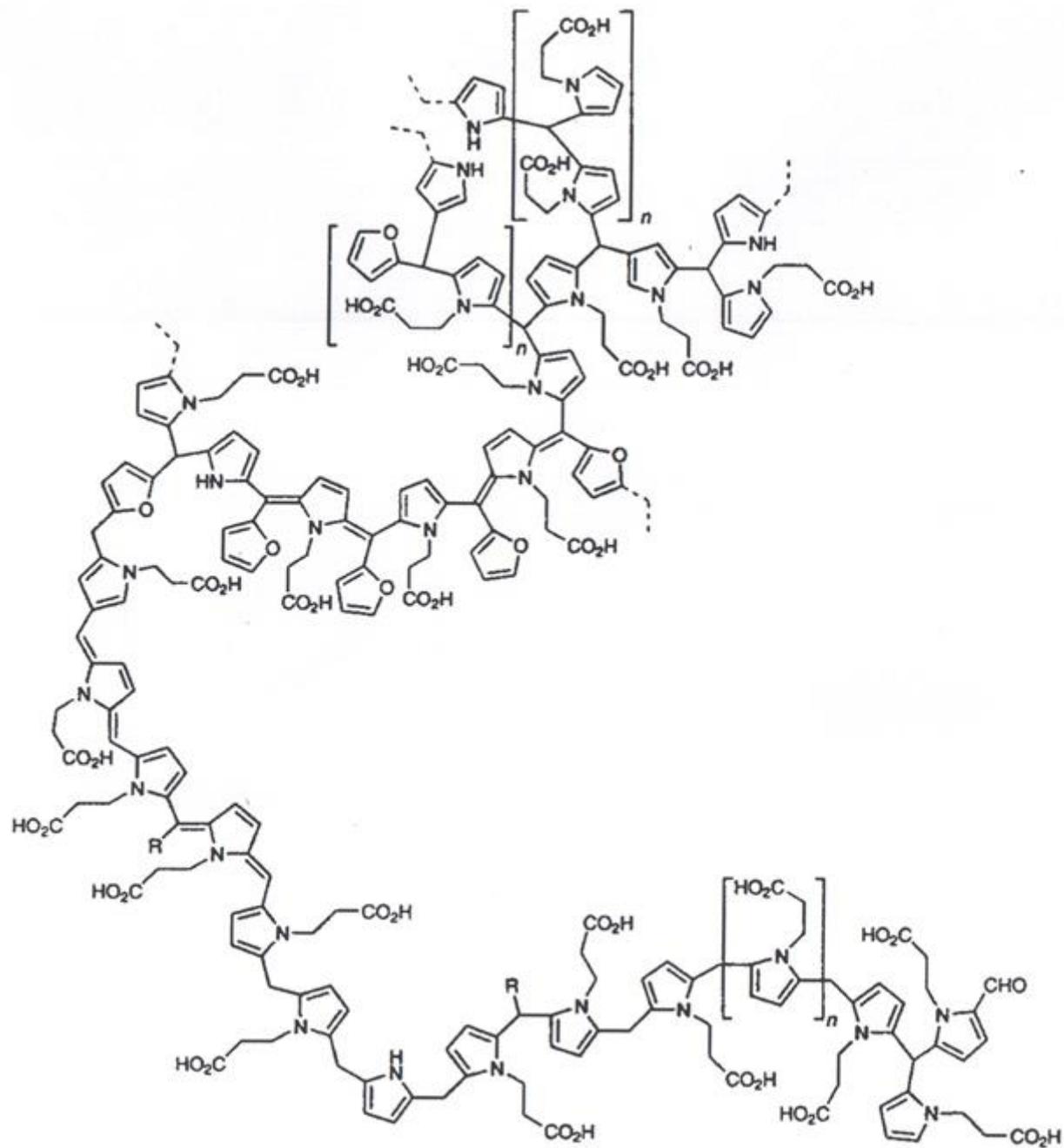
Mecanismos de ramificación



Facultad de Química
Dr. Miquel Grano







Las melanoidinas son polímeros de furanos, tiofenos, pirroles o cuerpos carbonados como dicarbonílicos.

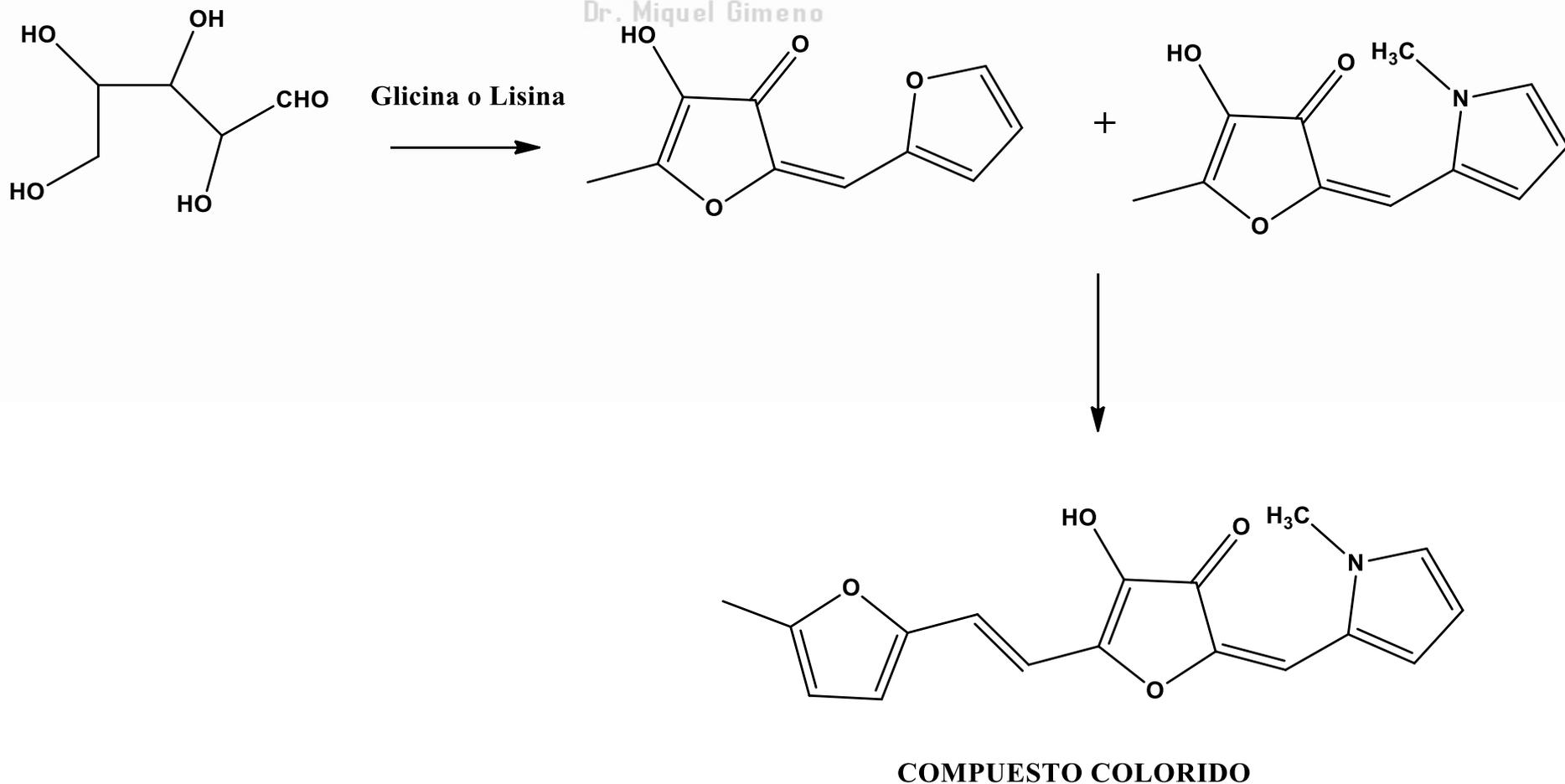
En los alimentos son los encargados de dar colores pardos característicos del tostado, el freído o el horneado.

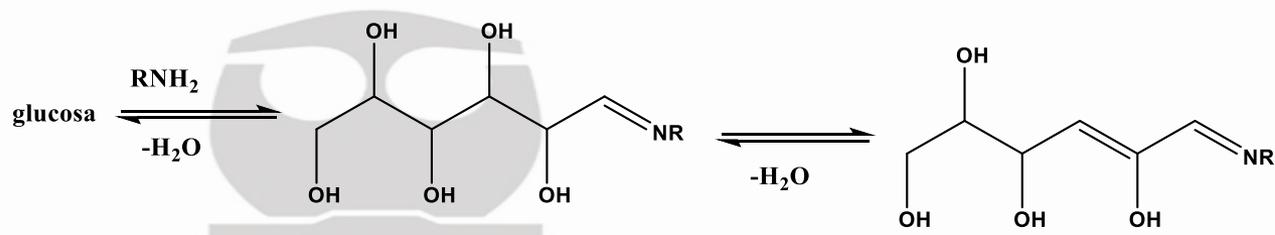
También se conocen como pigmentos.

Formación de compuestos cromóforos

Facultad de Química

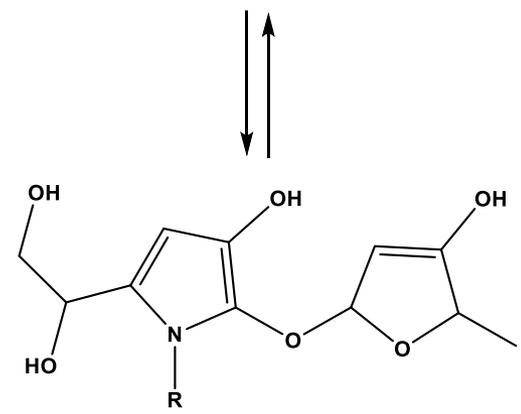
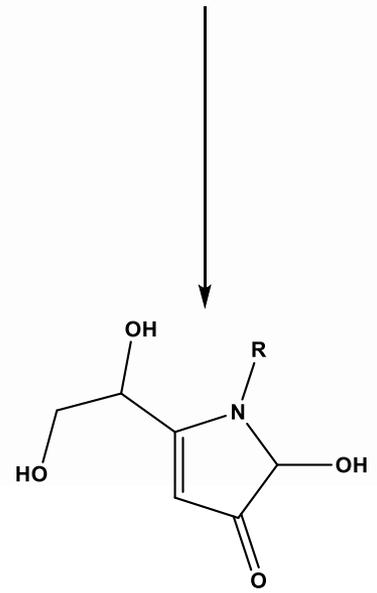
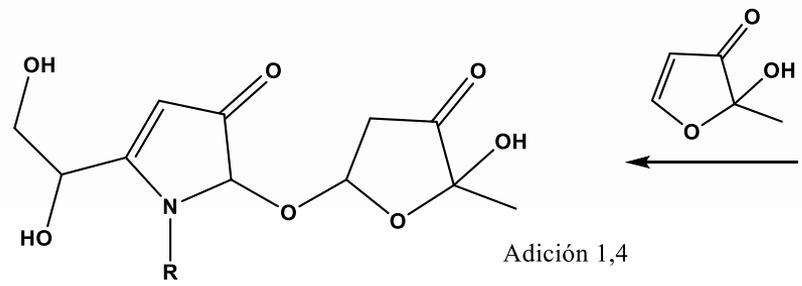
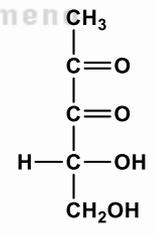
Dr. Miquel Gimeno





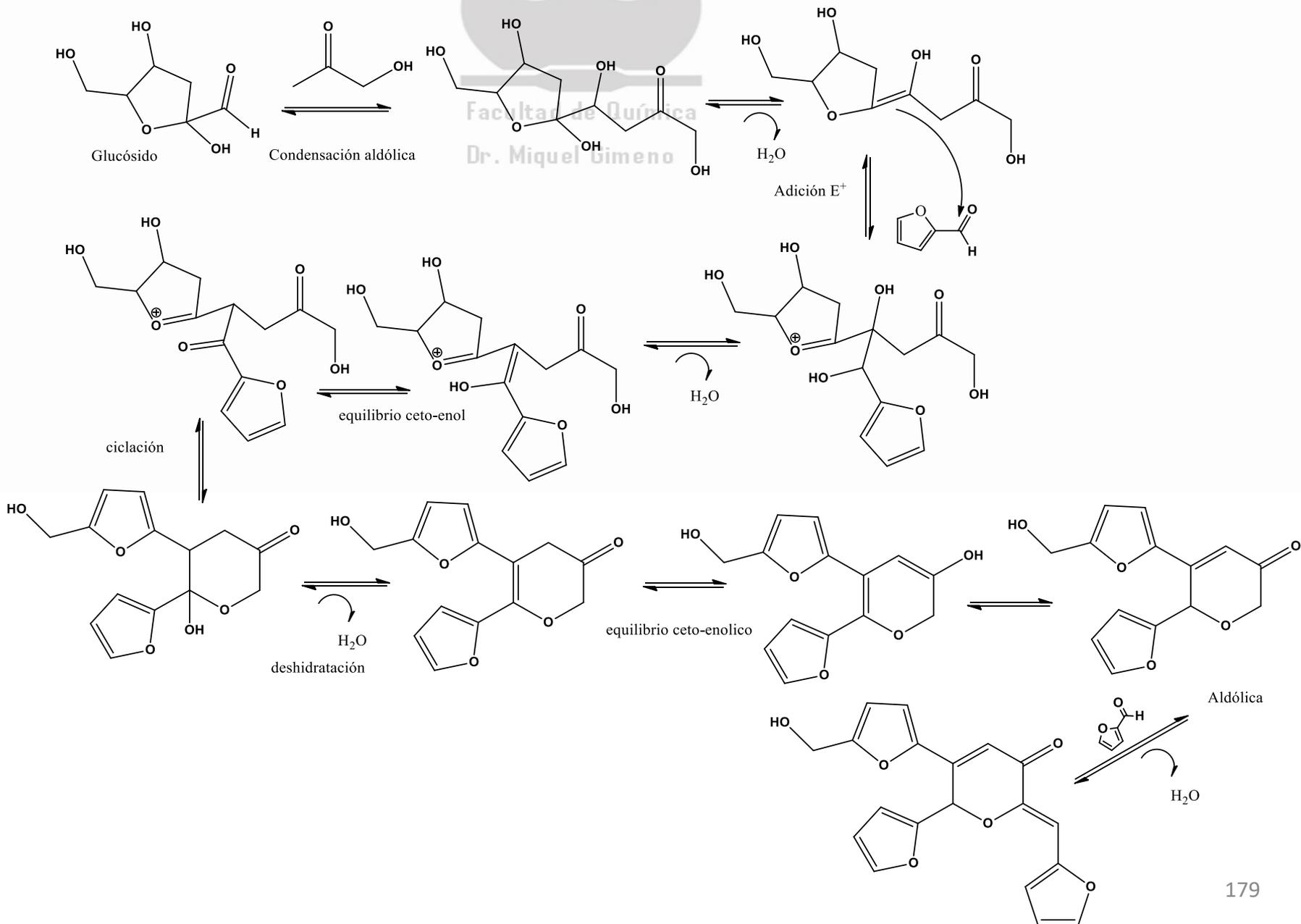
Formación de compuestos cromóforos

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



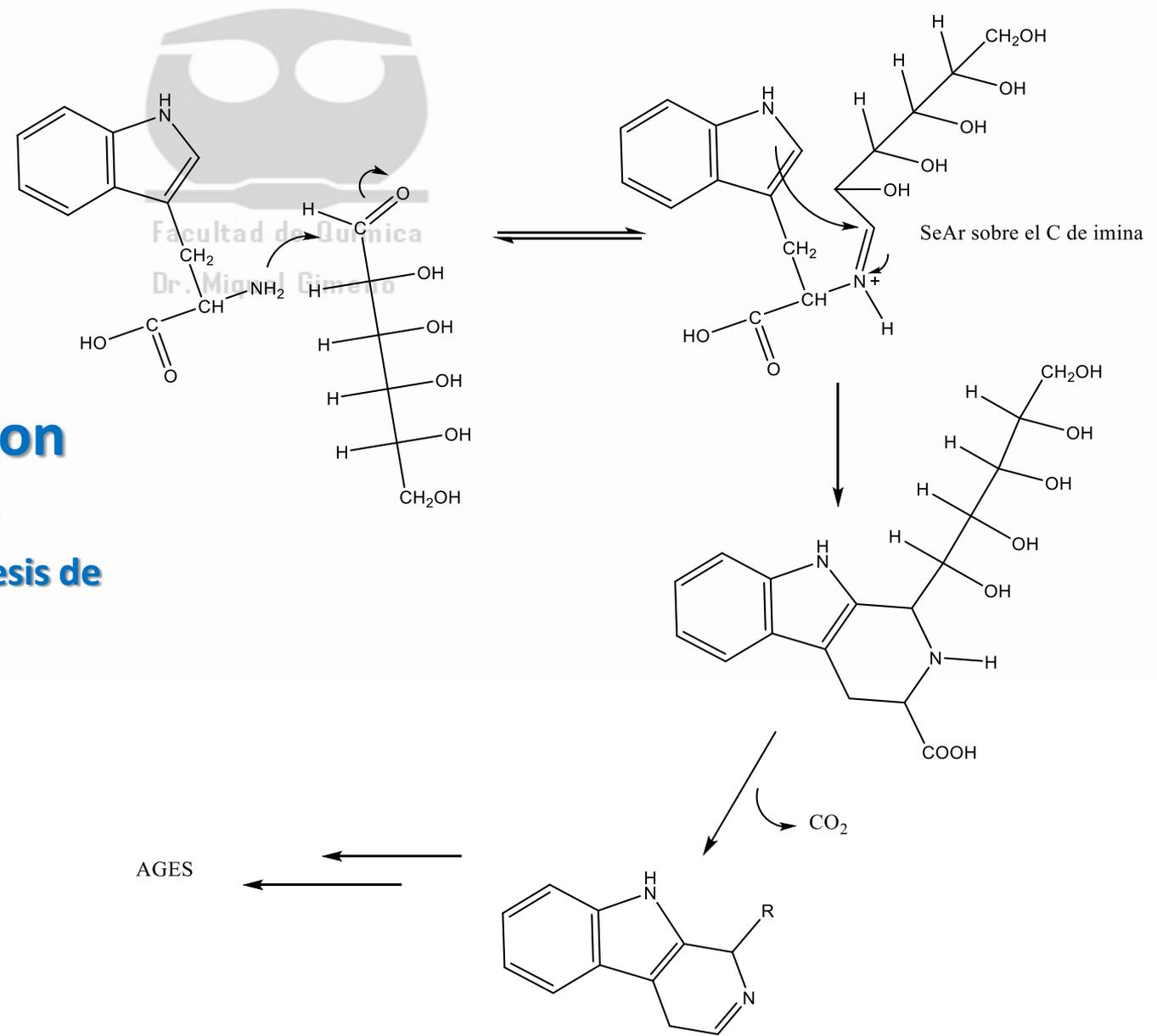
COMPUESTO COLORIDO

Moléculas con grupos cromóforos: color a los alimentos



Reacciones con triptófano

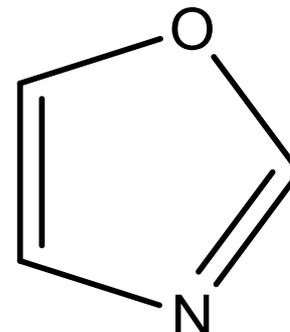
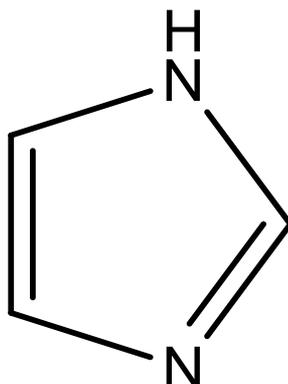
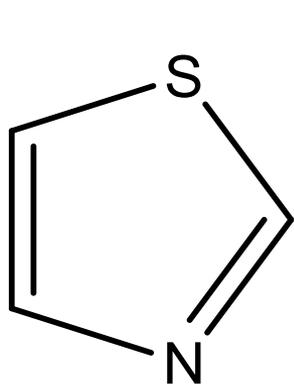
Mecanismo de la síntesis de Pictet-Spengler



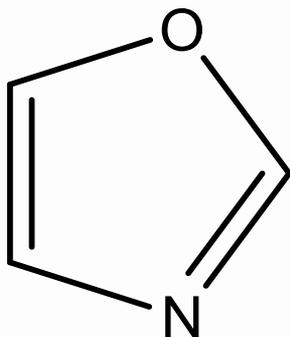
Los productos de la síntesis de Pictet-Spengler entre el triptófano y las aldosas se han identificado en productos alimenticios como la salsa de soja y la salsa cátsup.

ANILLOS HETEROCÍCLICOS DE CINCO MIEMBROS CON DOS HETEROÁTOMOS

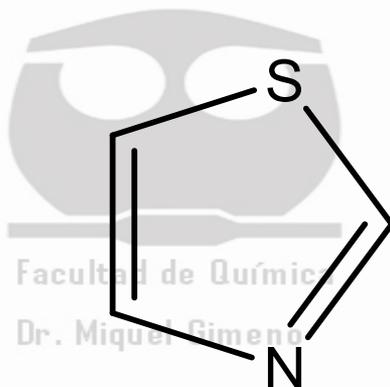
TIAZOLES, IMIDAZOLES Y OXAZOLES



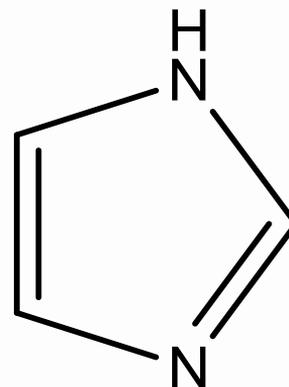
TODOS SON AROMÁTICOS



pKa = 0.8



pKa = 2.5



pKa = 7.1

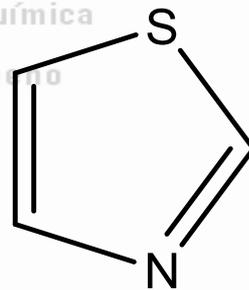
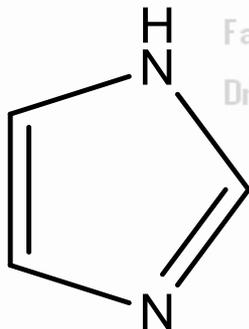
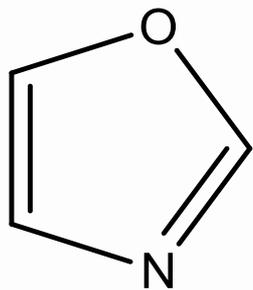
Imidazol una base mucho más fuerte que tiazol y oxazol

Se conocen como 1,3-azoles

- El imidazol es el más reactivo frente a reacciones de S_EAr por estabilidad del intermedio complejo- σ .
- En cuanto a tiazol y oxazol no hay un orden específico y depende de las condiciones de reacción.
- En el oxazol y tiazol los heteroátomos O y S son “tipo-pirrol” (electrones π contribuyen a la resonancia) mientras que N es “tipo-piridina” (el par no enlazado no contribuye a la resonancia).
- En imidazol uno de ellos es “tipo-pirrol” (posición 1) y otro “tipo-piridina” (hay equilibrio tautomérico).

Aromaticidad

LA ELECTRONEGATIVIDAD DE LOS HETEROÁTOMOS
 $O (3.5) > N (3.1) > S (2.4)$

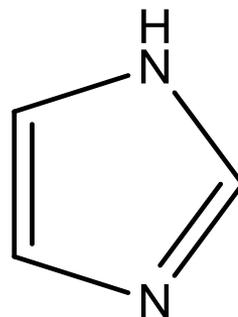
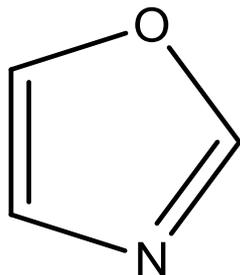
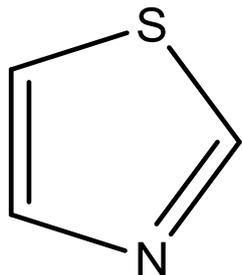


Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

- aromático

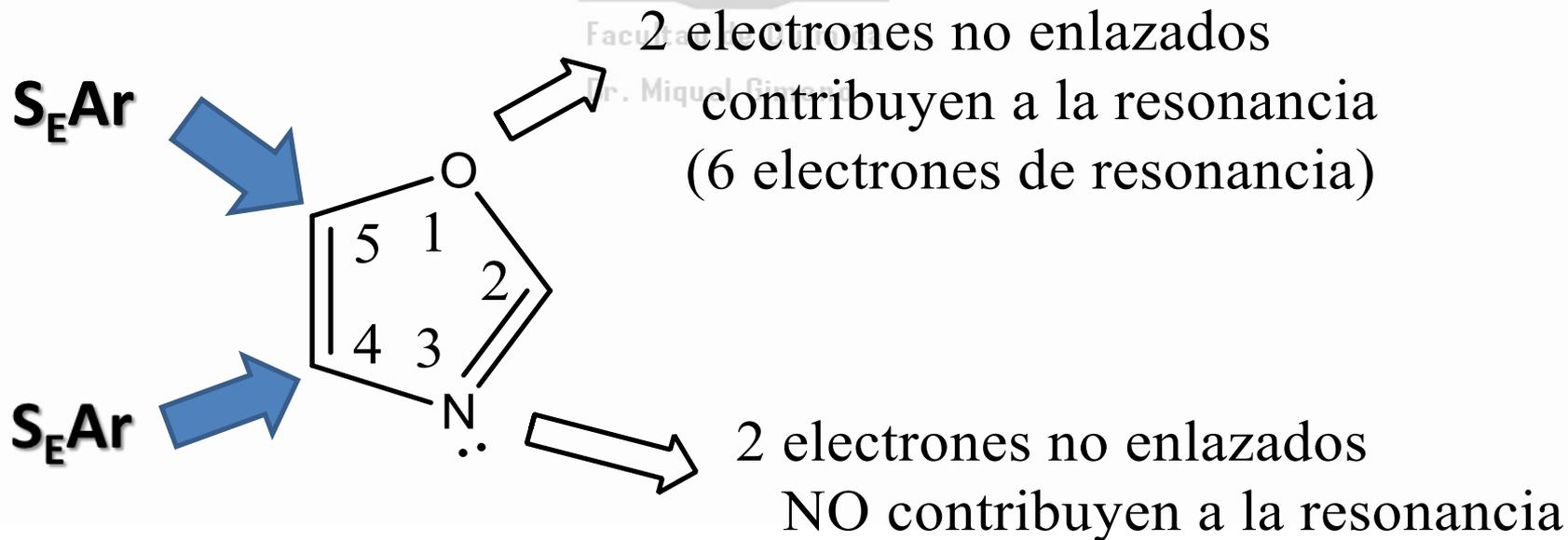
+ aromático

$S_{E}Ar$



Estabilidad adicional
del complejo- σ con nitrógeno
 $(N^+ > O^+ > S^+)$

OXAZOLES: el 1,3-oxazol



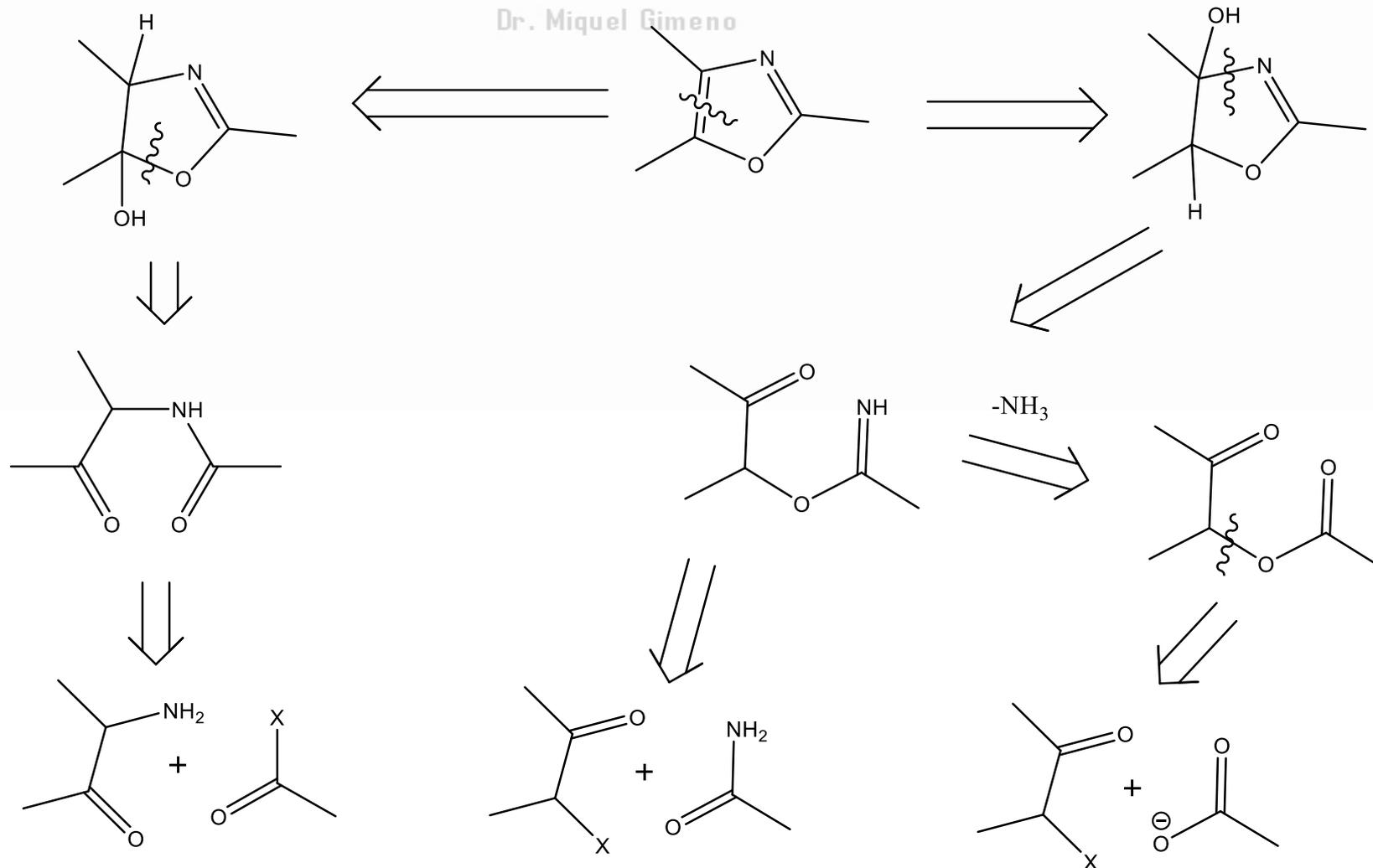
- S_EAr en posiciones 4 y 5
- Molécula plana
- Compuesto π -excesivo
- Átomo de N “tipo-piridina”

Síntesis de oxazoles

Rutas retrosintéticas

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



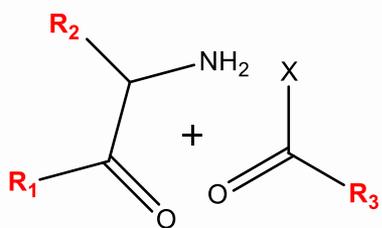
Síntesis de Gabriel

(partimos de α -aminocetonas)

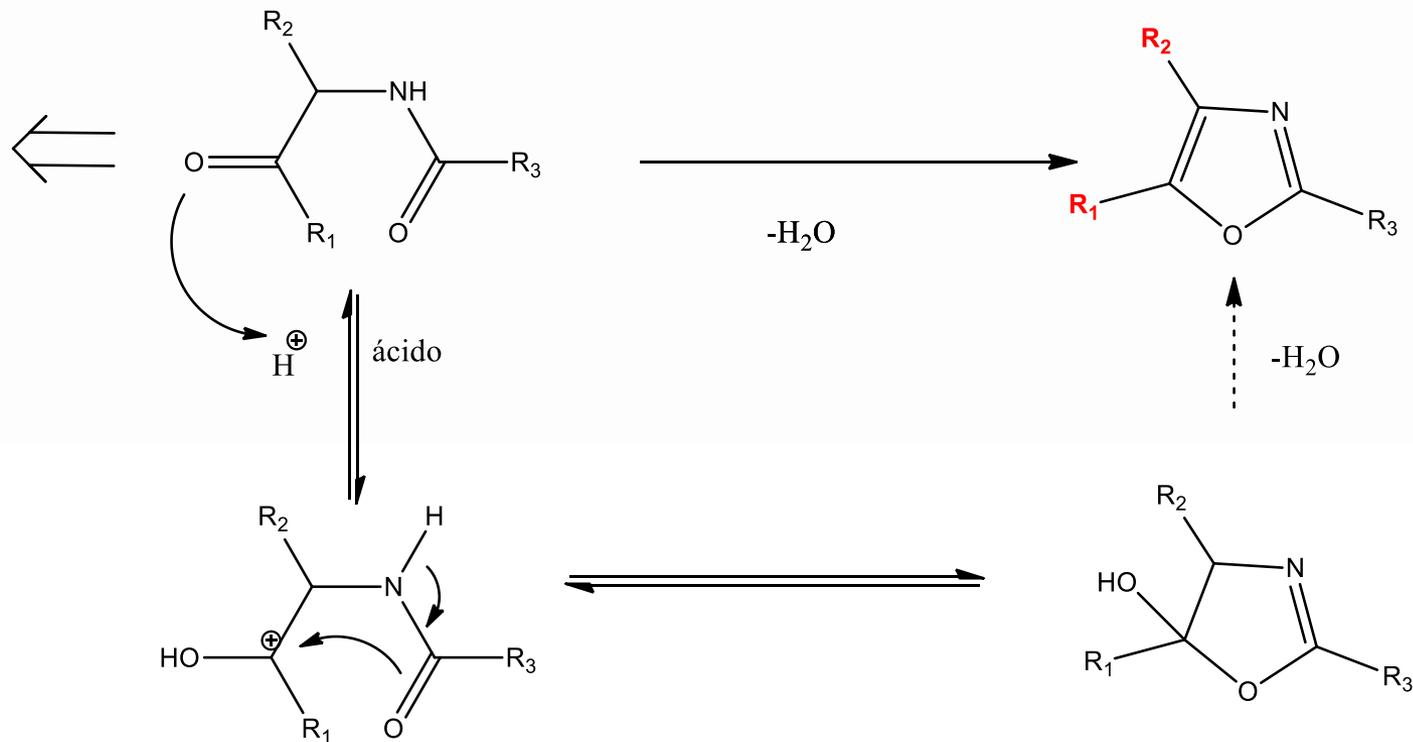
Facultad de Química

Dr. Miguel Ángel

α -aminocetona + haluro de ácido



X: Halógeno, OR

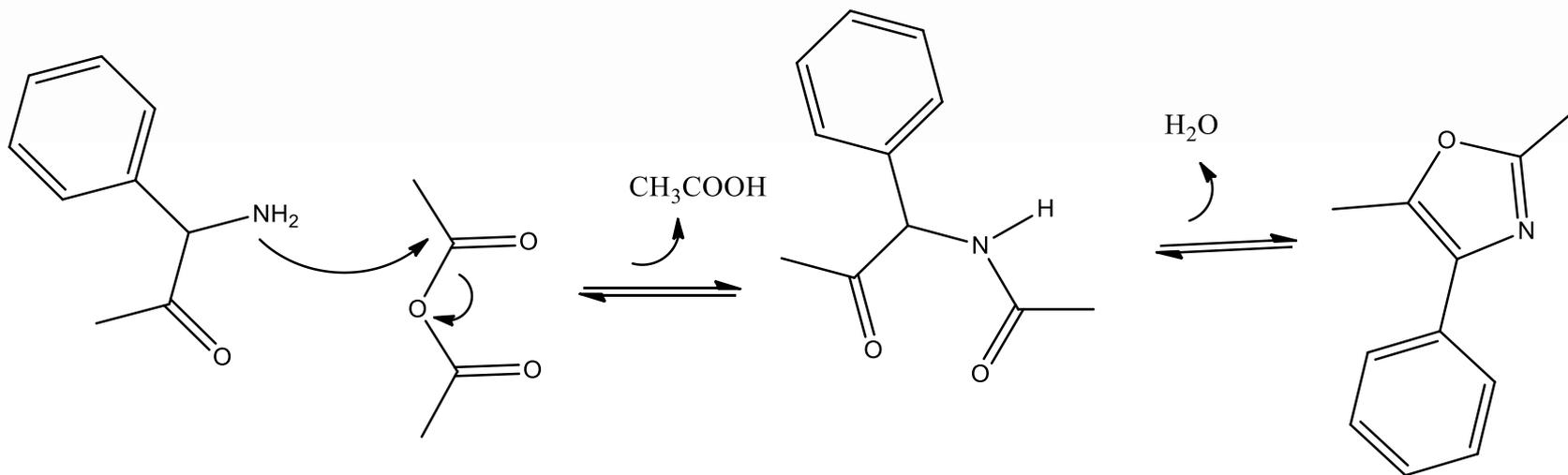
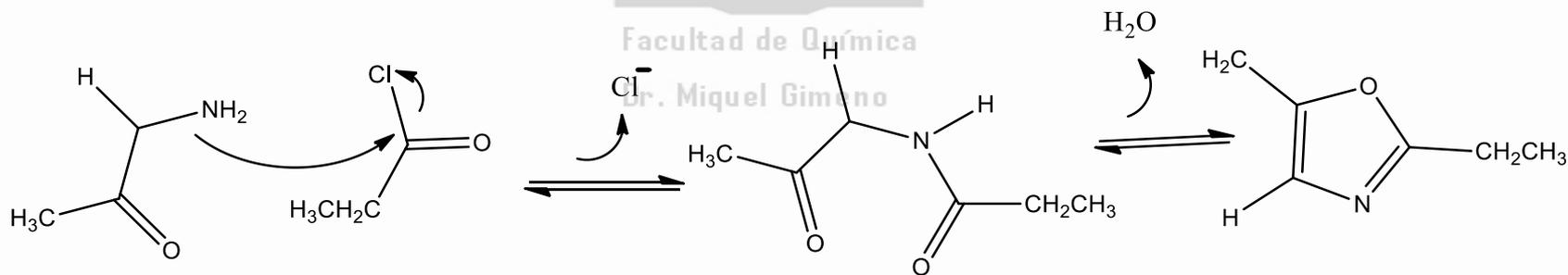


R_1 = alquíl, aril

Ejemplos



Facultad de Química
Dr. Miquel Gimino



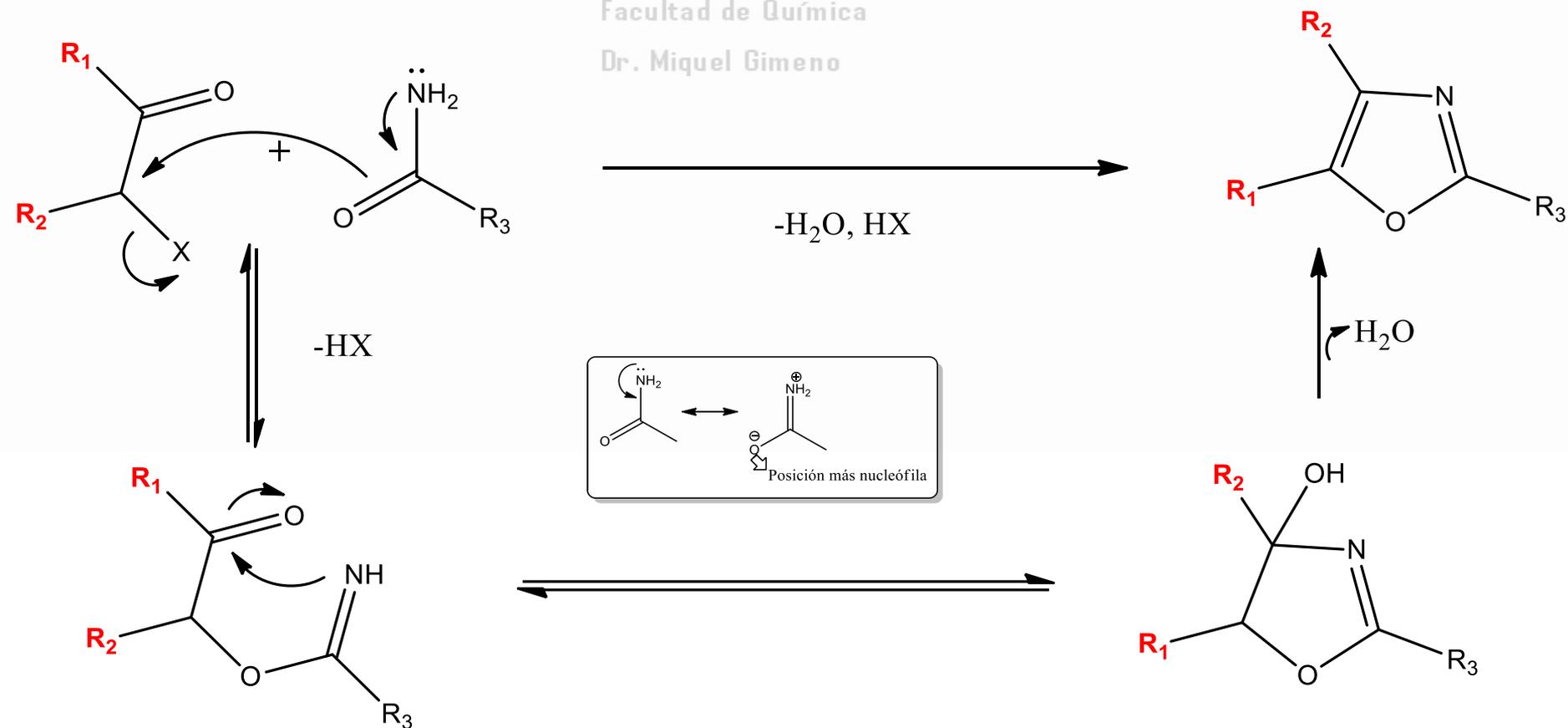
El primer paso es una “sustitución nucleófila neta” por ser carbonilos tipo 2

Síntesis de Blümlein-Lewy

Partimos de una amida y un alfa-halocetona

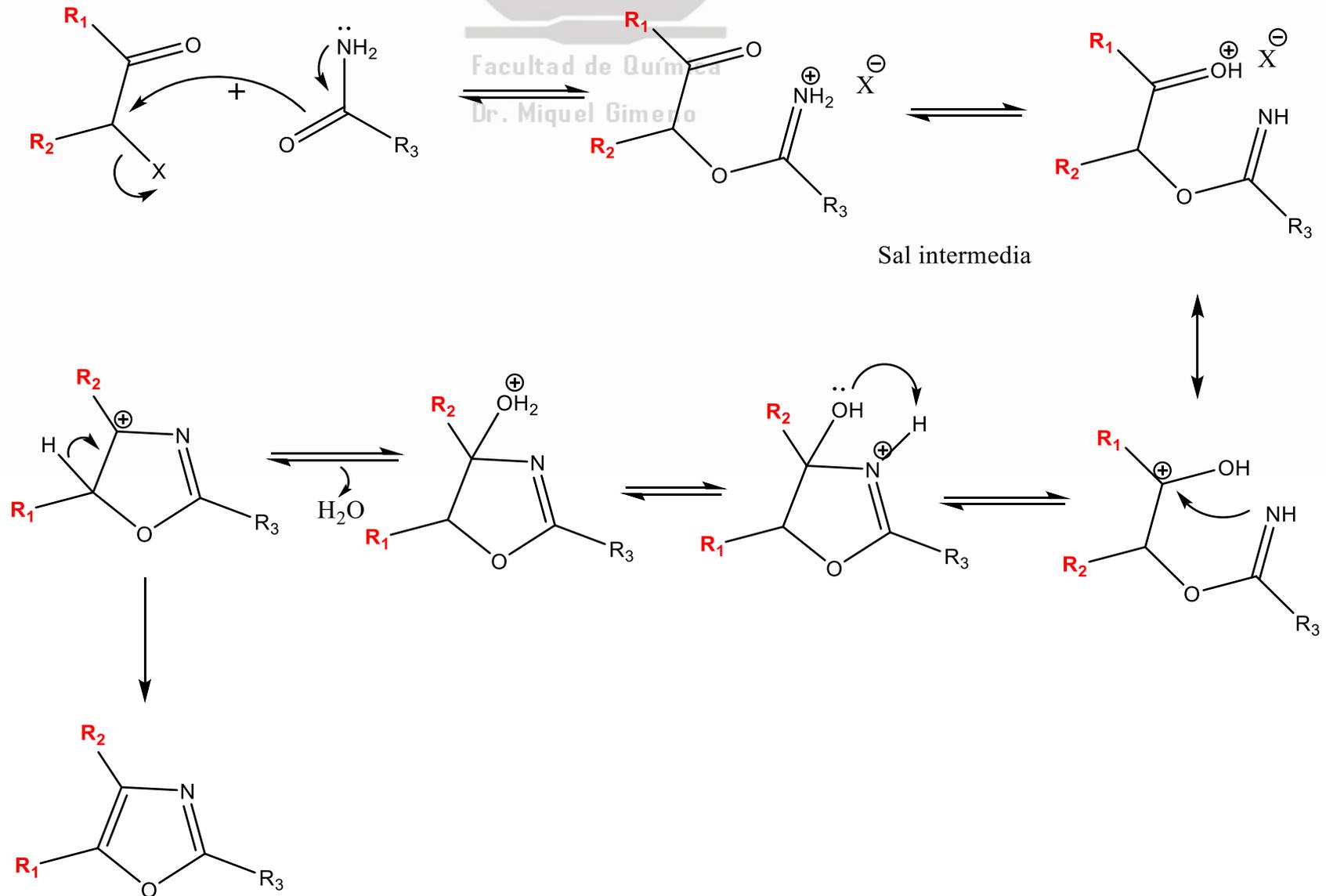
Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



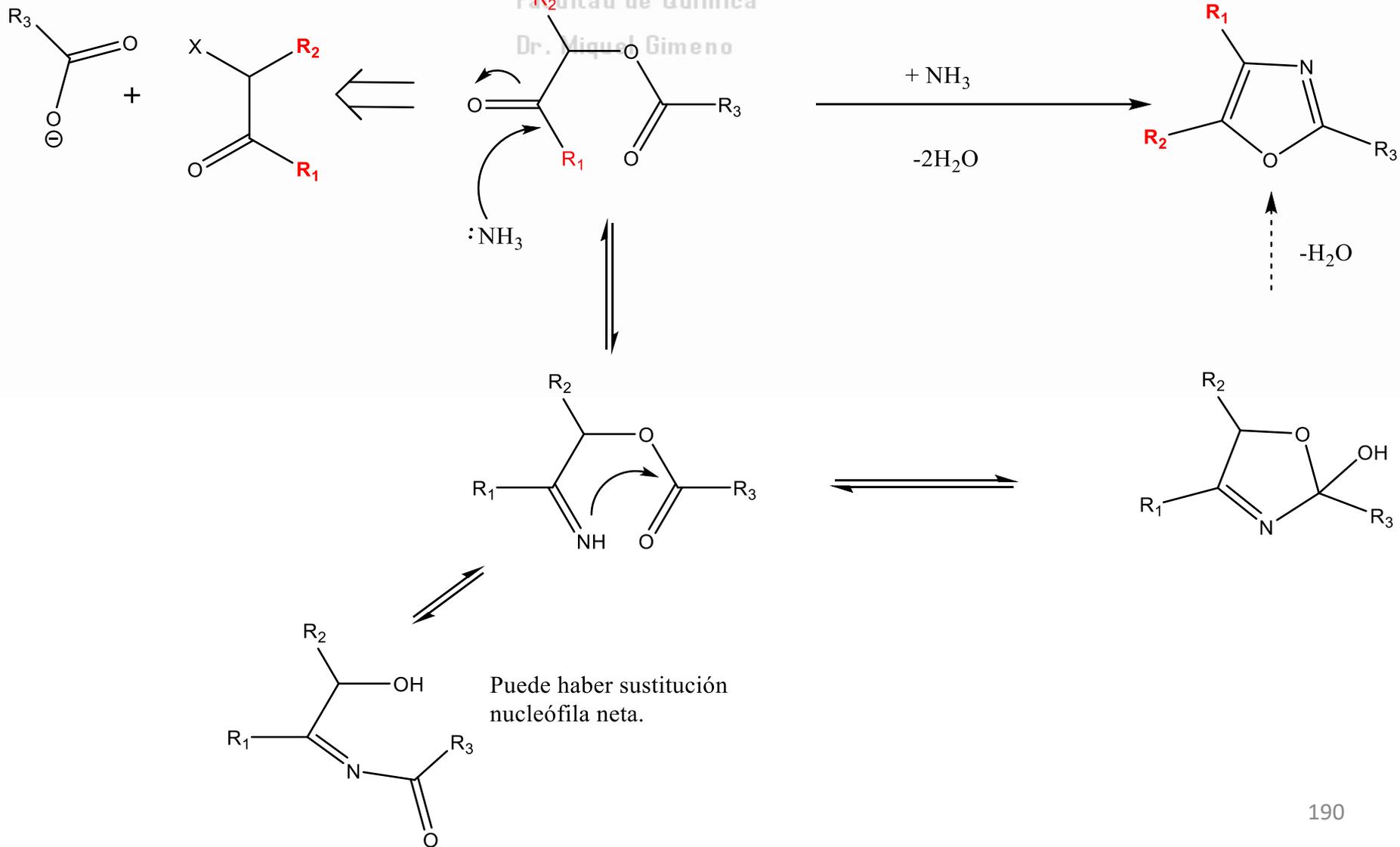
La capacidad nucleofílica en el nitrógeno de amida NO es cómo la de una amina
¿Qué nos dice la retrosíntesis?

Mecanismo de Blümlein-Lewy ampliado



Síntesis de oxazoles a partir de carboxilatos

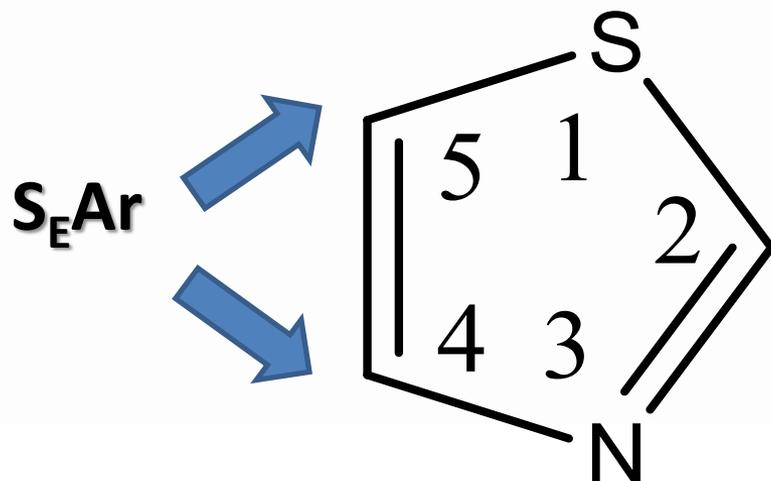
Facultad de Química
Dr. Miguel Gimeno



TIAZOLES: 1,3-TIAZOL

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

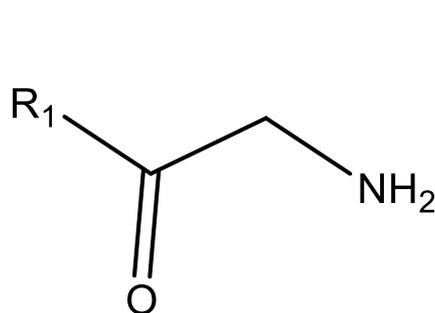
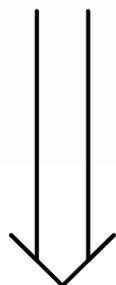
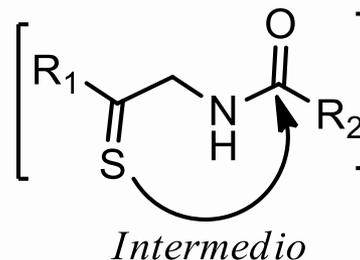
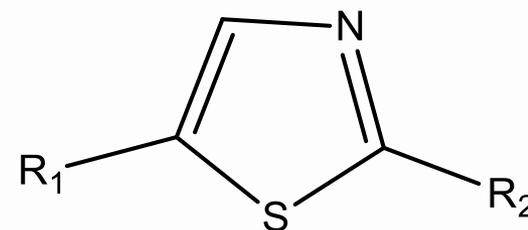
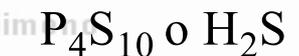
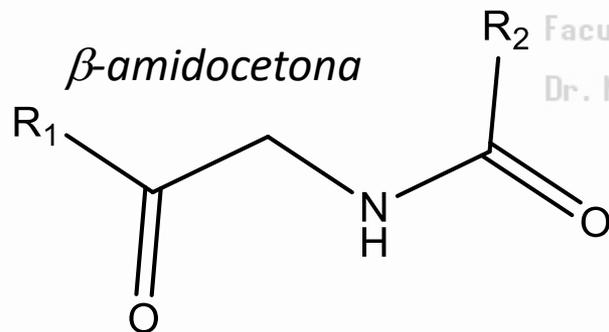


- Compuesto π -excesivo
- La S_EAr comparando tiazol y oxazol es controversial
NO hay una regla fija y depende del Electr6filo

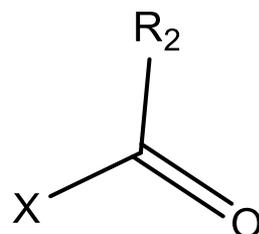
Síntesis de Gabriel

Facultad de Química

Dr. Miquel Giménez



+



X: Halógeno, OR



Puede haber sustitución nucleófila neta, estamos en equilibrio.

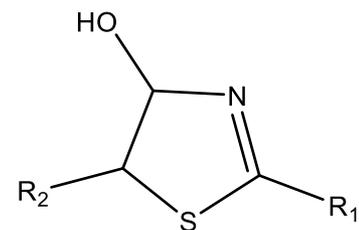
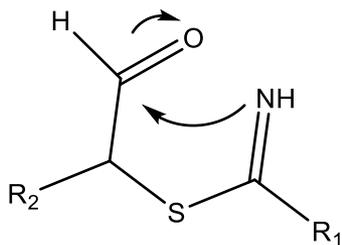
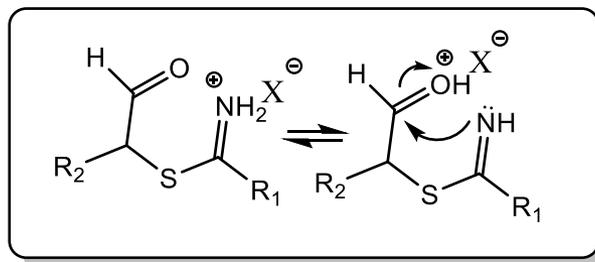
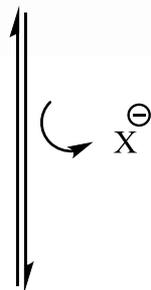
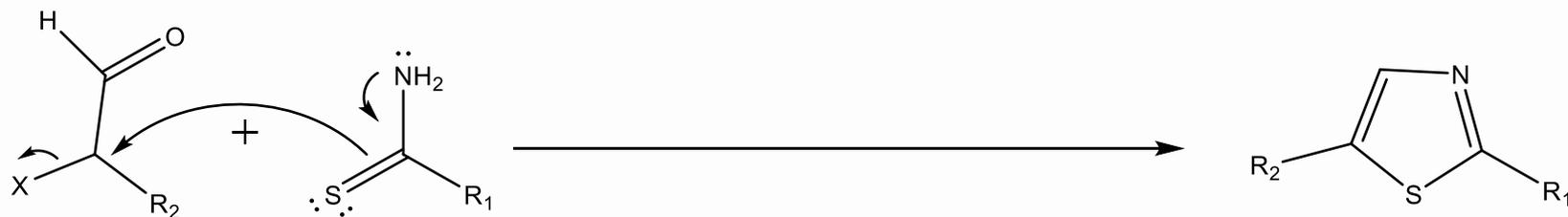
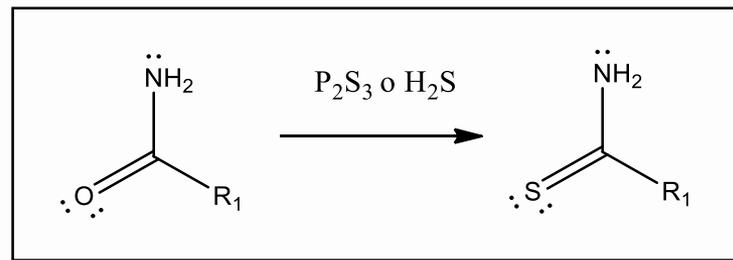
Métodos de síntesis de tiazol

Síntesis de Hantzsch

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

carbonilos con grupo saliente en α + tiamidas

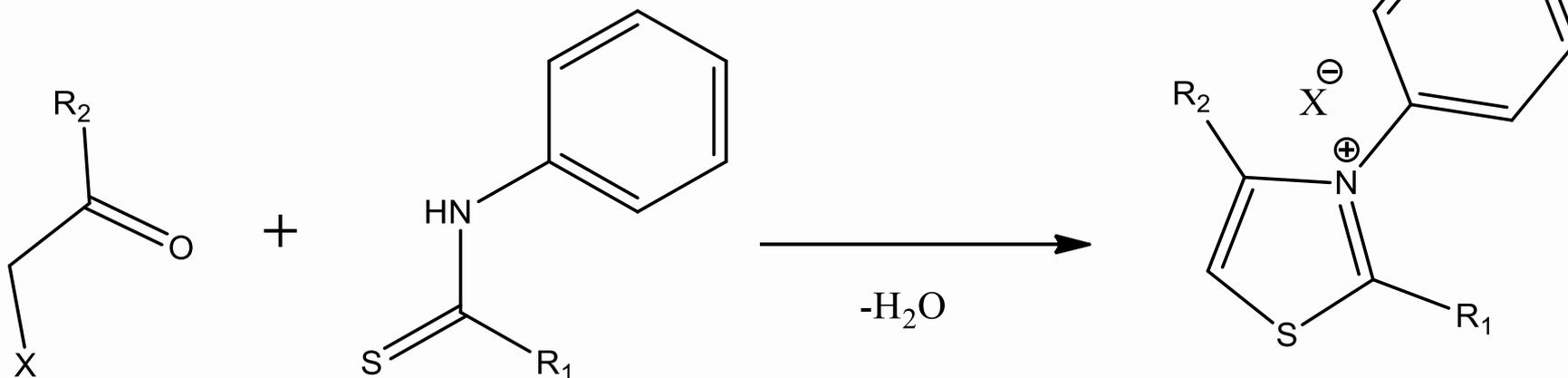


$-\text{H}_2\text{O}$
 $-\text{HX}$

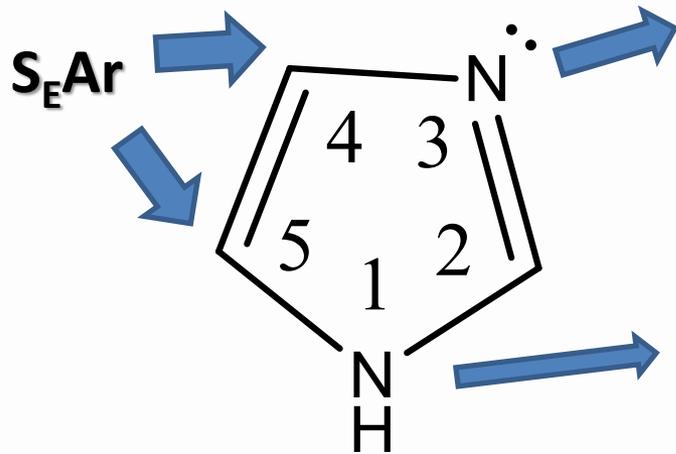
Síntesis de Hantzsch de tiazoles

La reacción con tiamidas *N*-sustituidas da lugar a sales

Dr. Miquel Gimeno



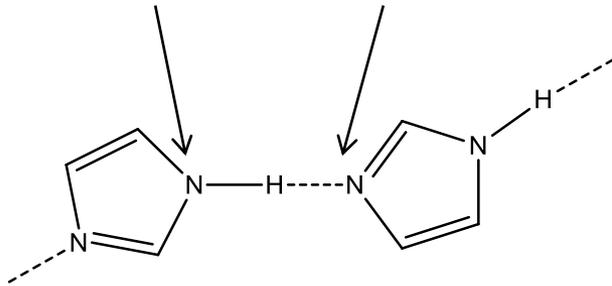
Imidazol



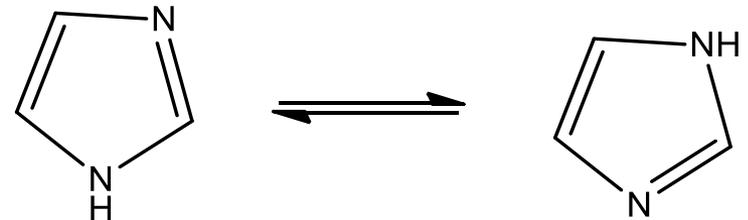
Heteroátomo tipo piridina. Los e⁻ no contribuyen a la aromaticidad. **Carácter básico.**

Heteroátomo tipo pirrol. Los 2 e⁻ contribuyen a la aromaticidad.

Forma puentes de hidrógeno.
Dualidad donador y aceptor de enlaces de hidrógeno

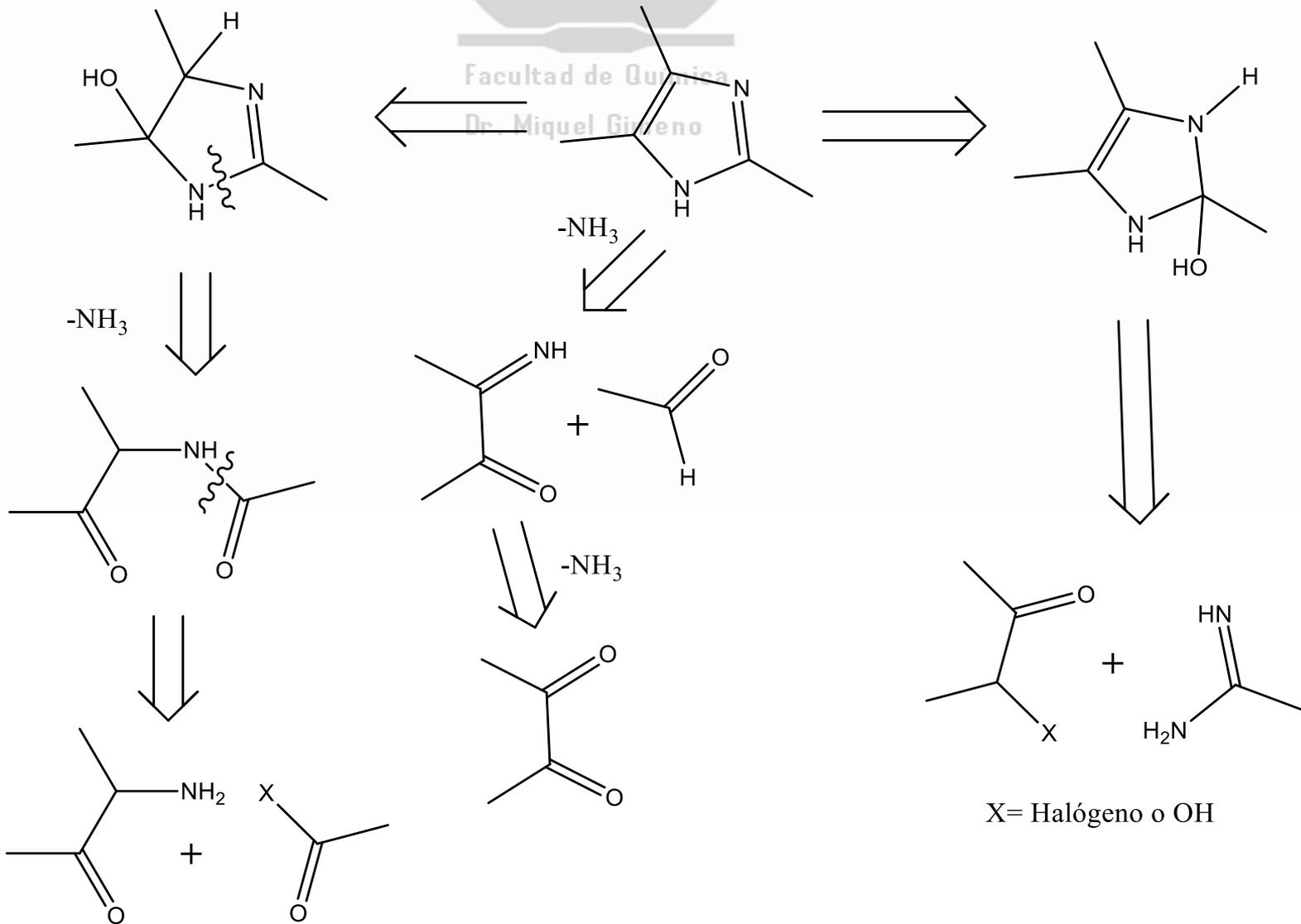


Tiene equilibrio
(Tautomerismo anular)



Síntesis de imidazoles. Ruta retrosintética

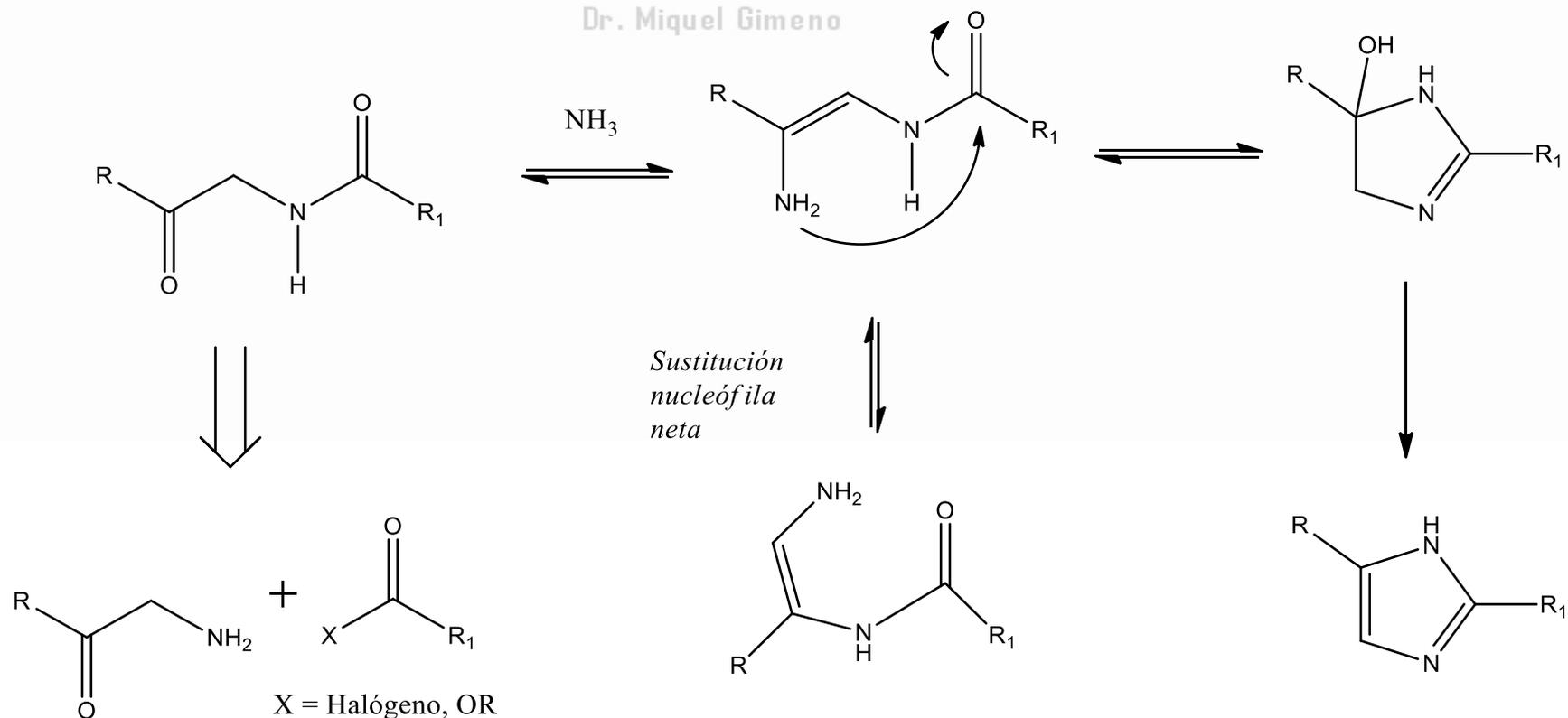
Facultad de Química
Dr. Miquel Gileno



Síntesis de Gabriel de imidazoles

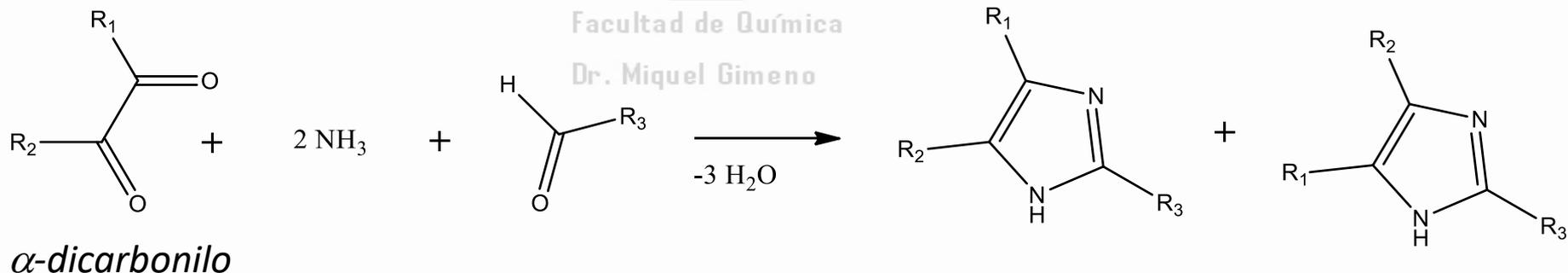
Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



Al igual que en tiazoles, la síntesis de Gabriel está algo comprometida para imidazoles por el mecanismo competitivo de sustitución nucleófila neta. Aunque $-\text{NR}$ no es tan buen grupo saliente, es decir, no es una base débil.

Síntesis de imidazoles a partir de segmentos. Ruta de la glioalmina



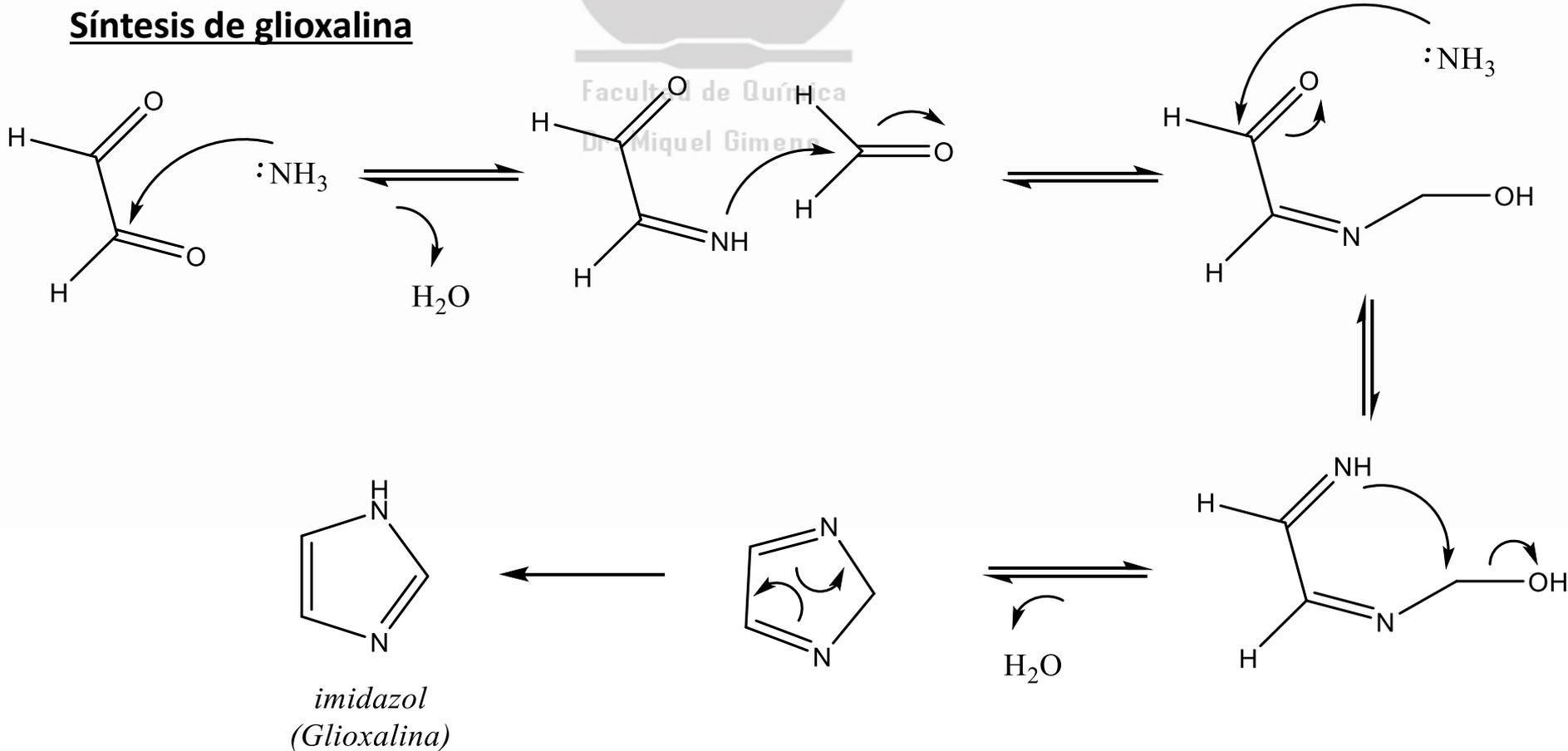
Esta ruta se demostró por primera vez usando GLIOXAL, AMONIACO y FORMALDEHÍDO y al producto se le llamó glioalmina (imidazol)

Se conoce también como ruta de Debus/Radziszewski



Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

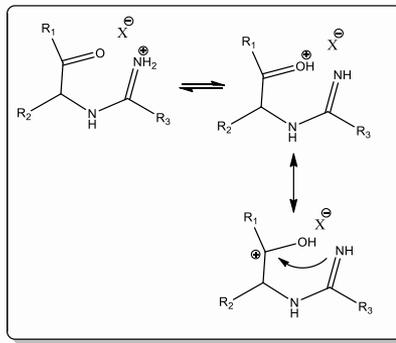
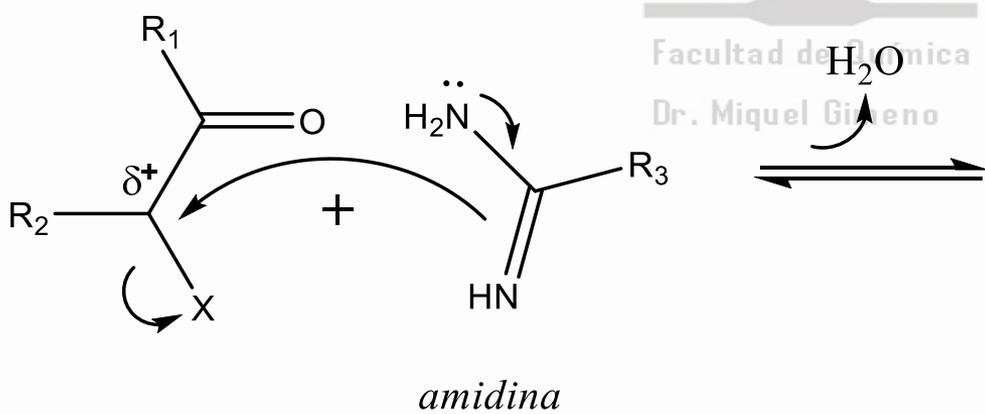
Síntesis de glioxalina



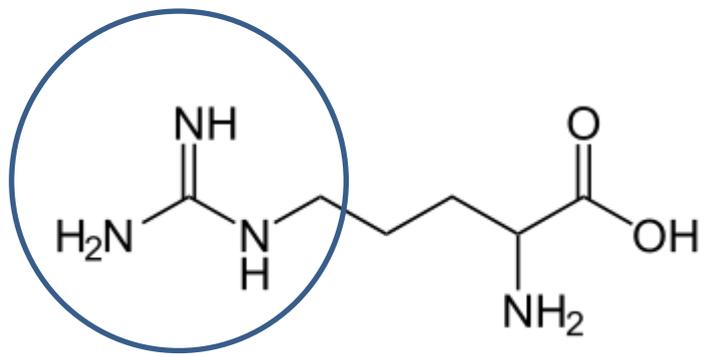
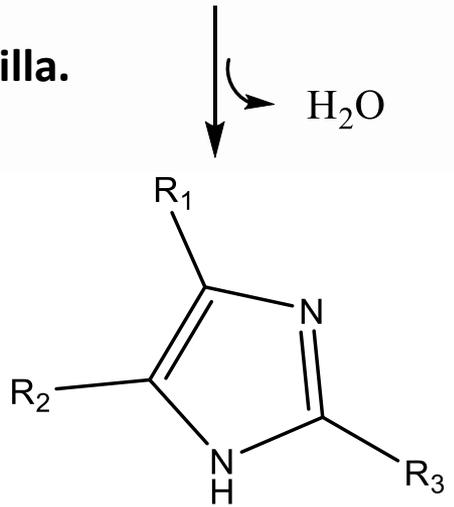
Esta ruta podría explicar la síntesis química de imidazoles al calentar alimentos a partir de **alfa-dicarbonylos, aldehídos y amoniacos o aminas**

Síntesis de imidazoles a partir de amidinas

Facultad de Química
Dr. Miquel Gileno



- La síntesis de amidinas en el laboratorio no es sencilla.
- La **arginina** podría ser un precursor amidina en alimentos debido a su grupo guanidino.



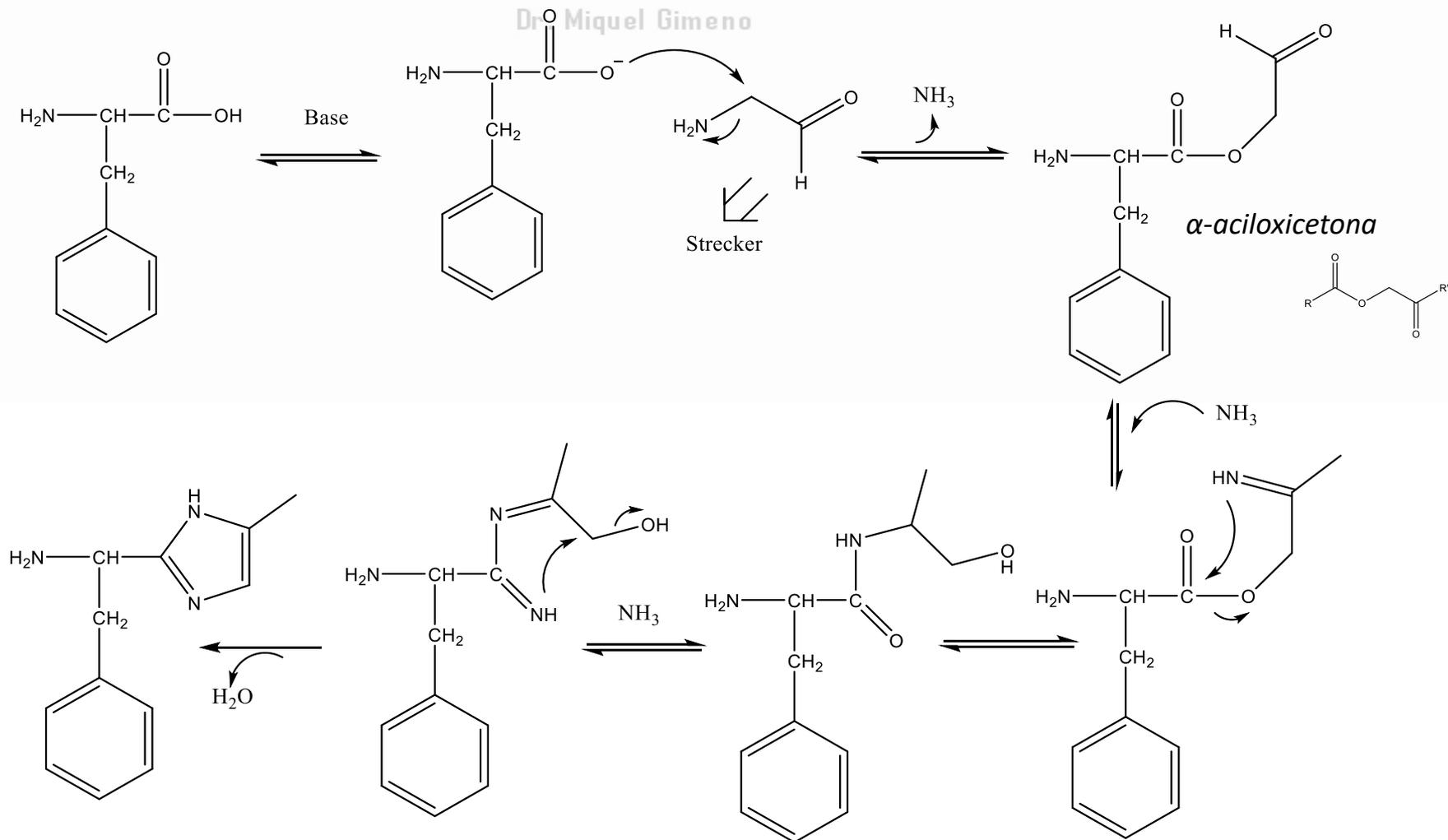
La L-arginina es un aminoácido no esencial. Importante para la actividad del sistema inmune.
La L-arginina se encuentra en la carne roja, en la carne de aves y los productos lácteos.

Síntesis de imidazoles por heterociclación de Davidson

Formación de α -aciloxicetonas y posterior adición de amoníaco a la ciclación

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno





Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

Posibles rutas hacia Tiazoles, imidazoles y oxazoles EN ALIMENTOS

Taller de revisión crítica de artículos científicos

Azúcares reductores + proteínas/aminoácidos

Ruta de Maillard

N-glicosilaminas o N-fructosilaminas

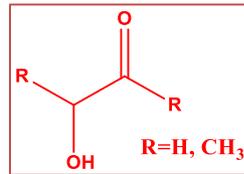
Intermedio de Amadori (aldosa)
Intermedio de Heyns (cetosa)

Alfa-dicarbonilos

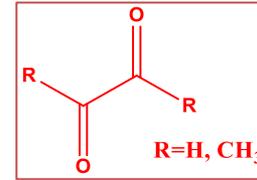
Retro-aldólisis

α -Hidroxicarbonilos

1,2-dicarbonilos (GLIOXALES)



(+ Acetaldehídos)

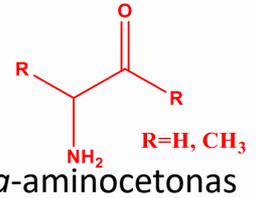


(+ Gliceroaldehídos)

aminoácidos

Degradación de Strecker y directa

Aldehídos
NH₃, NHR



CH₃SH, H₂S

Ruta sin nitrógeno
(caramelización)

Ruta desde la
Degradación
de lípidos

Dialdehídos (1,2, 1,3 1,4 y 1,5)

Gliceroles

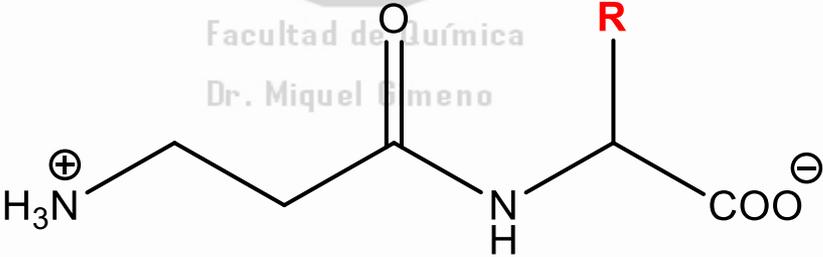
β -Cetoésteres

Química
alimentos 1

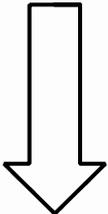
Furanos, Pirroles, Tiofenos, Azoles, Piridinas, Pirazinas

Histidina fuente natural de imidazoles: Dipéptidos

Facultad de Química
Dr. Miguel Jimeno

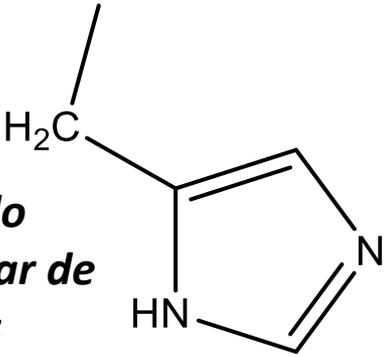


β-alanina enlazada con
L-histidina

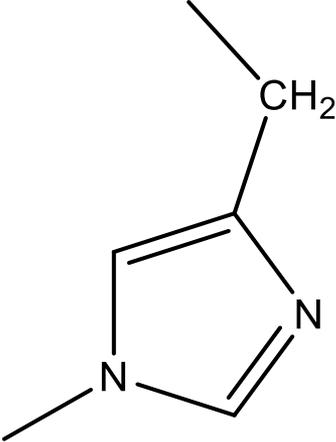


R:

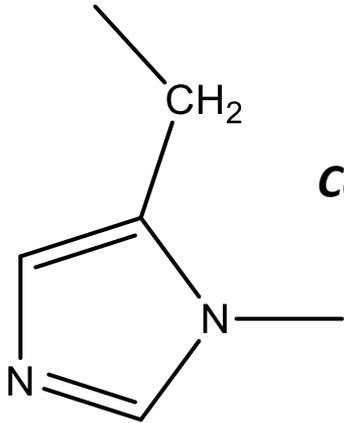
*Tejido
Muscular de
res*



Carnosina



Balenina

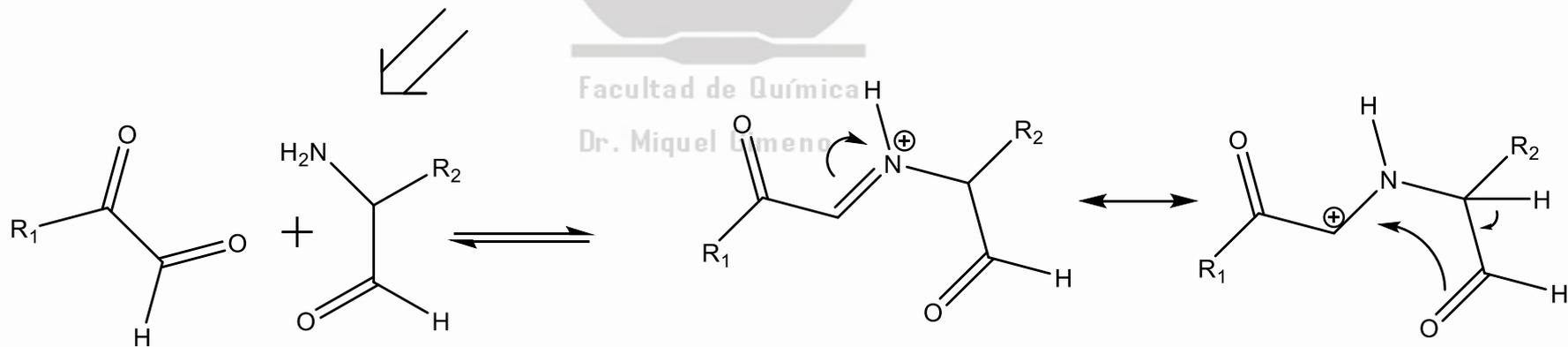


Anserina

*Carne de
pollo*

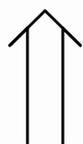
Rutas a oxazoles propuestas: Revisión crítica

α -aminocarbonilo desde Strecker

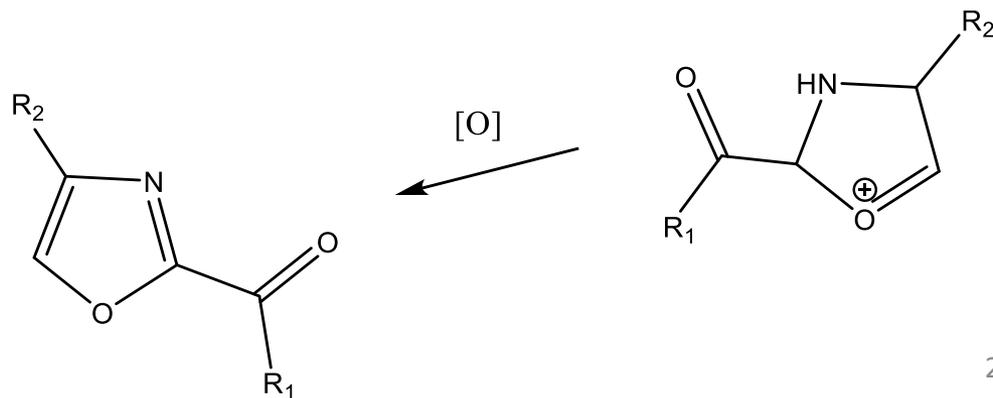


Facultad de Química

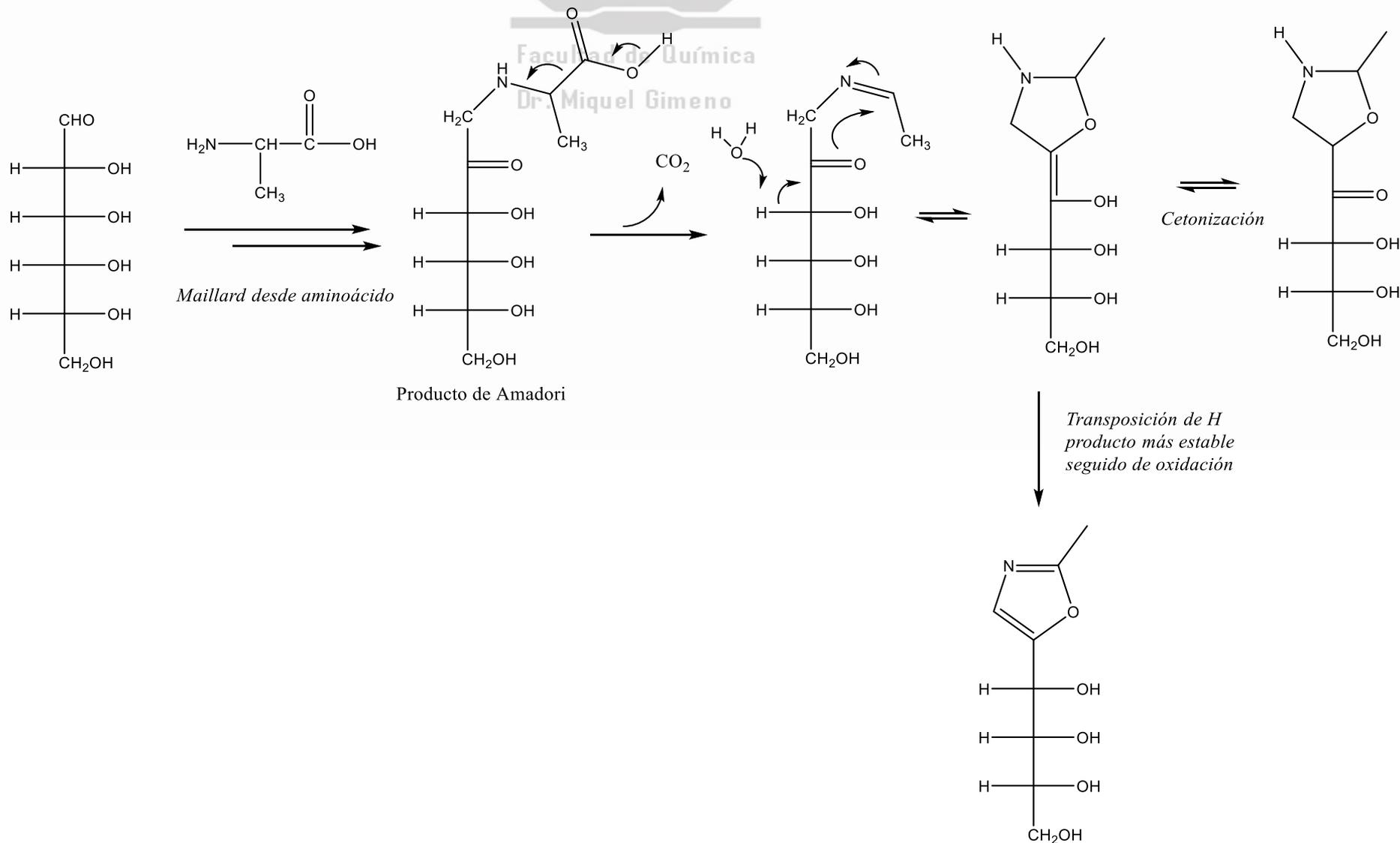
Dr. Miquel Lomençó



Reductona de reordenamiento
de Amadori o Heyns o glioxal desde retroaldólisis



Rutas a oxazoles propuestas: Maillard desde aminoácido, descarboxilación y ciclación intramolecular.



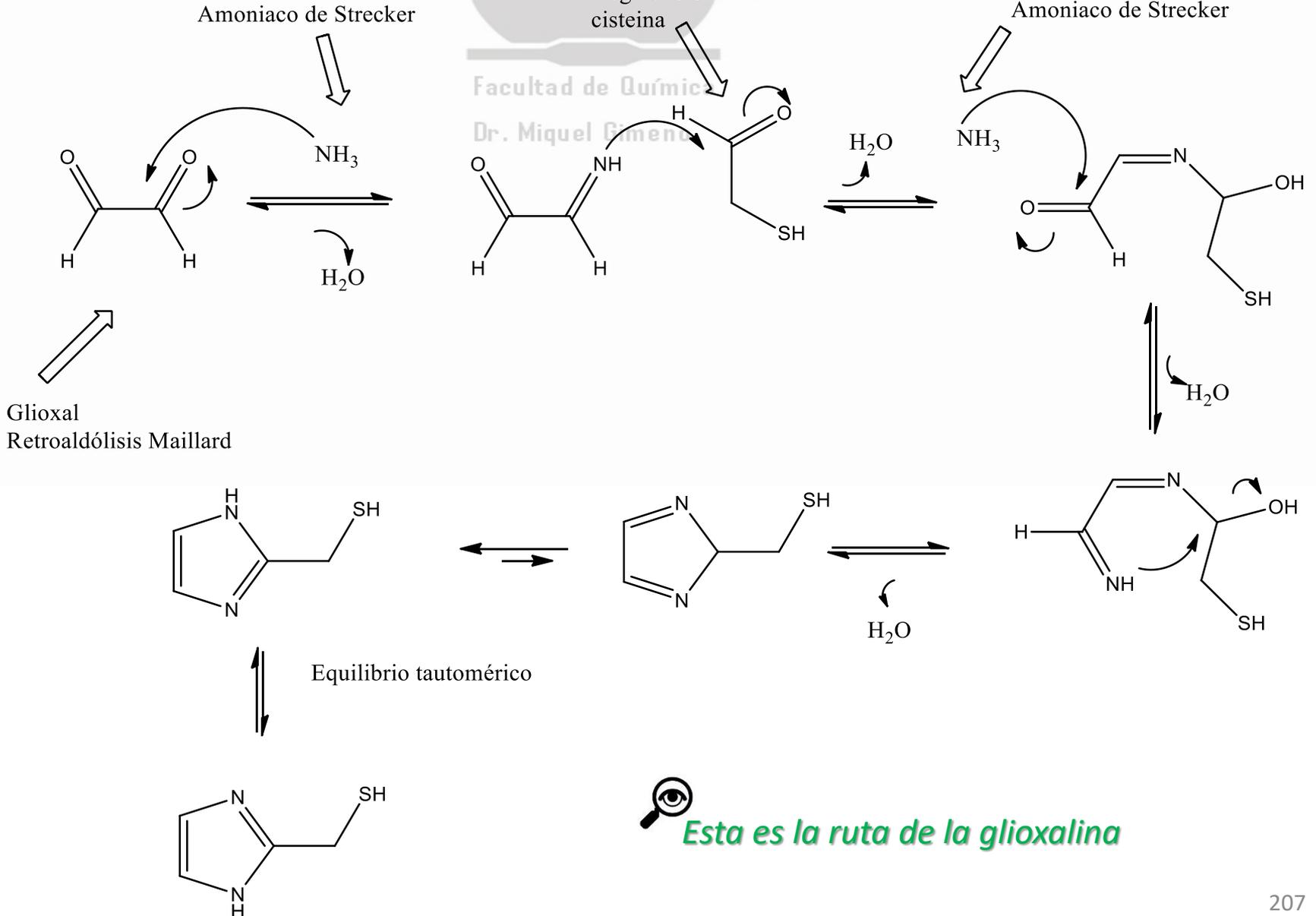
Rutas a oxazoles propuestas: revisión crítica

Degradación de Strecker desde cisteína

Amoniaco de Strecker

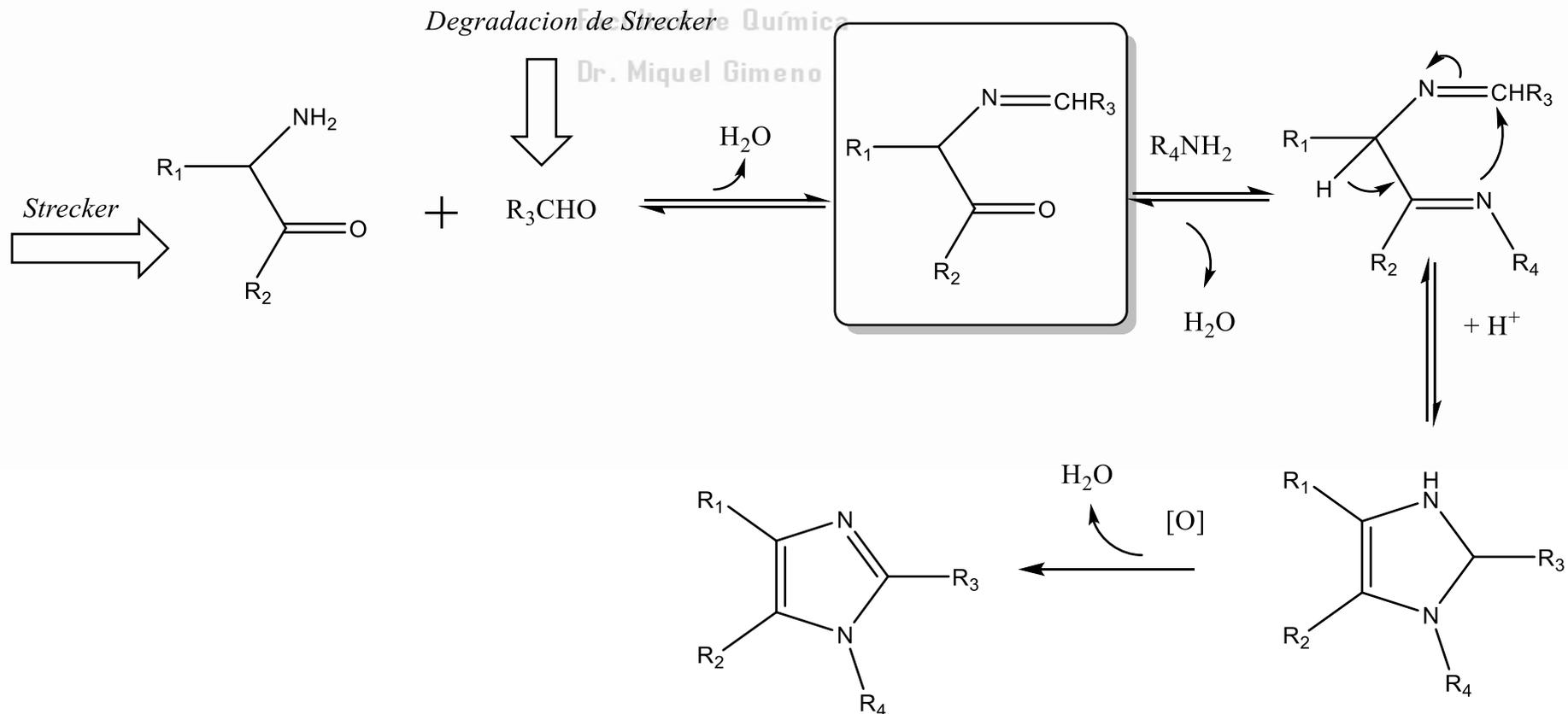
Amoniaco de Strecker

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

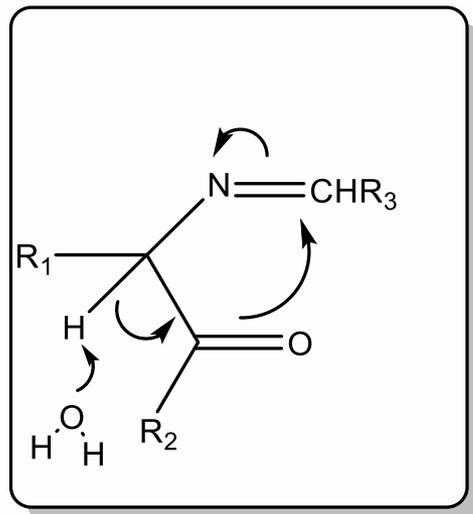


Esta es la ruta de la glioxalina

Formación de imidazoles y oxazoles

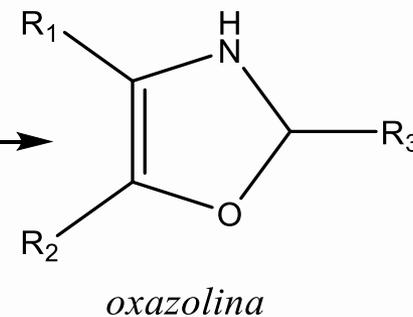
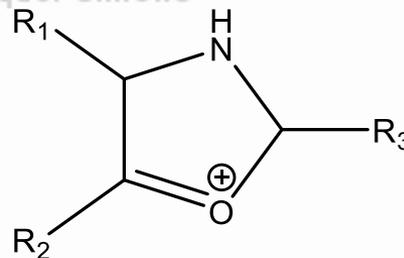


Formación de imidazoles y oxazoles

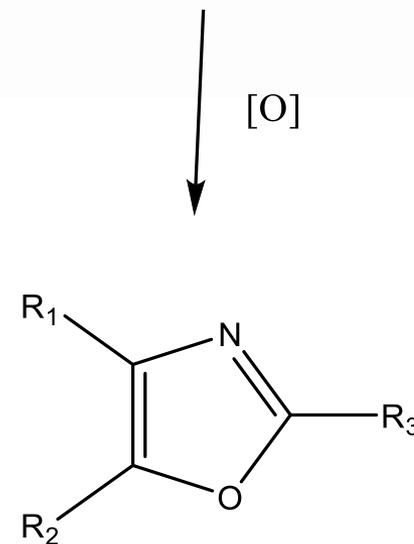


Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



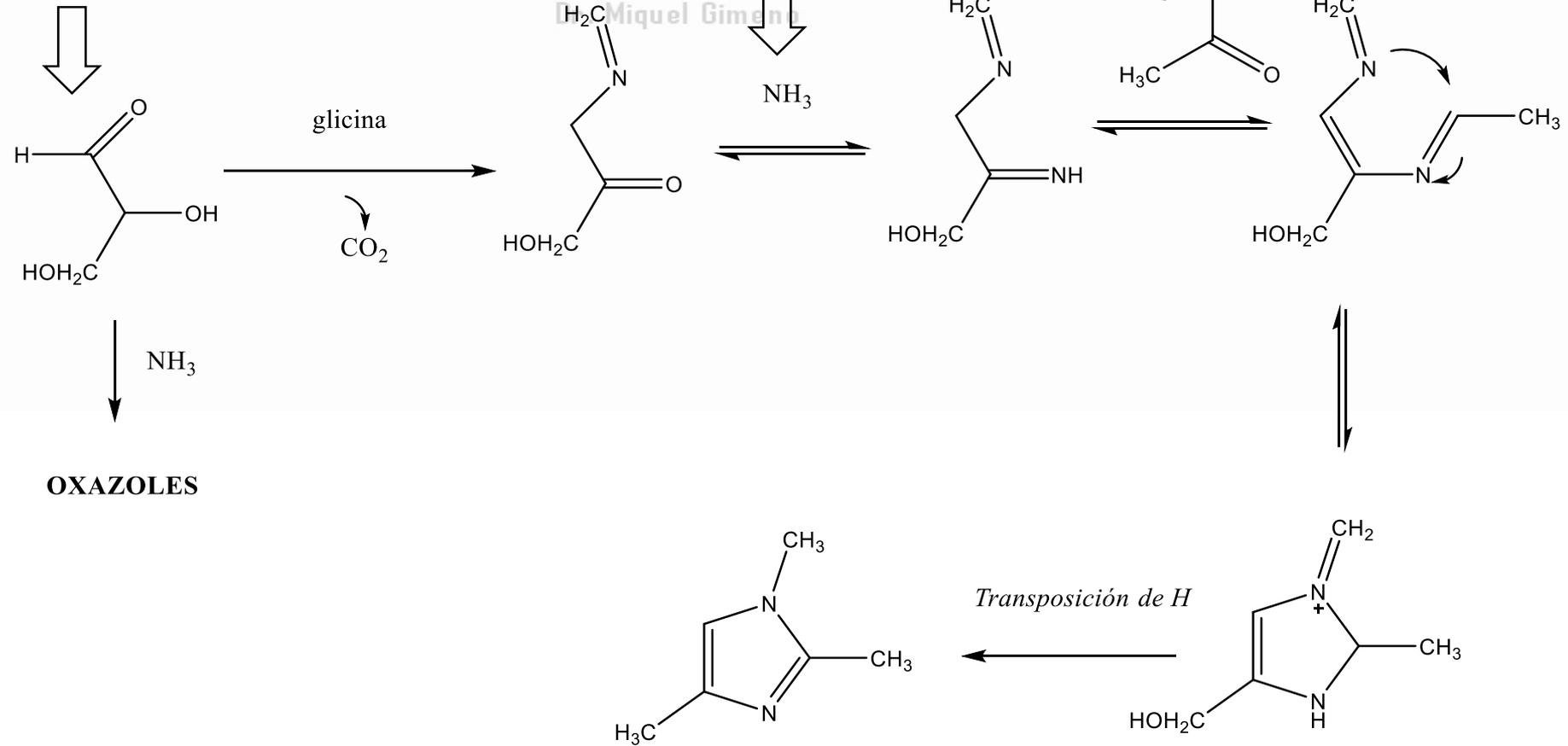
Mediante este mecanismo podríamos construir tiazoles



Ruta por ataque nucleófilo de glicina

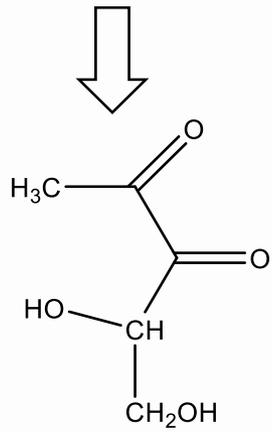
Maillard, retroaldólisis

Facultad de Química
Miquel Giménez

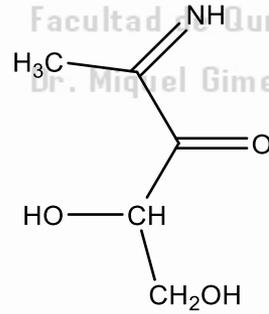
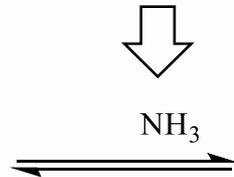


Desde dicarbonilo/NH₃/aldehído de Strecker

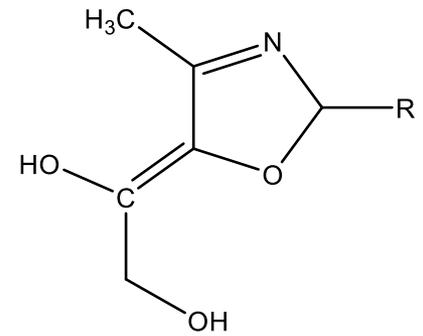
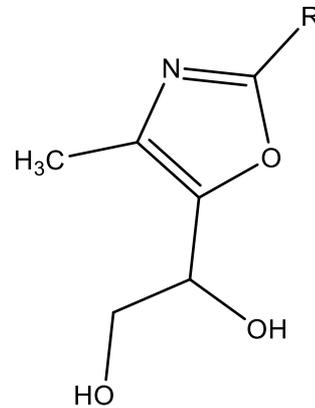
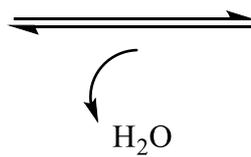
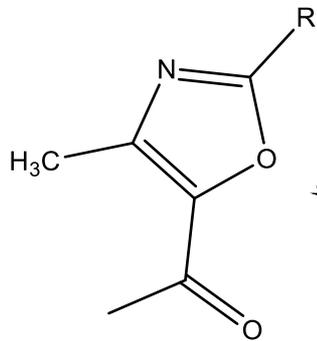
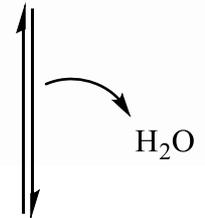
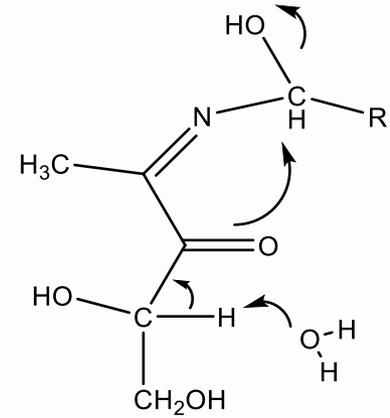
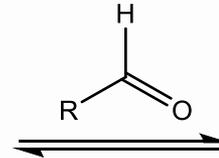
Caramelización



Strecker



aldehído Strecker



Rutas a tiazoles propuestas

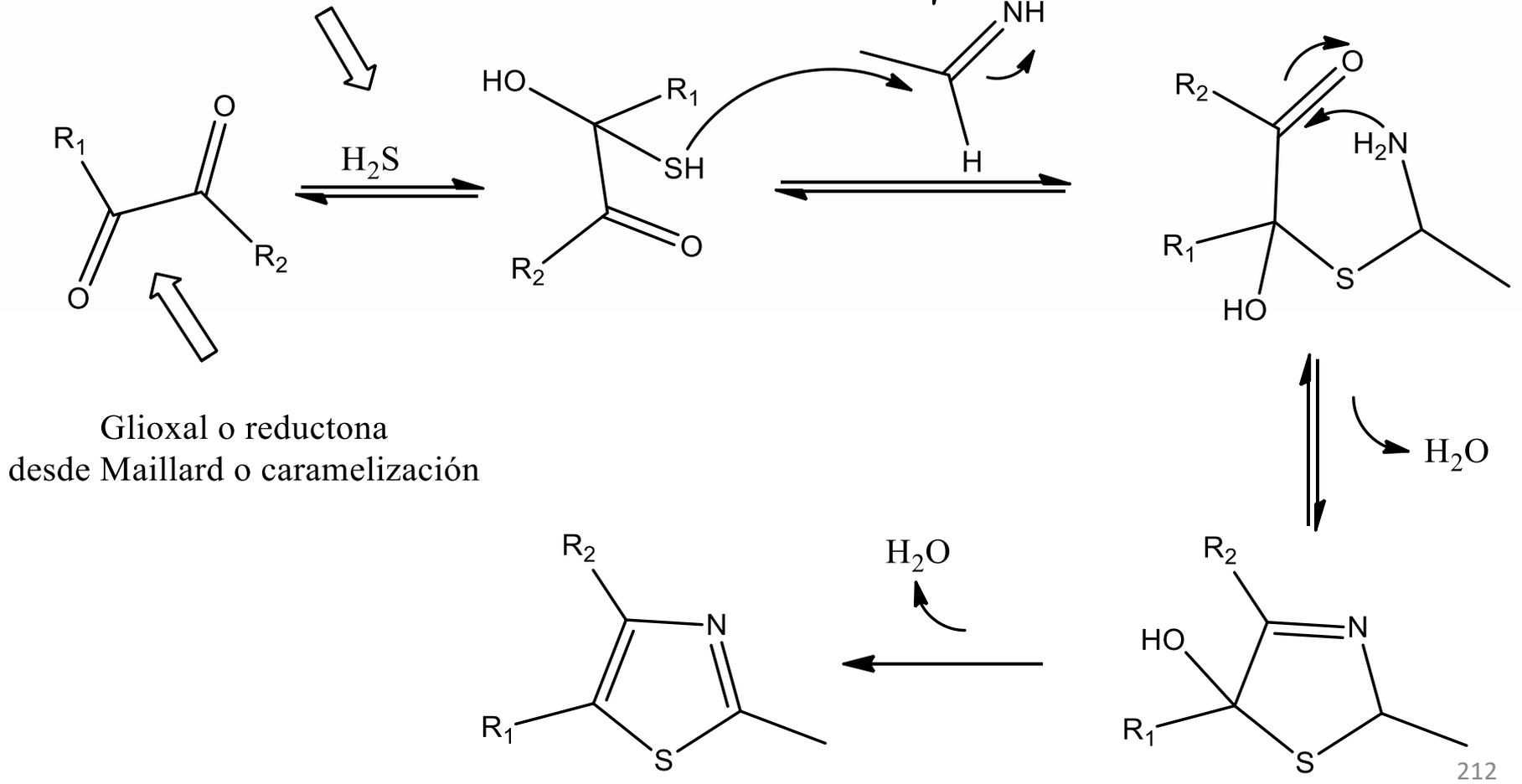
Desde ácido sulfhídrico y 1,2-dicarbonilos

Facultad de Química
Dr. Miguel Gimeno

Aldehído de Strecker desde alanina

Amoniaco de Strecker

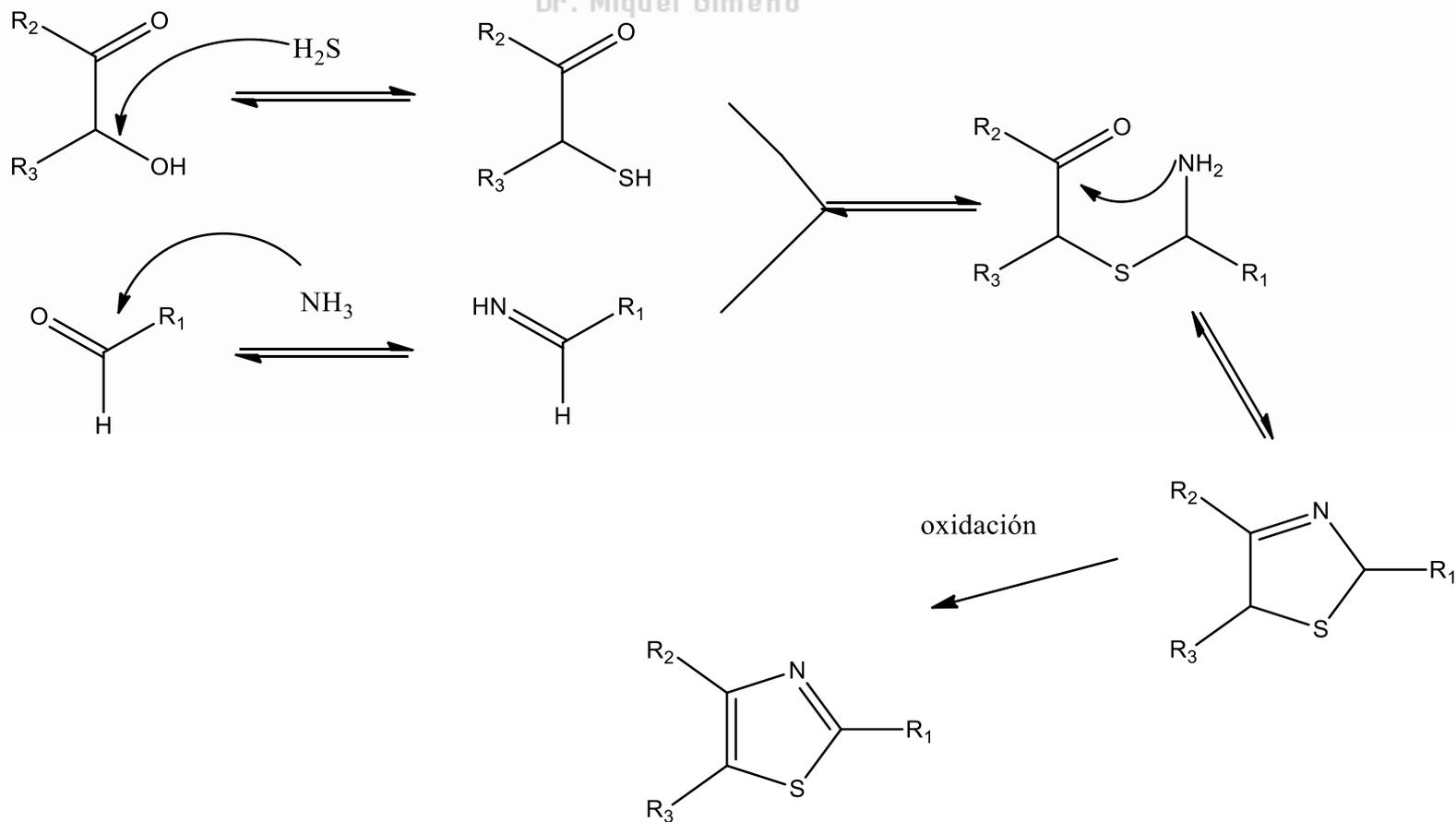
Cisteína



Rutas a alquiltiazoles desde α -hidroxicarbonilos y aldehídos, con la presencia de NH_3 y H_2S

Facultad de Química

Dr. Miguel Gimeno



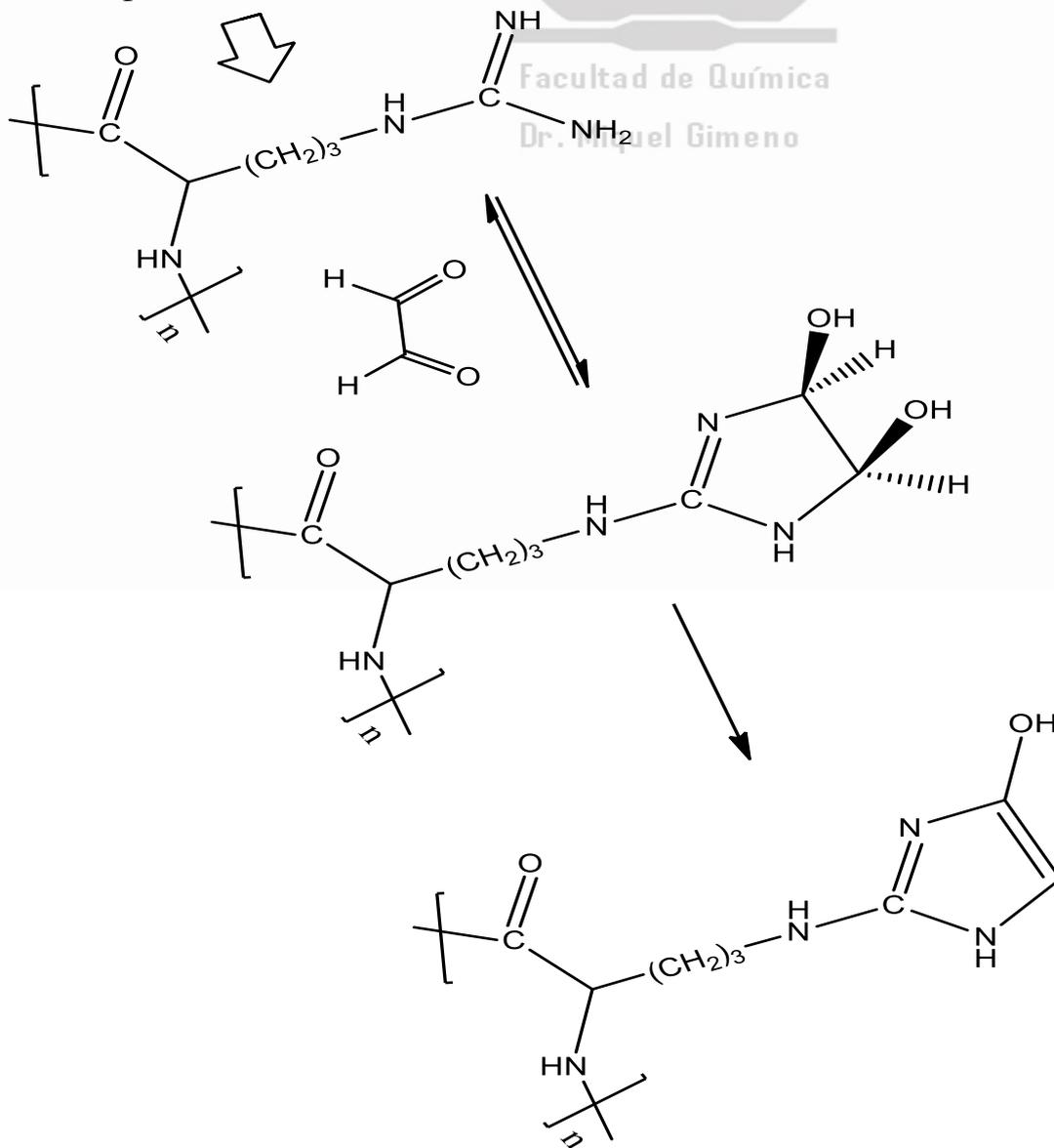


Arginina puede ser

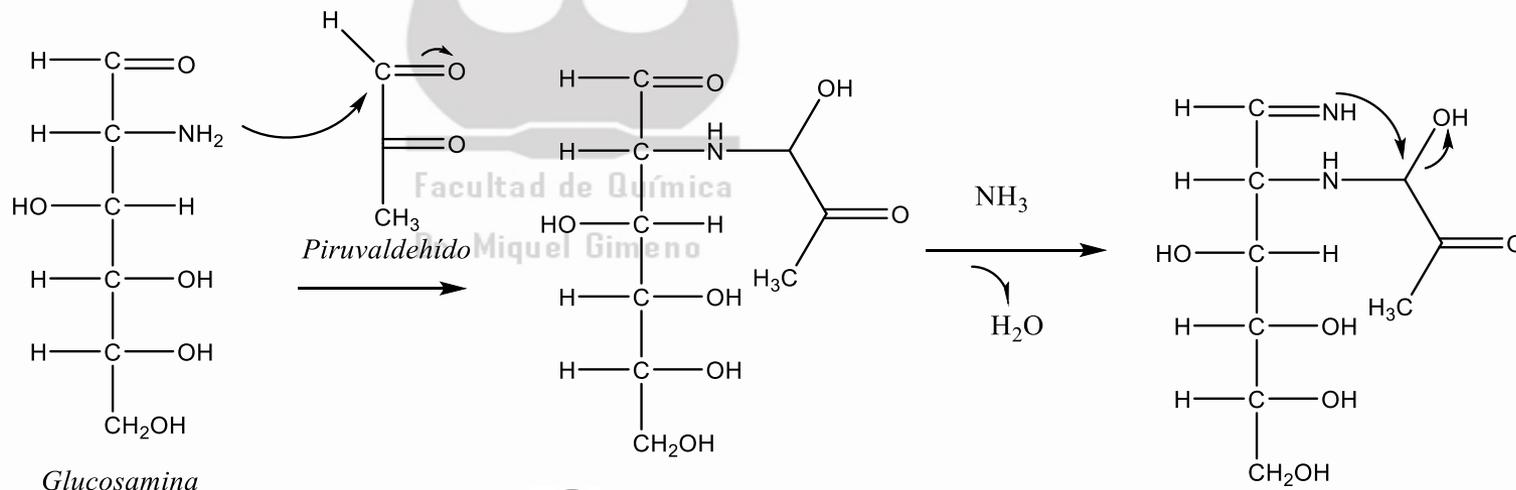
fuelle de imidazoles

Arginina o residuo de arginina de proteína/péptido

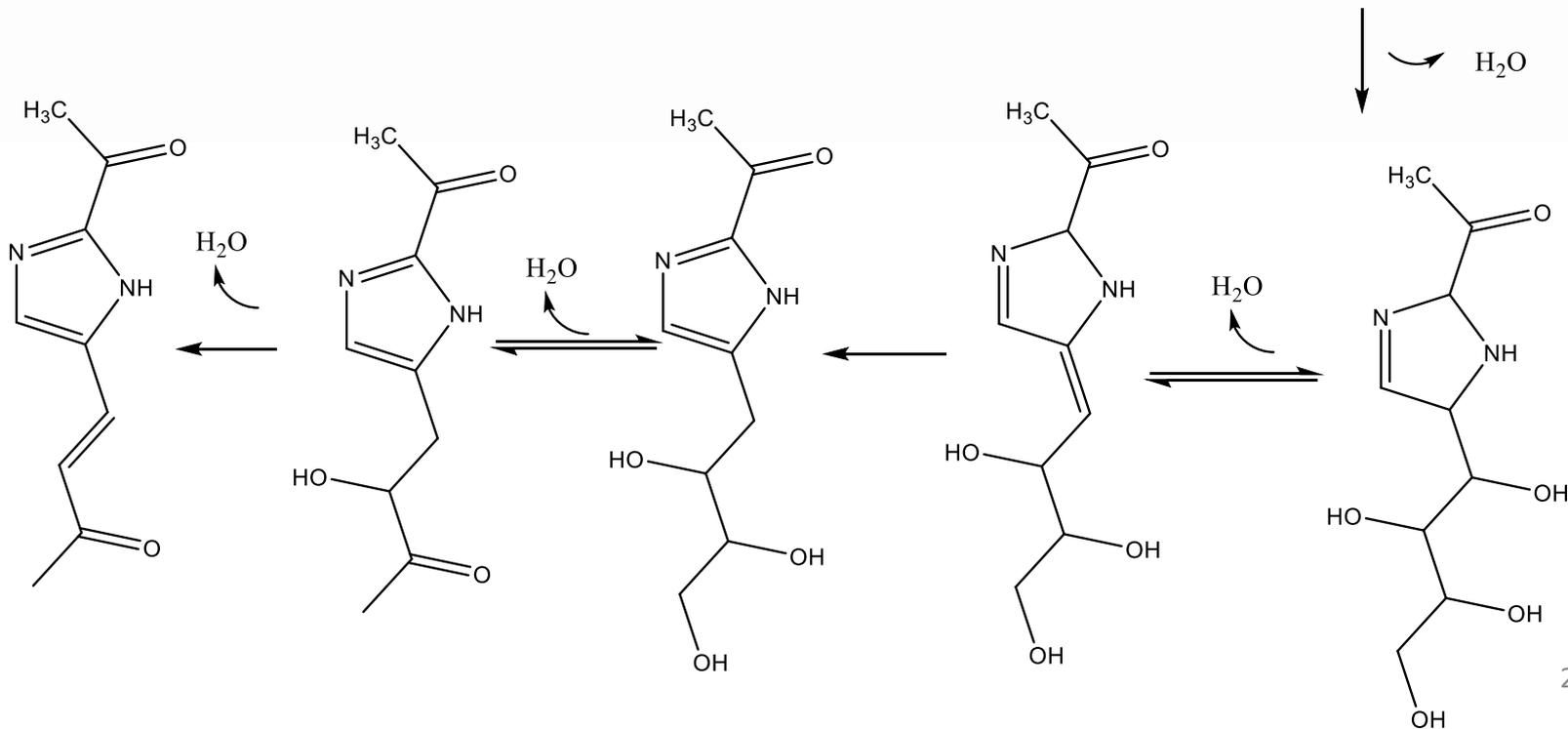
Facultad de Química
Dr. Miguel Gimeno

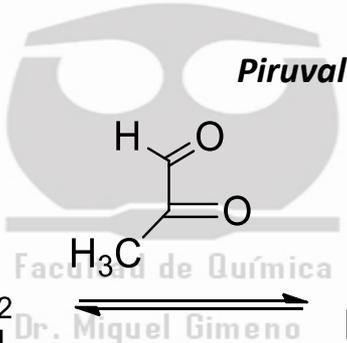


Glucosamina puede ser fuente de imidazoles



Similar a la ruta de la glioxalina





Degradación de Strecker

Pirruvaldehído

Degradación de Strecker

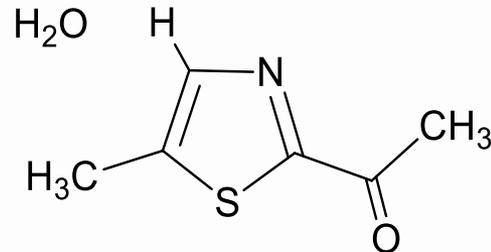
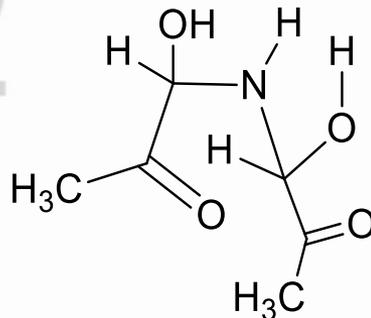
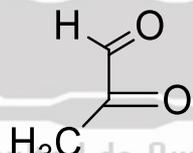
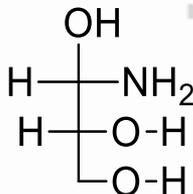
NH_3

H_2S

H_2S

H_2S

Gliceraldehído



Retroaldólisis

Degradación de Strecker

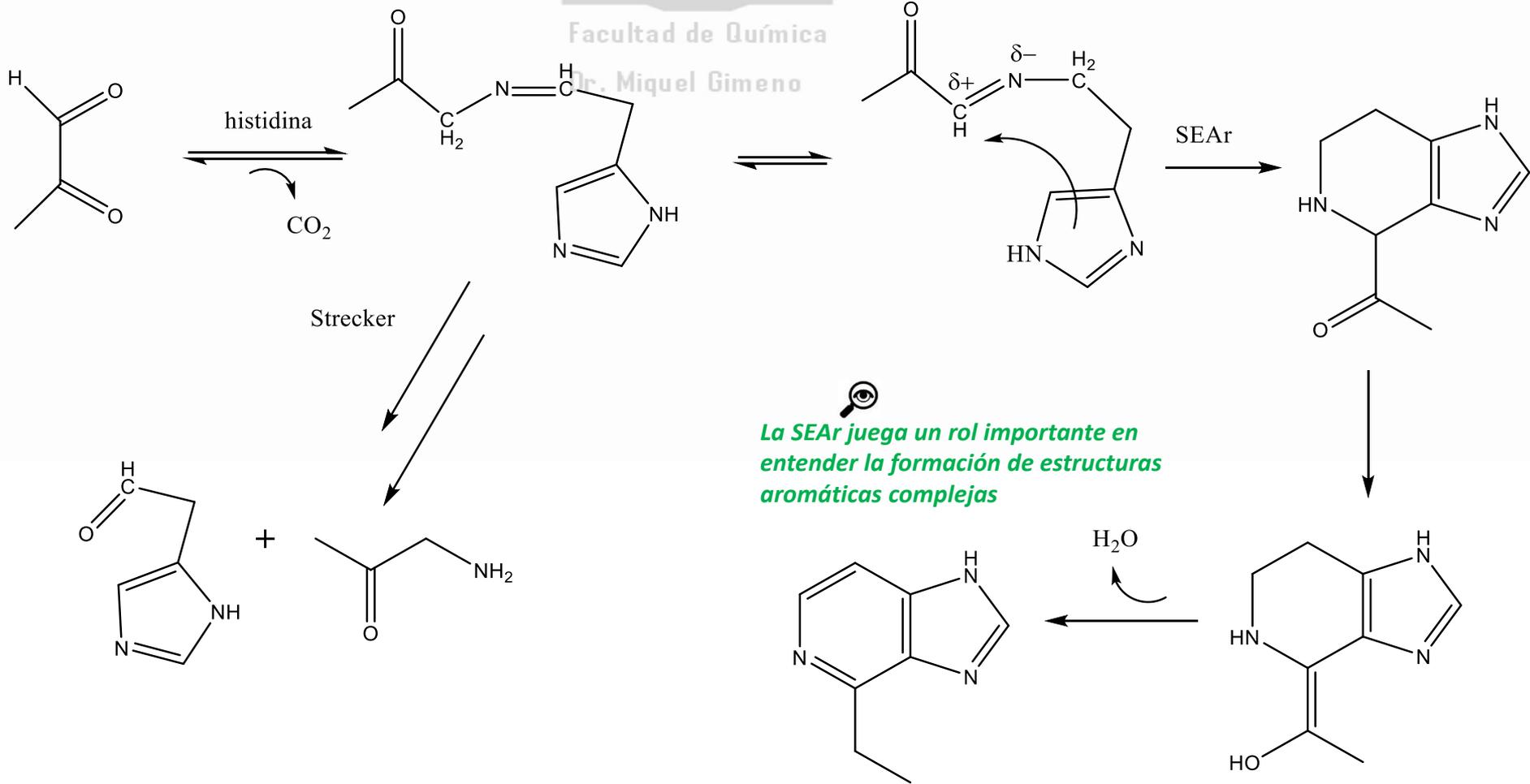


Hay muchas combinaciones posibles!, se tienen evidencias pero los sistemas reales de alimentos al calentarse son muy complejos

Los heterociclos en estructuras de anillos condensados

Facultad de Química

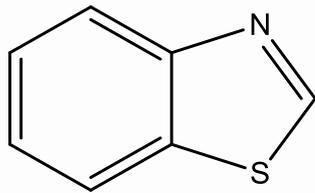
Dr. Miquel Gimeno



Ejemplos de tiazoles detectados en alimentos

Facultad de Química

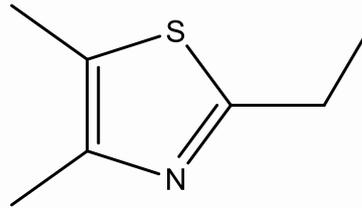
Dr. Miquel Gimeno



Benzotiazol

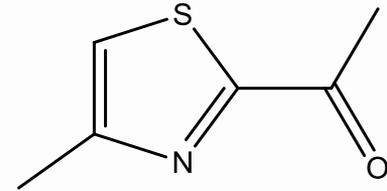
(Se detectó en concentrado

deleche esterilizada, asociado con pudrimiento, sospecha residuos de plásticos, gomas)



2-etyl-4,5-dimetiltiazol

(Café tostado, aroma a nuez, coco)

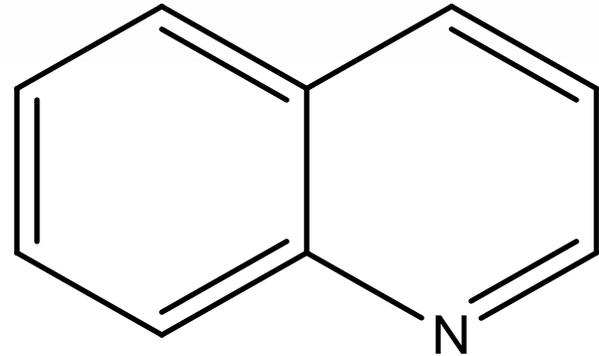
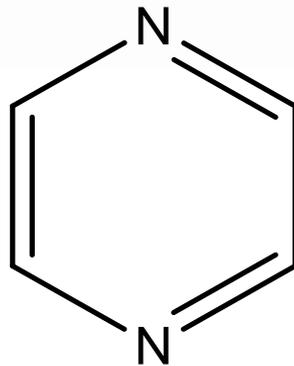
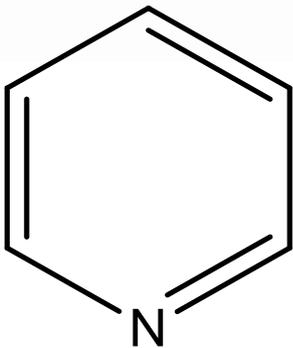


2-acetil-4-metiltiazol

(café tostado)



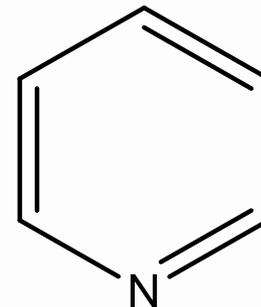
Anillos heterocíclicos de 6 miembros



Piridina

Facultad de Química

Dr. Miguel Simón



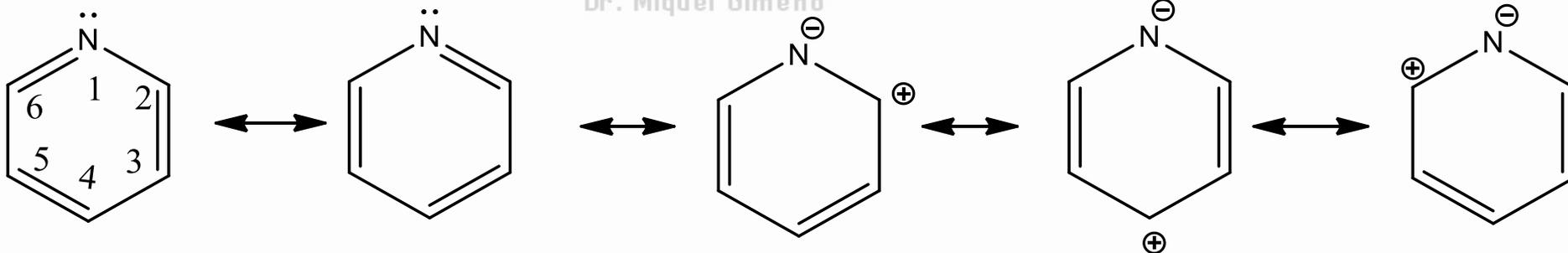
- **Piridina:** del griego (*pyros*) que significa *fuego*.
- Alta inflamabilidad.
- Fue descubierta por Thomas Anderson (1849).
- Aceite incoloro de olor desagradable al calentar huesos de animales.
- La forma pura es nociva carcinógeno y reduce la fertilidad.
- Extendida en la naturaleza en forma derivado (NAD; vitaminas B3 y B6 etc...).

Ejemplos: Belladona, nicotina, te negro, en procesamiento de alimentos Ej.: Pollo frito.

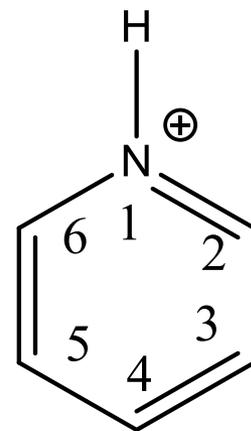
PIRIDINA

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

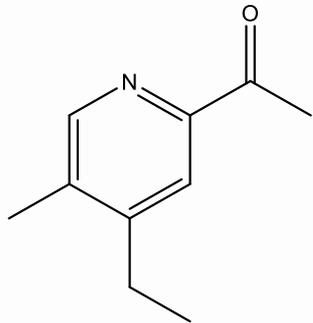


- Es una molécula plana. Estructura cercana al benceno.
- Es soluble en agua y en ácidos.
- Es π -deficiente. S_EAr poco favorecida.
- Par no enlazante no contribuye a la resonancia.
- Adición E^+ sobre el átomo de nitrógeno si es favorecida.
- Es más favorable a la S_NAr que el benceno.
- pK_a es 5.20. Protonación es posible. Ion piridinio.

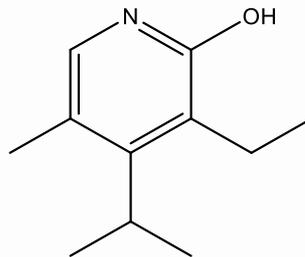


Nomenclatura

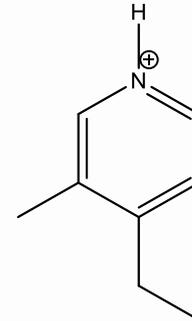
La posición 1 se asigna al heteroátomo, el resto se asignará dependiendo de los sustituyentes, pero existen muchos nombres comunes no IUPAC



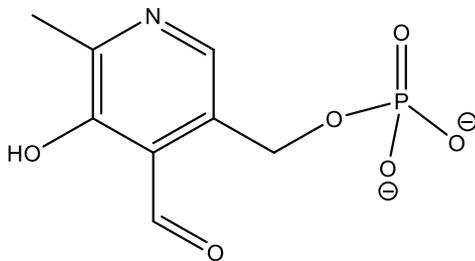
2-Acetil-4-etil-5-metilpiridina



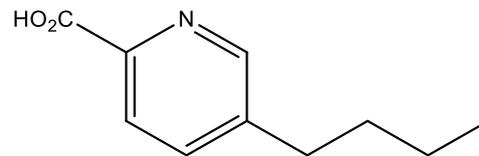
3-Etil-2-hidroxi-5-metil-4-isopropilpiridina



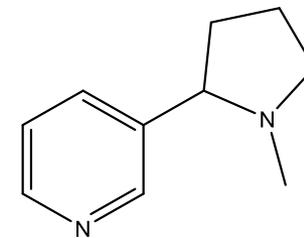
Ion 4-etil-3-metilpiridinio



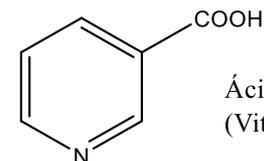
Fosfato de piridoxal
(Vitamina B6)



Ácido fusárico
(micotoxina)

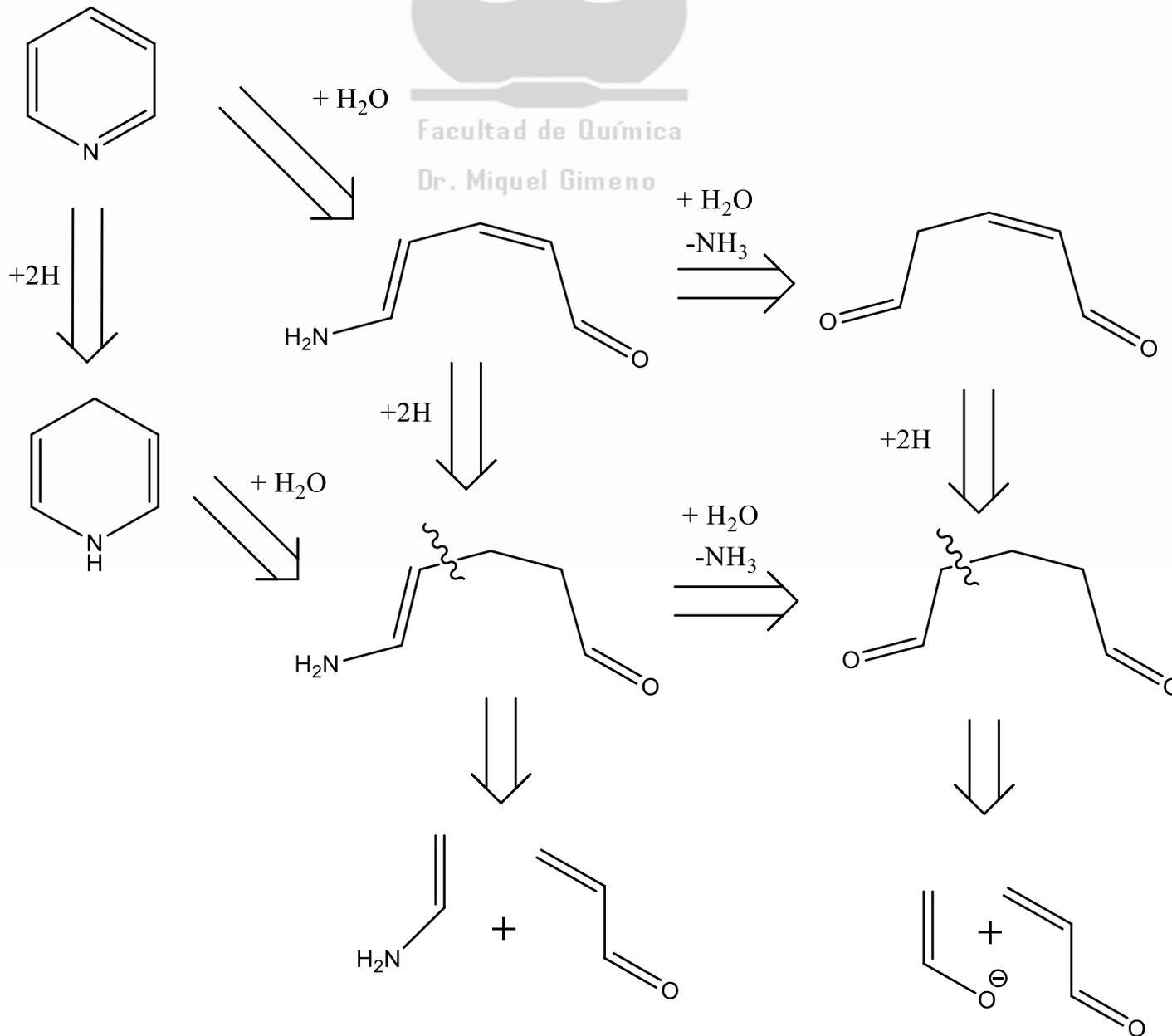


Nicotina
(compuesto natural de plantas)

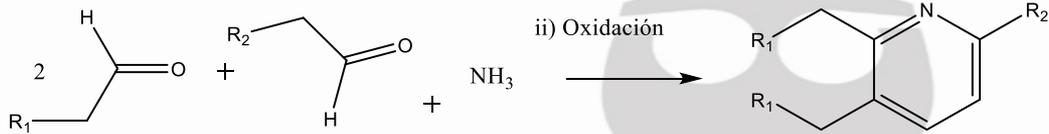


Ácido nicotínico
(Vitamina B3; niacina)

Algunas rutas de retro-síntesis de piridinas

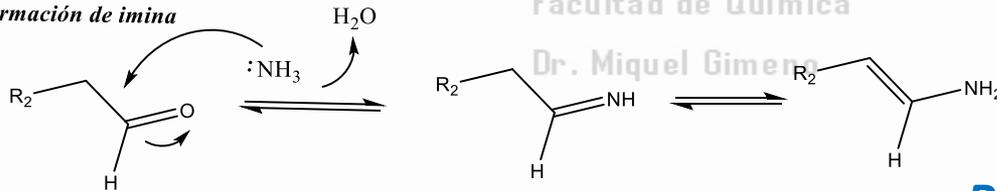


Síntesis de Chichibabin

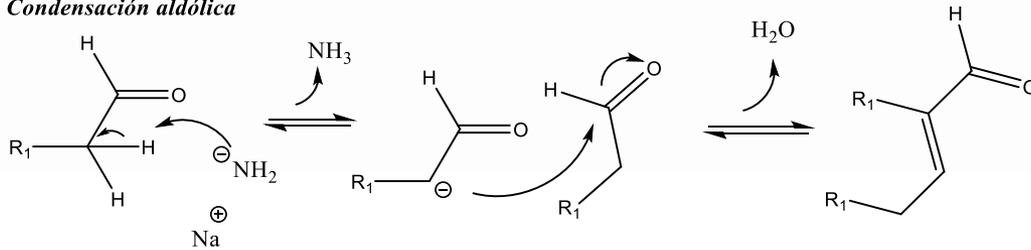


Mecanismo

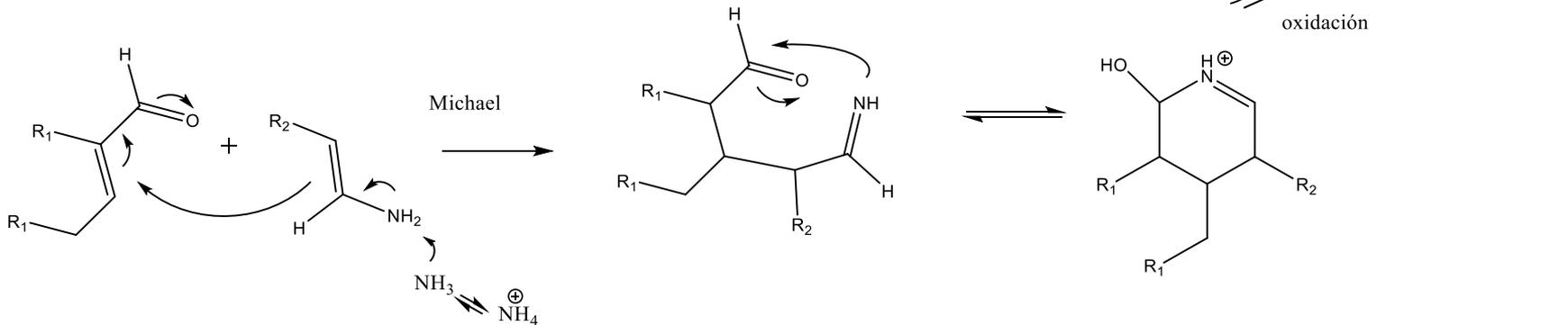
Formación de imina



Condensación aldólica



Ciclación



Primera síntesis industrial de piridina y derivados
(rendimientos bajos en general)

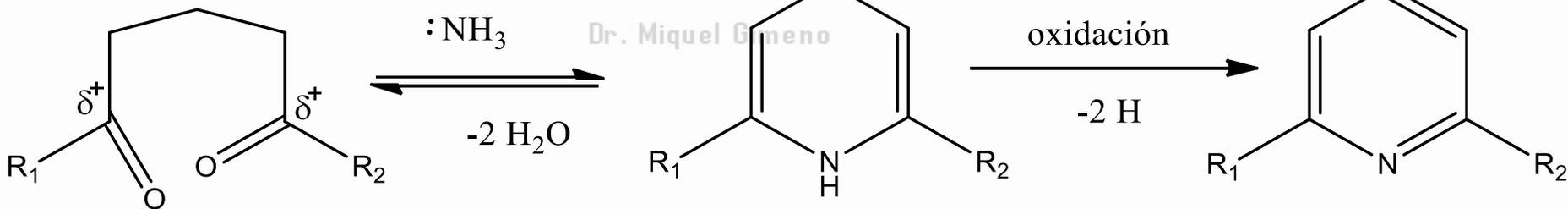
Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



Facultad de Química
Dr. Miquel Gineno

Síntesis de piridinas a partir de compuestos 1,5-dicarbonílicos



Agentes oxidantes más comunes:

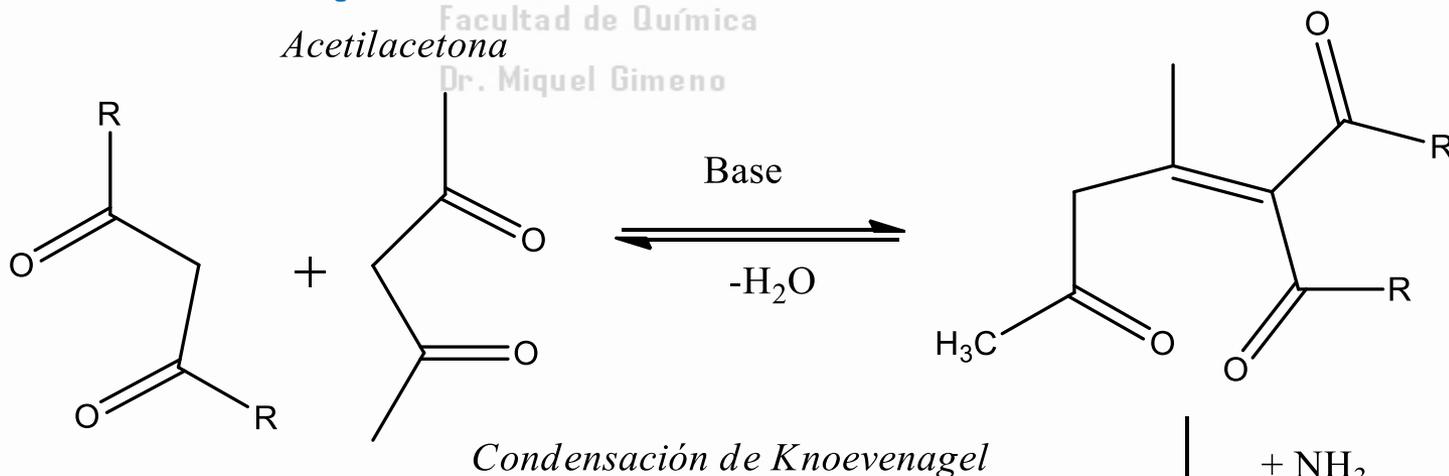


Es difícil encontrar 1,5-dicarbonilos comerciales a excepción del glutaraldehído.

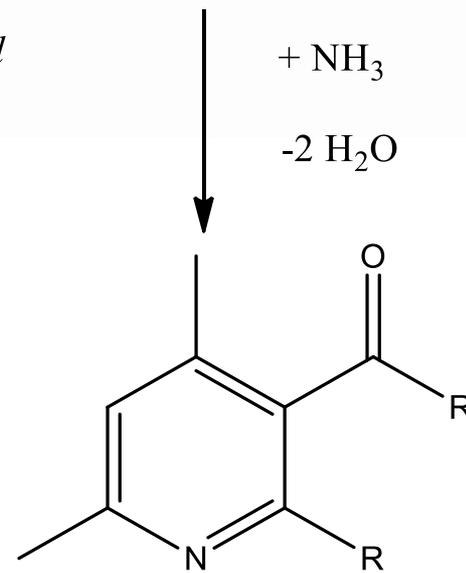
En alimentos podría ser que se forme de la oxidación lipídica.

Ciclocondensación de 1,3-dicetonas (β -dicarbonilos) en presencia de amoniaco

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Usado en la síntesis e acetil piridinas (en meta)



R = CH_3 75%

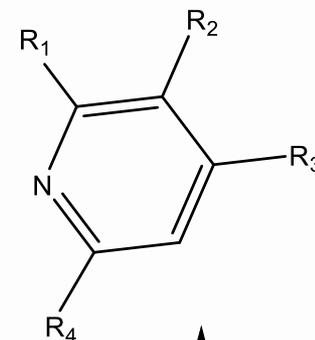
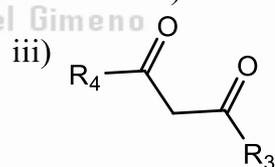
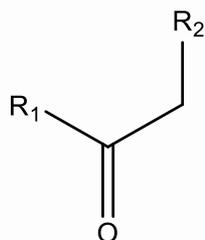


Uno de los dos reactivos podría ser un carbonilo enolizable pero los rendimientos serían peores

Otra posible ruta: Reacción entre cetona/aldehído con amoníaco y posterior condensación con 1,3-dicarbonilo

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

i) NH_3
ii) Base
iii)

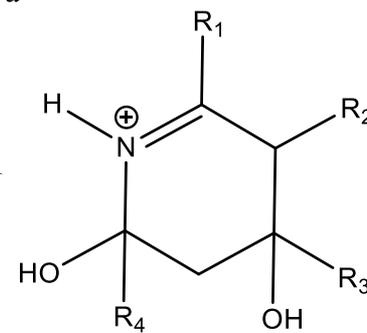
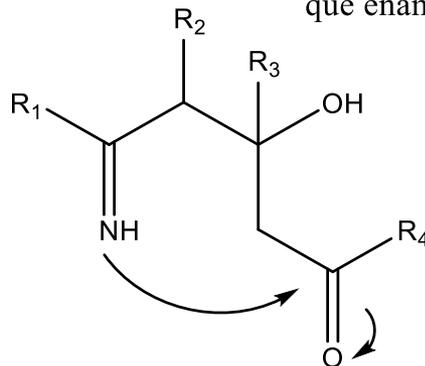
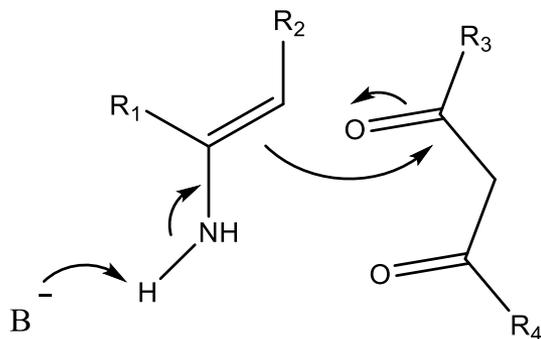


$2 \text{H}_2\text{O}$

NH_3

R_2 no puede ser carbonilo por resonancia debido a insaturación alfa-beta

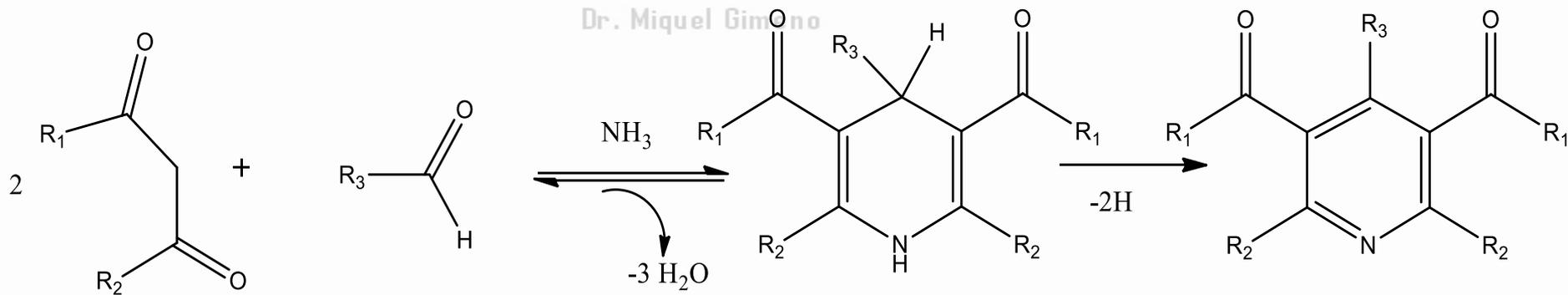
Imina es menos reactiva que enamina



Síntesis de Hantzsch

Facultad de Química

Dr. Miquel Giné



R1 = alquil, ester

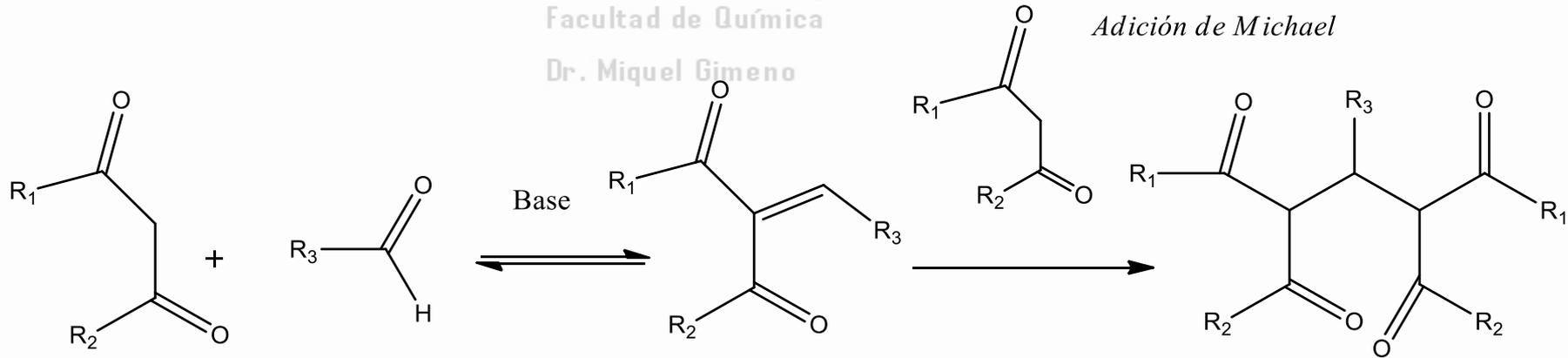
R2, R3 = alquil, aril, H

Un aldehído reacciona con dos equivalentes de 1,3-dicarbonílico en presencia de amoníaco

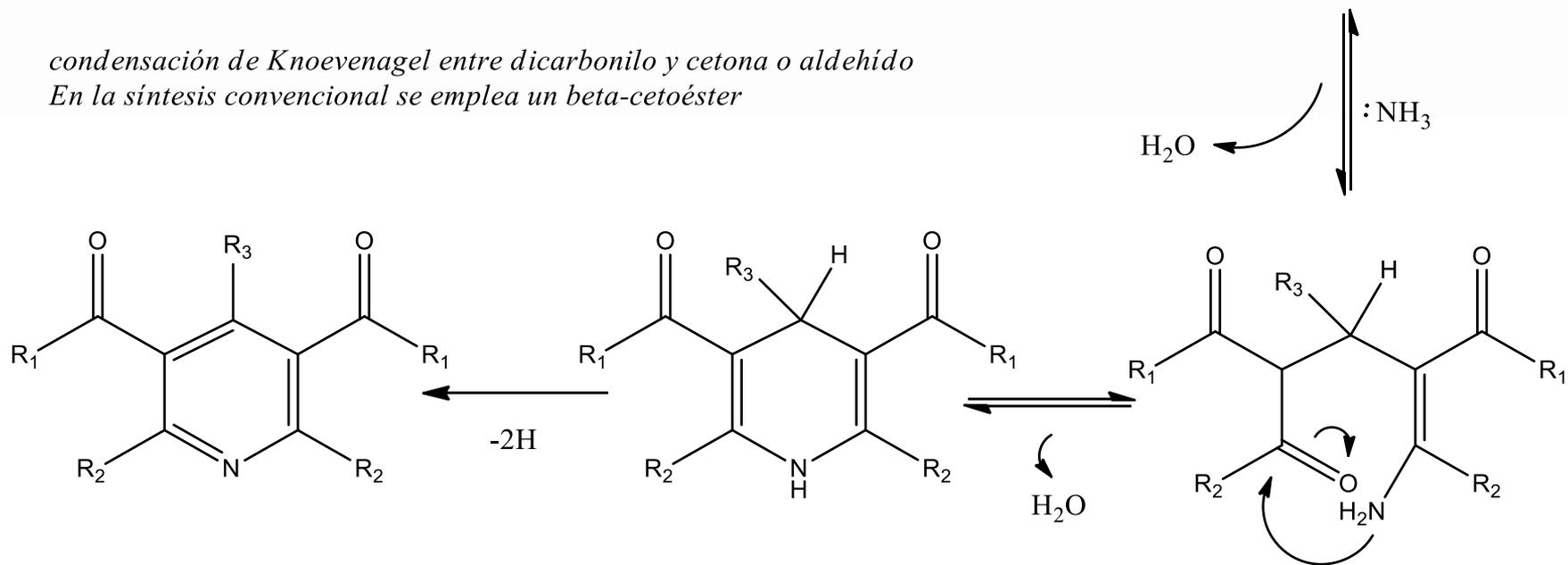
Mecanismo de Hantzsch para la síntesis de piridinas

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

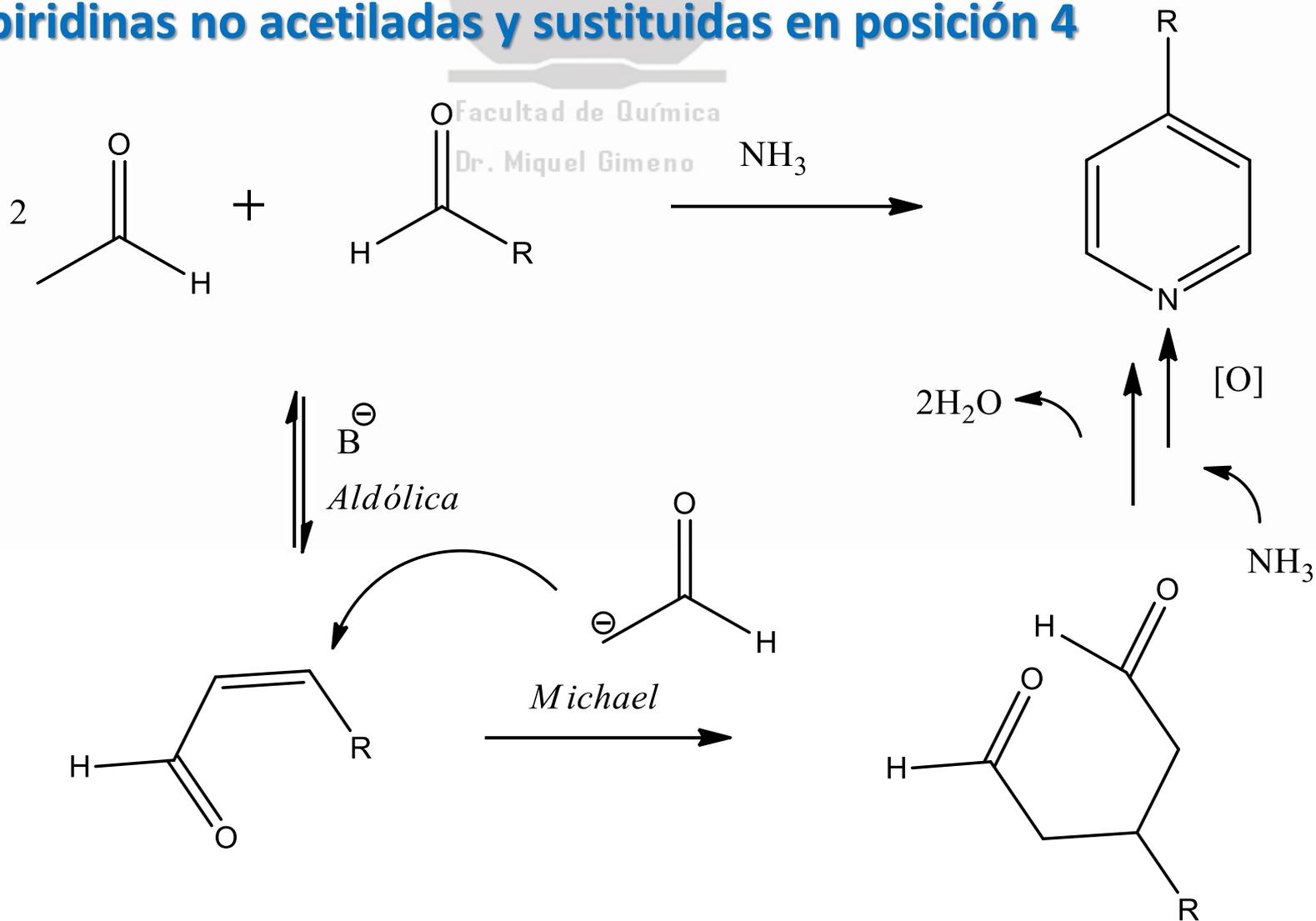


condensación de Knoevenagel entre dicarbonilo y cetona o aldehído
En la síntesis convencional se emplea un beta-cetoéster



Mecanismo de Hantzsch con acetaldehído en la síntesis de piridinas no acetiladas y sustituidas en posición 4

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



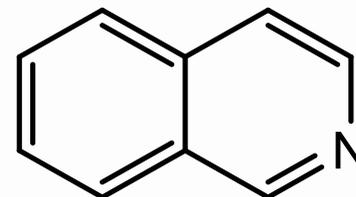
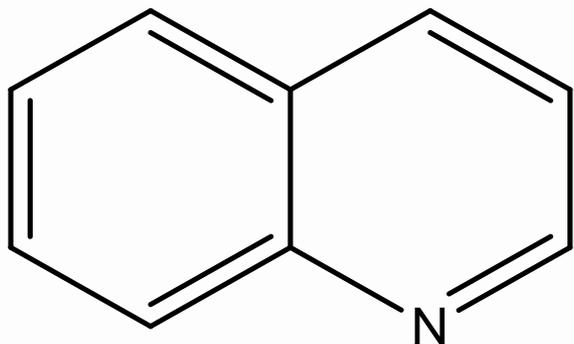
La facilidad de la reacción dependerá del grupo R. Efecto estérico en la reacción de Michael.

En alimentos podríamos pensar en la reacción de acetaldehído con formaldehído en presencia de amoníaco para producir a la piridina, reconocida como de alta toxicidad en alimentos.

QUINOLINAS

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

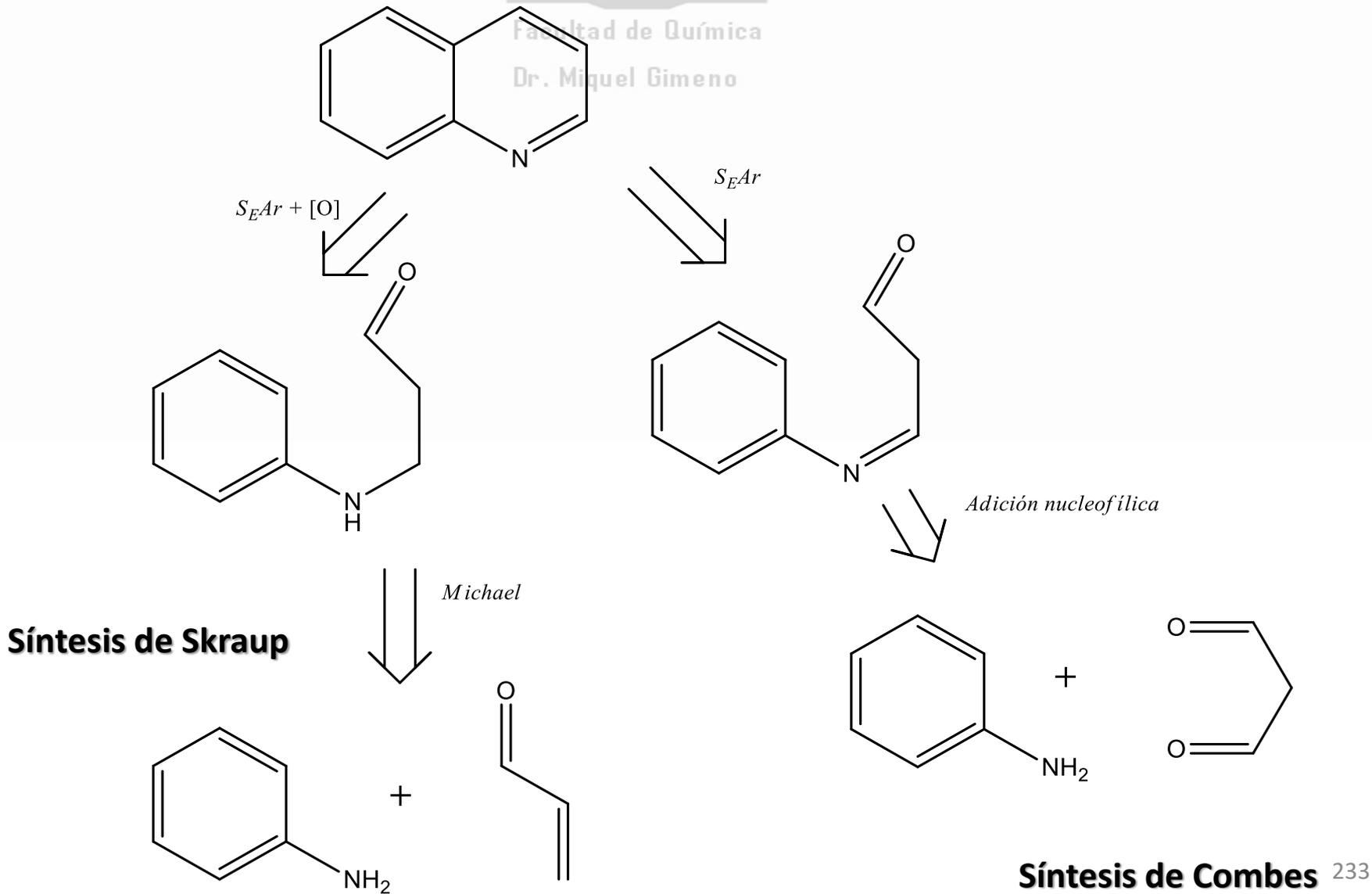


Isoquinolina

- Son aromáticos/resonancia
- La protonación/acilación tiene lugar sobre el N al igual que en el caso de piridinas
- S_EAr en anillo bencénico mayormente por ser más activado (más rico en electrones; el N tiene efecto electroatractivo desactivador del anillo piridinoide)
- S_NAr más rápida que con piridina debido a la estabilización por conjugación en los anillos fusionados de los productos de adición (Quinolina (C2 y C4); Isoquinolina (C1 y C3))

Retrosíntesis de quinolinas similar a la piridina con la inclusión del anillo bencénico en la posición adecuada

Facultad de Química
Dr. Miguel Gimeno

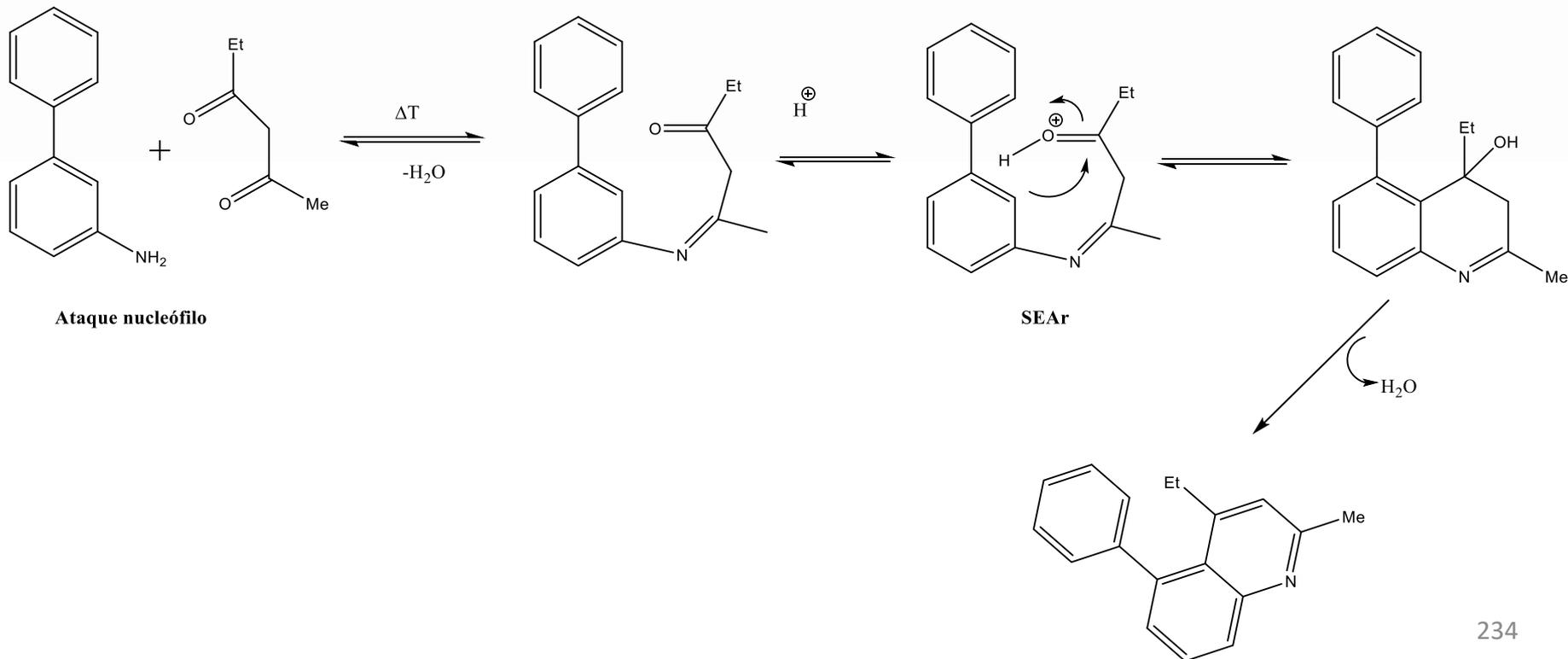
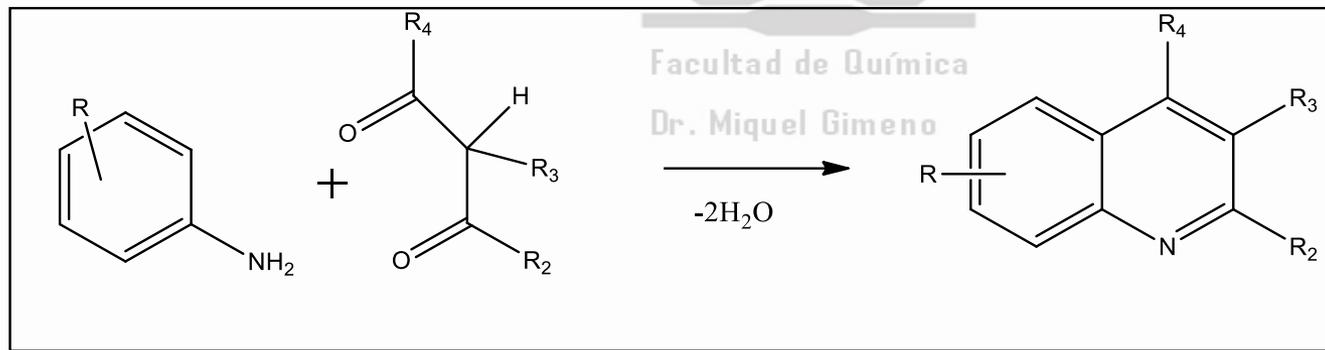


Síntesis de Combes

Reacción de arilaminas y 1,3-dicarbonílicos

Facultad de Química

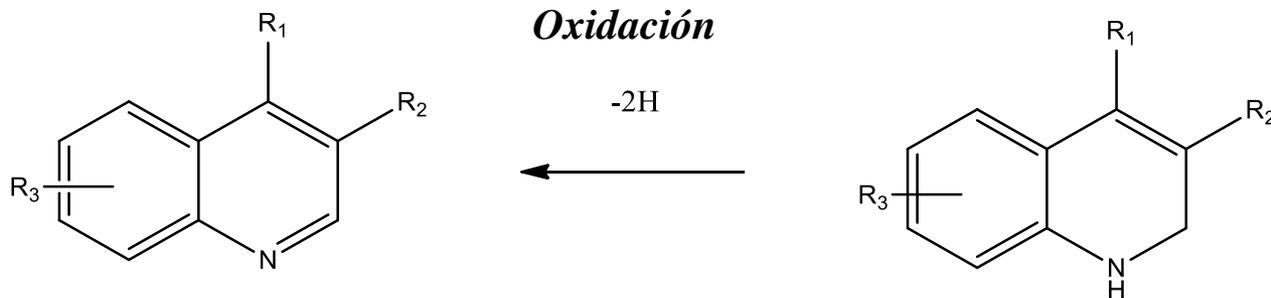
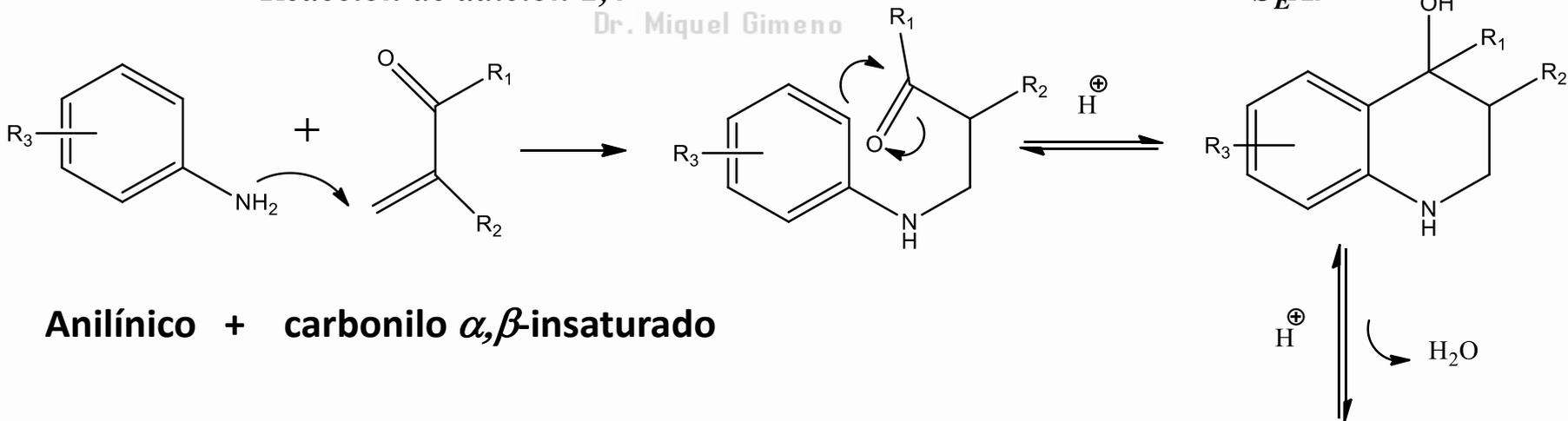
Dr. Miquel Gimeno



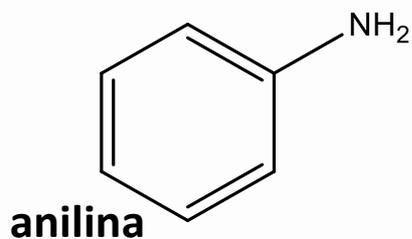
Síntesis de Skraup y Doebner-Miller

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

Reacción de adición 1,4

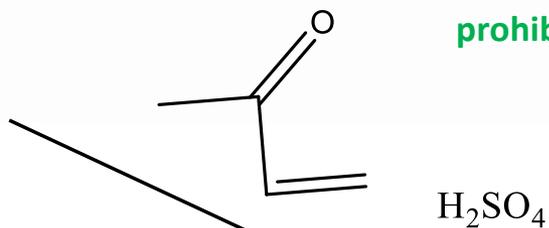


Síntesis de Skraup



La anilina es muy tóxica y puede estar en alimentos contaminados pero no hay evidencias que se forme al calentar alimentos.

Se usaba para hacer aditivos colorantes, ahora estos están prohibidos.



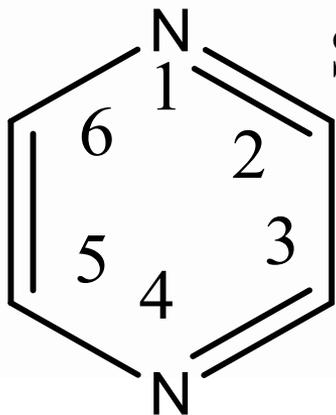
Ruta muy práctica para la síntesis de quinolinas sustituidas

PIRAZINAS

Dr. Miquel Gimeno

Heteroátomos tipo-piridina

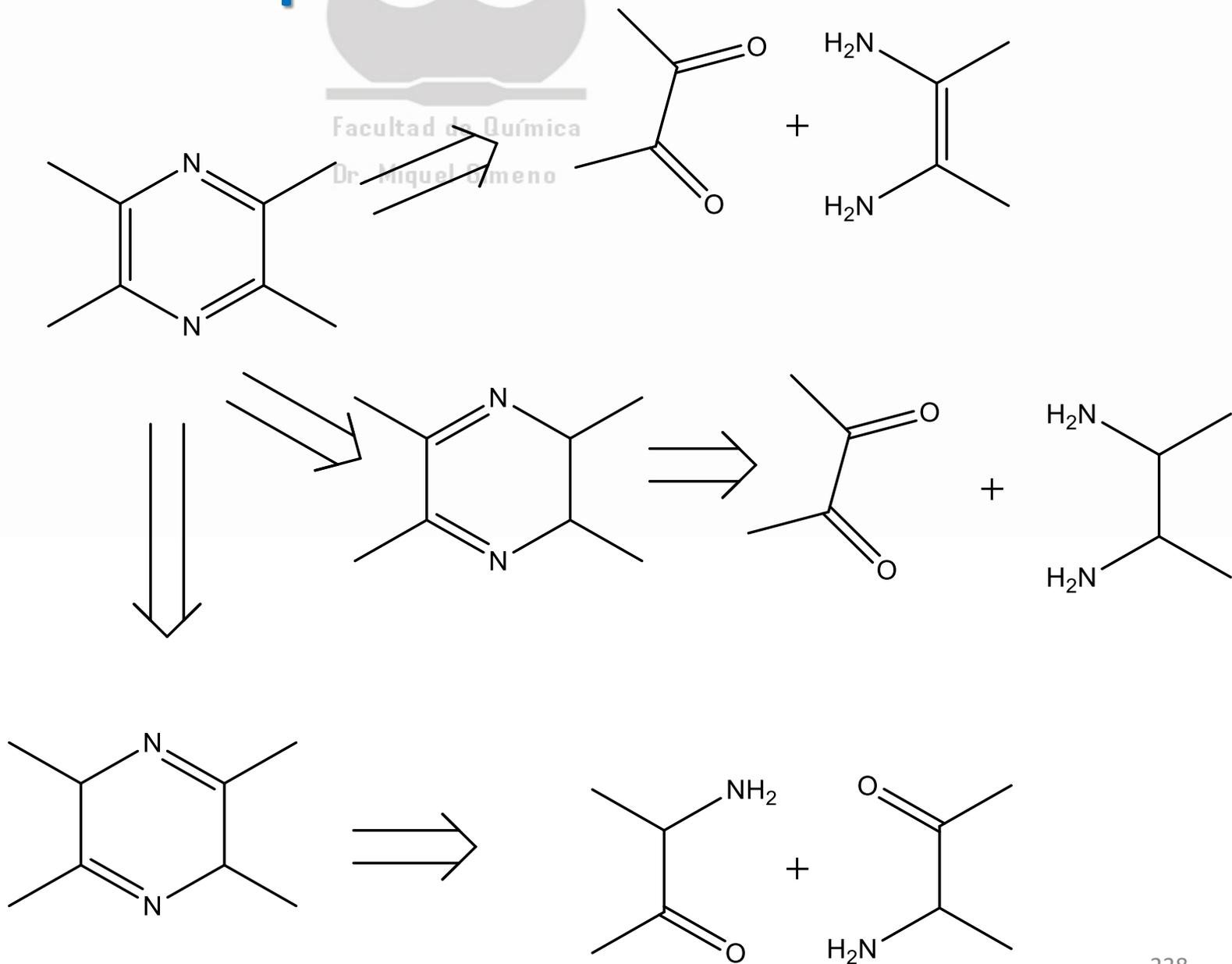
Sus electrones no participan en la resonancia



*Muy usadas en aditivos alimentarios.
Especialmente la metil, dimetil y trimetil
pirazinas.*

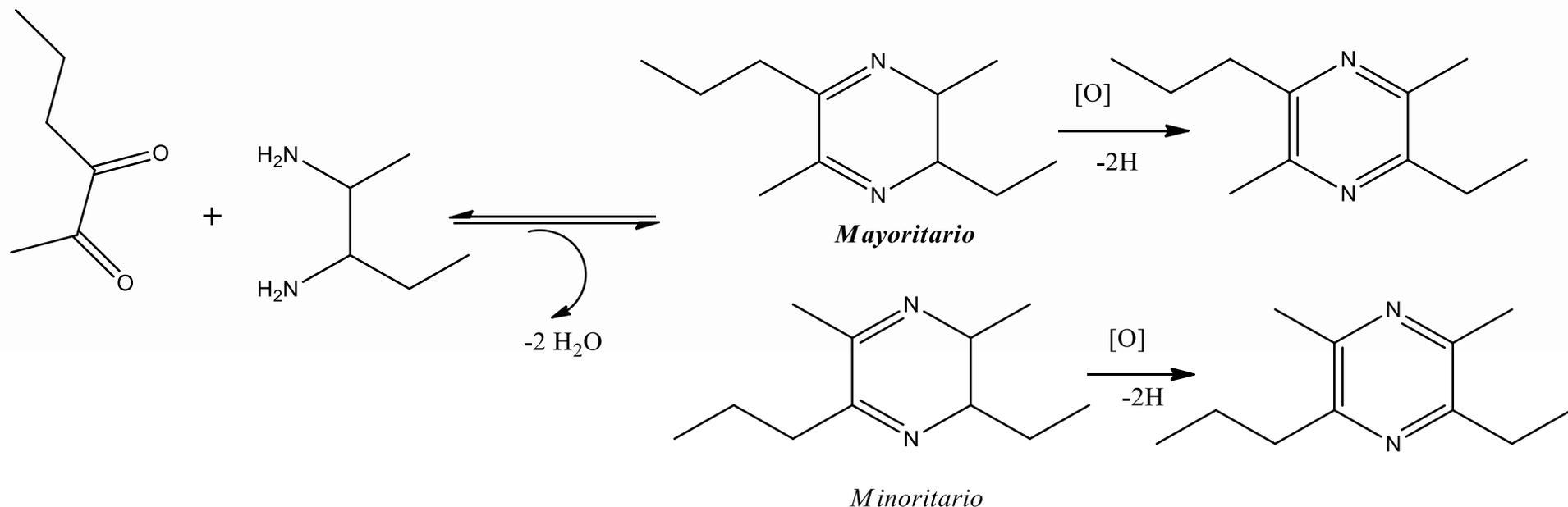
- Molécula plana.
- No muy buenas para la S_EAr mejor si hay un electrodonador.
- Adición E^+ a los nitrógenos.
- Pares no enlazantes no contribuyen a la resonancia.

Retrosíntesis a pirazinas



Condensación de 1,2 dicarbonilos y 1,2-diaminas seguido de oxidación (efecto estérico en la formación del producto mayoritario)

Si se trabaja con compuestos asimétricos se obtienen mezclas pero prevalecen los efectos estéricos en cuanto a productos mayoritarios



Agentes oxidantes más comunes en esta reacción:

CuO

MnO₂ en KOH/EtOH

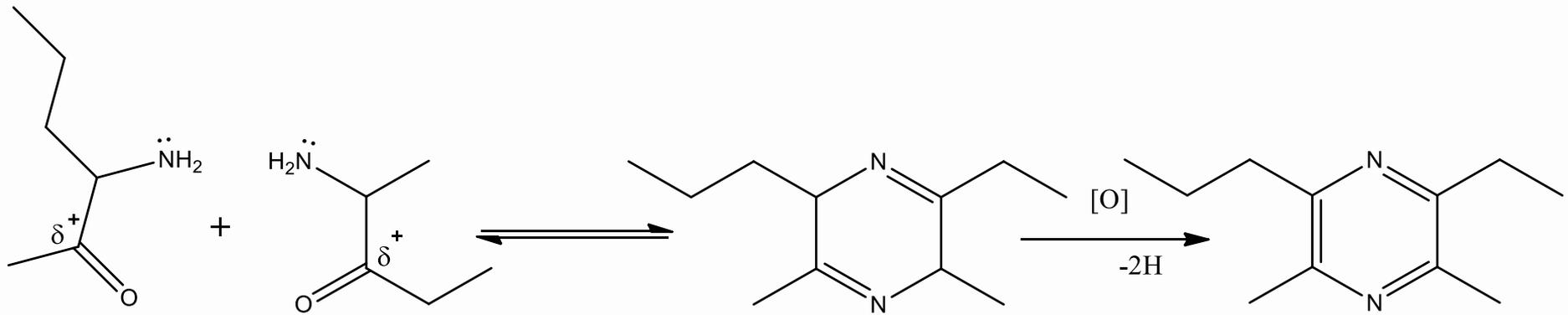
FeCl₃

HNO₃/acético

Condensación de α -aminocarbonilos

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



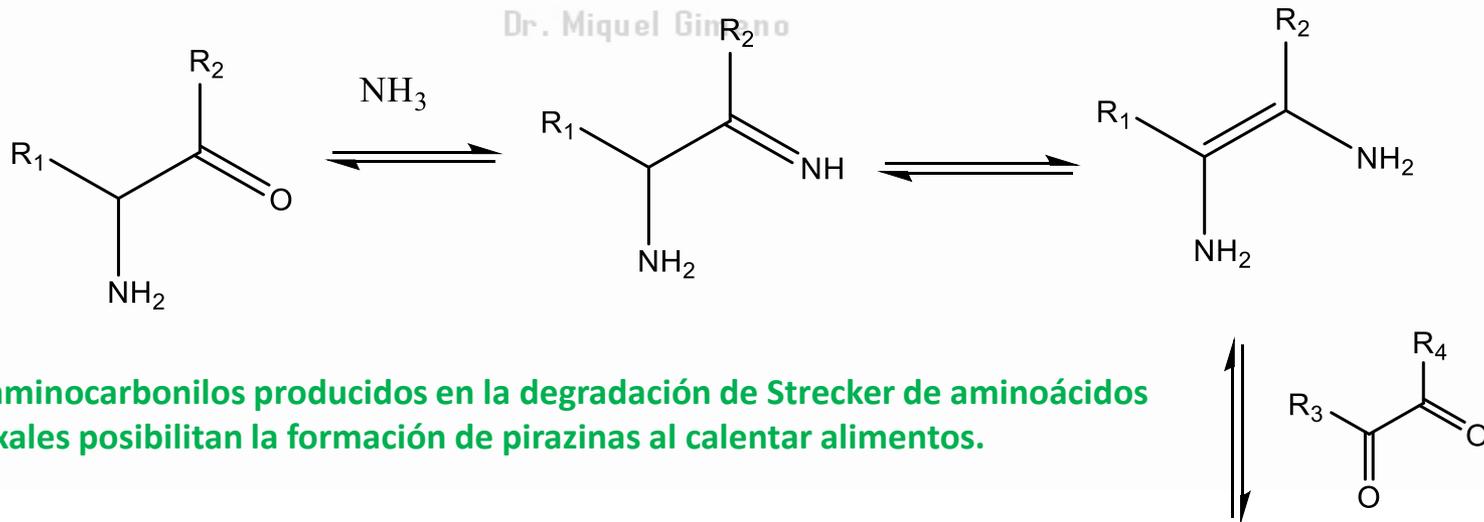
Solo es posible una estructura molecular, no hay mayoritario/minoritario en esta condensación doble

Los alfa-aminocarbonilos producidos en la degradación de Strecker de aminoácidos posibilitan la formación de pirazinas al calentar alimentos.

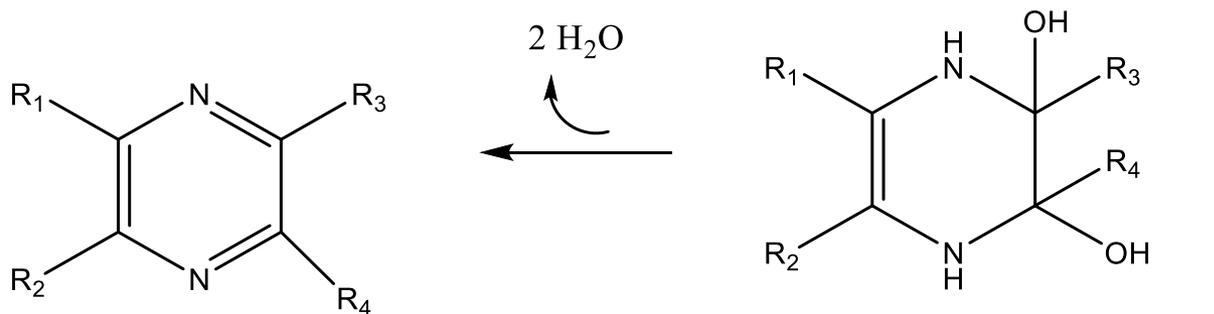
Condensación de alfa-endiaminas y alfa-dicarbonilos

Facultad de Química

Dr. Miquel Giné



Los alfa-aminocarbonilos producidos en la degradación de Strecker de aminoácidos y los glicoxales posibilitan la formación de pirazinas al calentar alimentos.



Las posiciones de R₁...R₄ dependerán de efectos estéricos

DIHIDROPIRAZINA



Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

Posibles rutas a anillos de 6 miembros EN ALIMENTOS

Azúcares reductores + proteínas/aminoácidos

Ruta de Maillard

N-glicosilaminas o N-fructosilaminas

Intermedio de Amadori (aldosa)
Intermedio de Heyns (cetosa)

aminoácidos

Ruta sin nitrógeno (caramelización)

Degradación de Strecker y directa

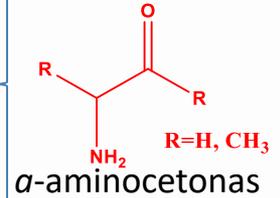
Ruta desde la Degradación de lípidos

Alfa-dicarbonilos

Aldehídos NH₃, NHR

Dialdehídos (1,2, 1,3 1,4 y 1,5)

Retro-aldólisis



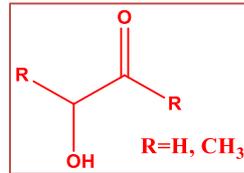
Gliceroles

β -Cetoésteres

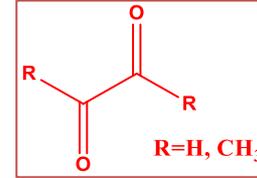
α -Hidroxicarbonilos

1,2-dicarbonilos (GLIOXALES)

CH₃SH, H₂S



(+ Acetaldehídos)



(+ Gliceroaldehídos)

Química alimentos 1

Furanos, Pirroles, Tiofenos, Azoles, Piridinas, Pirazinas

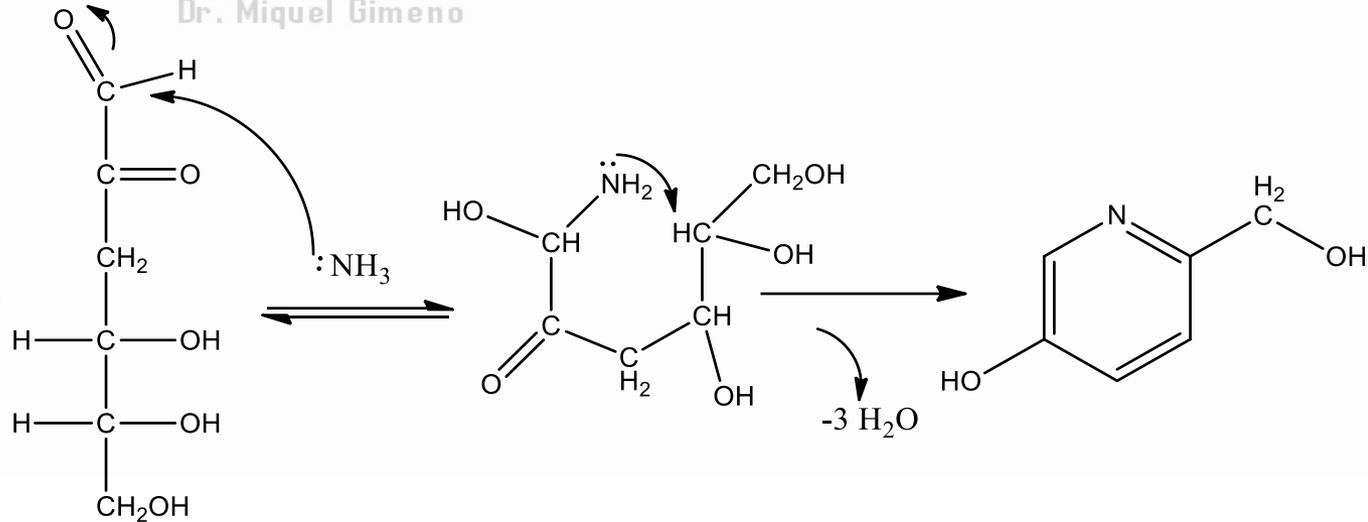
Rutas a piridinas en alimentos

A partir de reductonas:

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

Desde dicarbonilos y
fuente de nitrógeno

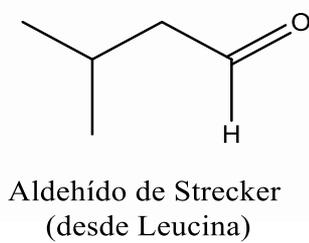


Desde intermedios de Maillard. Condensación aldólica + adición de fuente de nitrógeno.

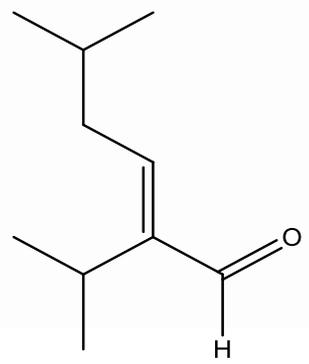
 Se pueden formar muchos tipos de piridinas sustituidas.

Condensación de aldehídos (de Strecker o desde la oxidación lipídica) en presencia de amoníaco

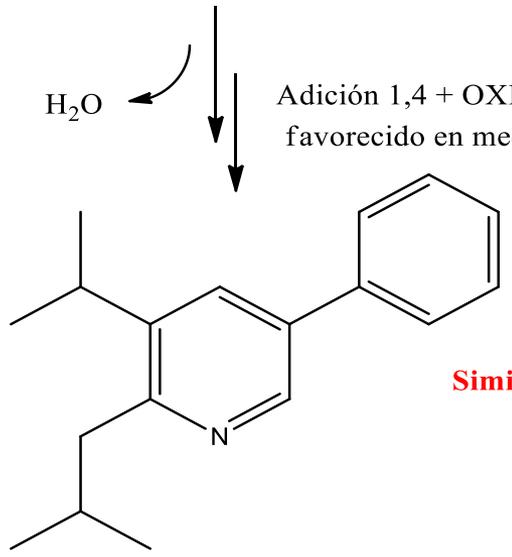
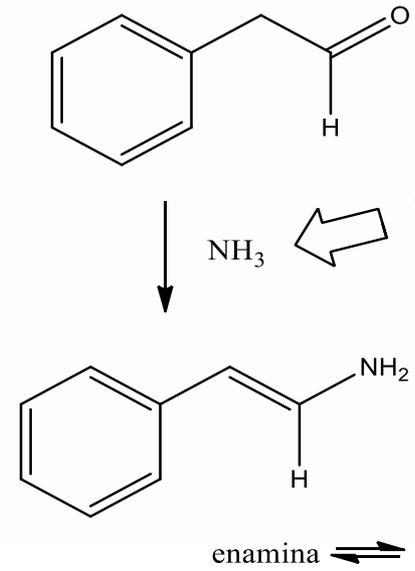
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



→
ALDÓLICA



+



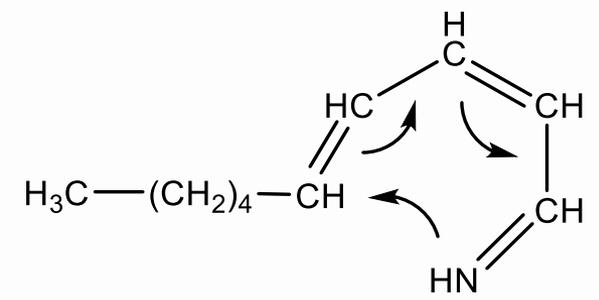
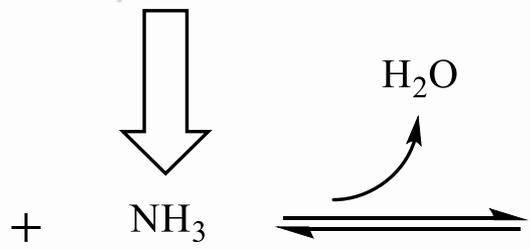
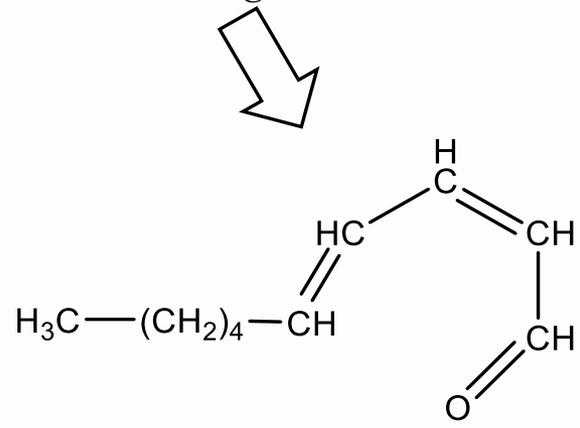
Similar al mecanismo de Chichibabin

Desde productos de degradación de oxidación lipídica de ácidos grasos

Degradación de asparagina y glutamina

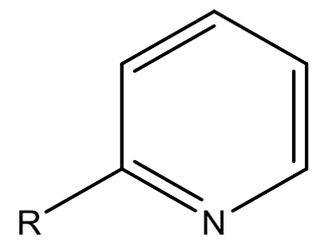
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

ácidos grasos

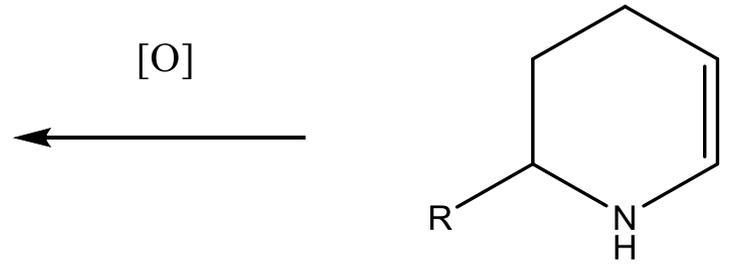


Hetero-Diels-Alder

 Agentes oxidantes en alimentos: O₂, H₂O₂, Fe...



2-pentilpiridina
(olor a carnero asado grasa)



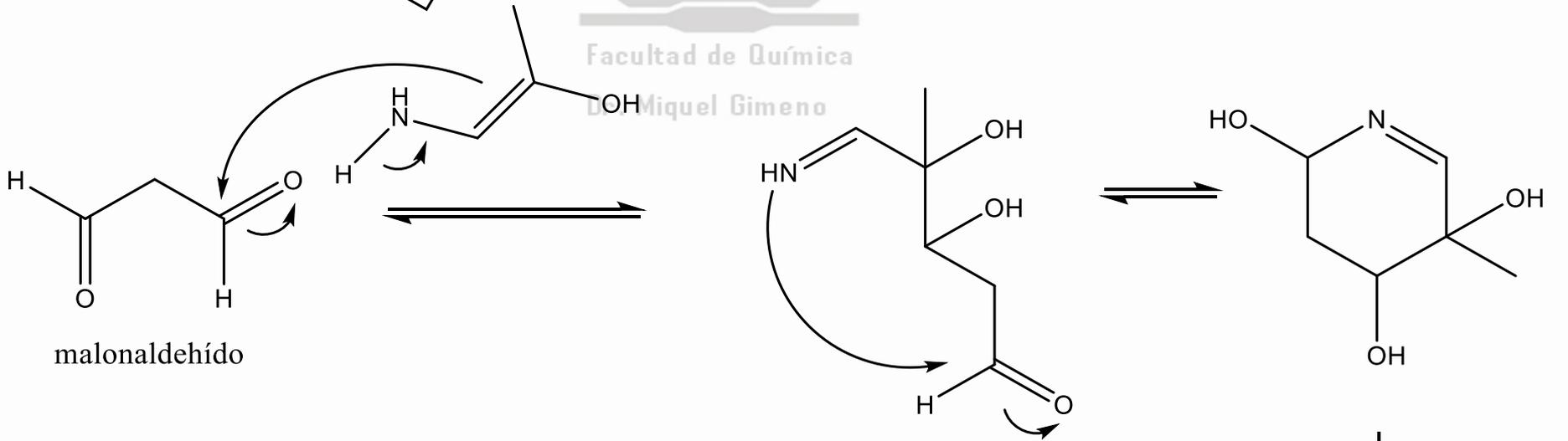
[O]



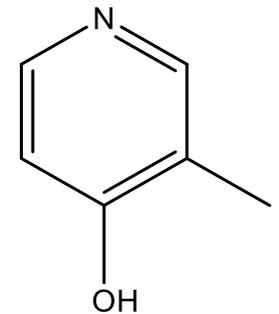
Facultad de Química

Miquel Gimeno

Strecker



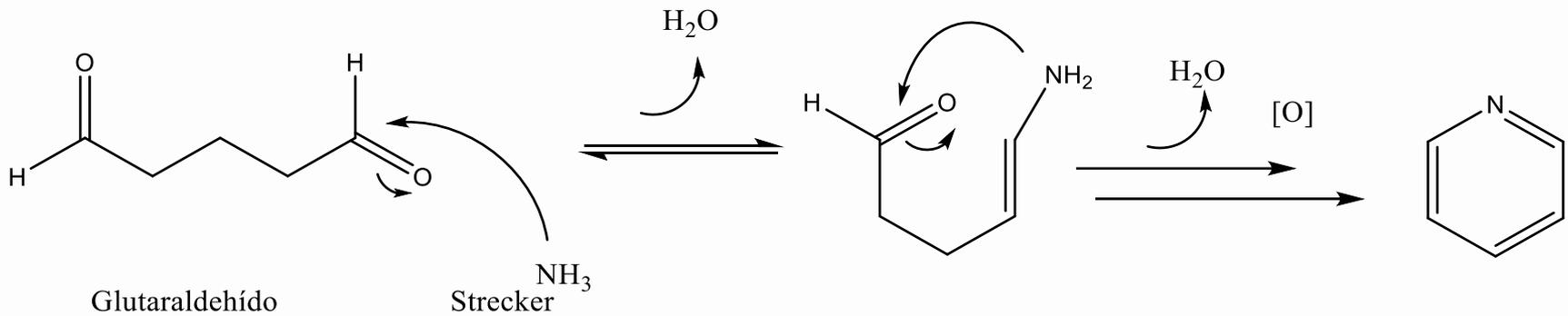
Desde productos de degradación de oxidación lipídica de ácidos grasos



Desde glutaraldehído....

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

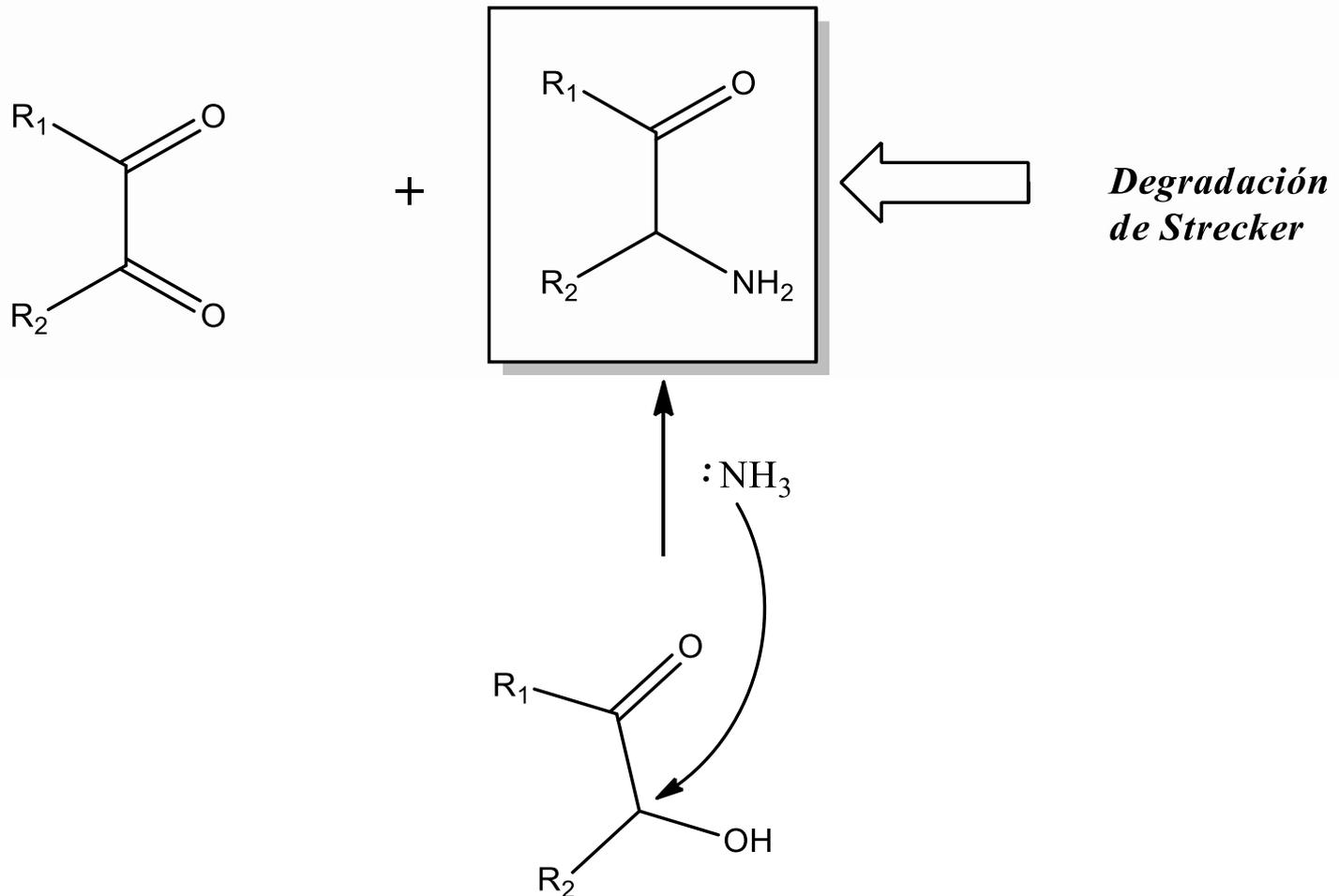


Atención a la implicación de glutaraldehído como desinfectante de amplio espectro utilizado en la industria alimentaria contra virus, bacterias, mohos pero Ojo! es tóxico!

Rutas a pirazinas

Las rutas más probables se basan en autocondensación de 2 moléculas
(intermedios de Maillard)

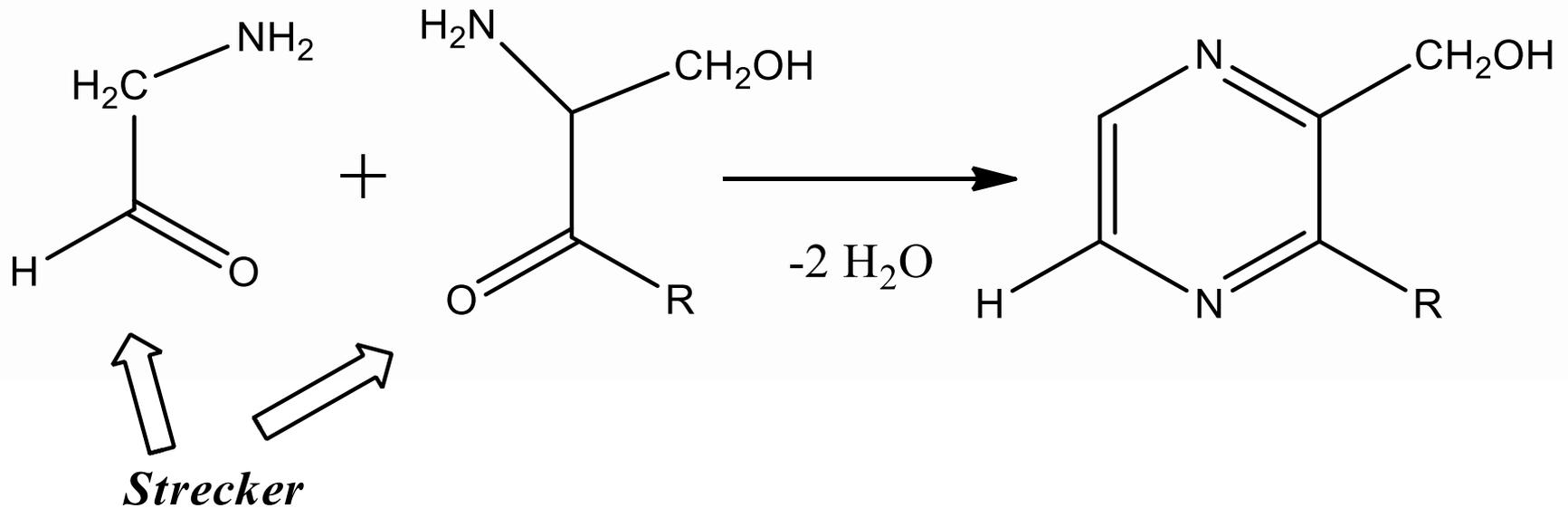
tipo α -aminocarbonilo



Condensación de α -aminocetonas provenientes de la degradación de Strecker

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno

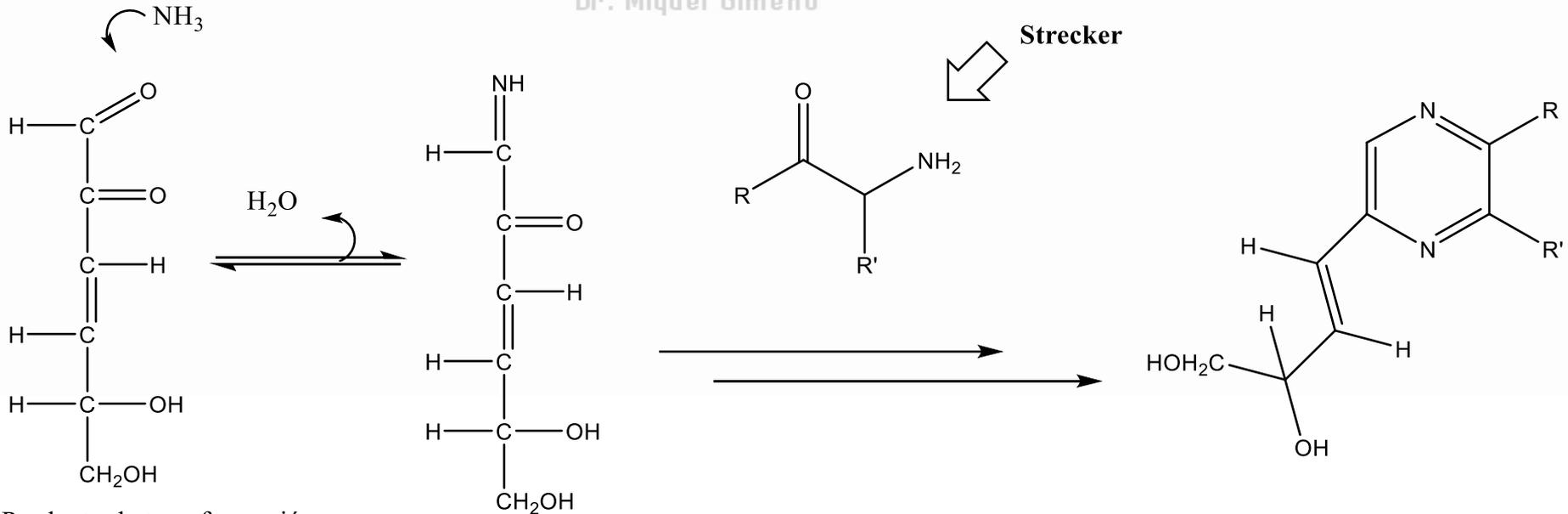


Es importante mencionar que los intermedios justo anteriores a estas pirazinas, **las dihidropirazinas**, son compuestos de interés debido a su capacidad antioxidante

Condensación de α -aminocetonas provenientes de la degradación de Strecker con enamínol de la ruta de Maillard

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



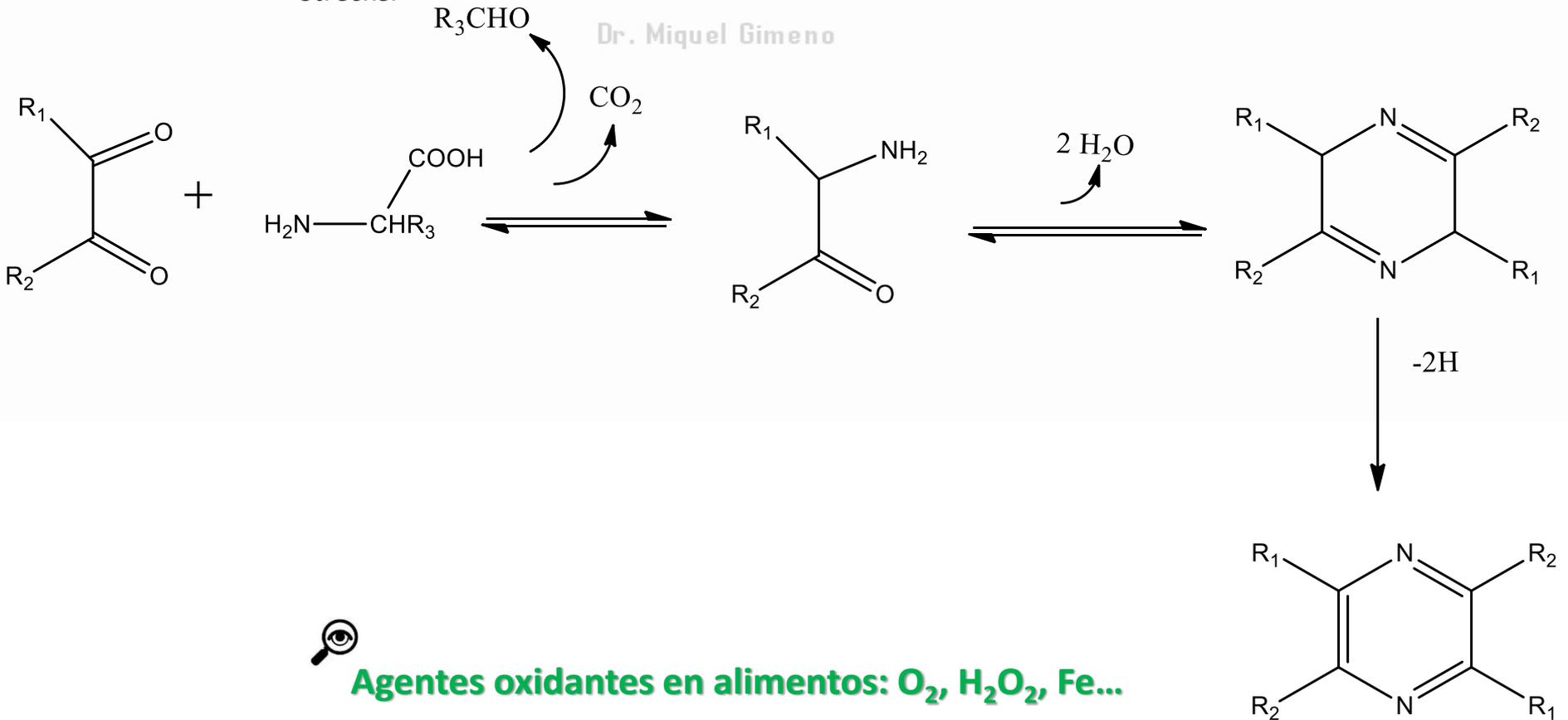
Producto de transformación de Maillard

Pirazinas desde degradación de aminoácidos

Facultad de Química

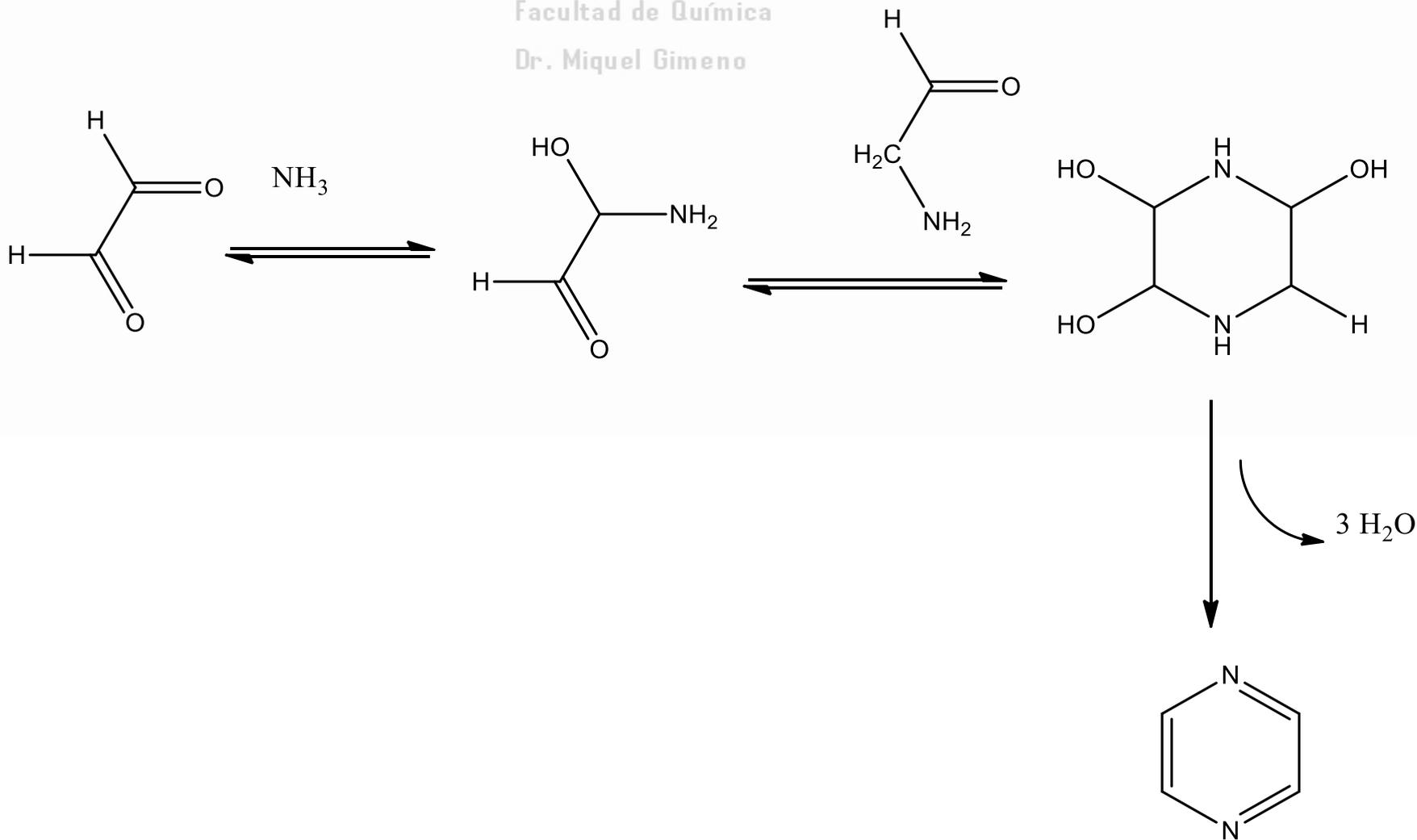
Dr. Miquel Gimeno

Aldehído de
Strecker

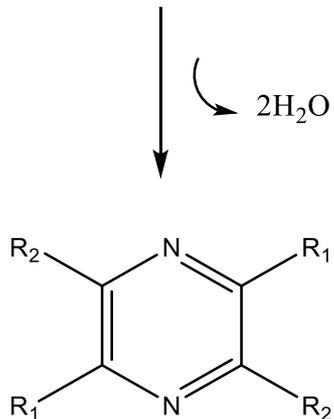
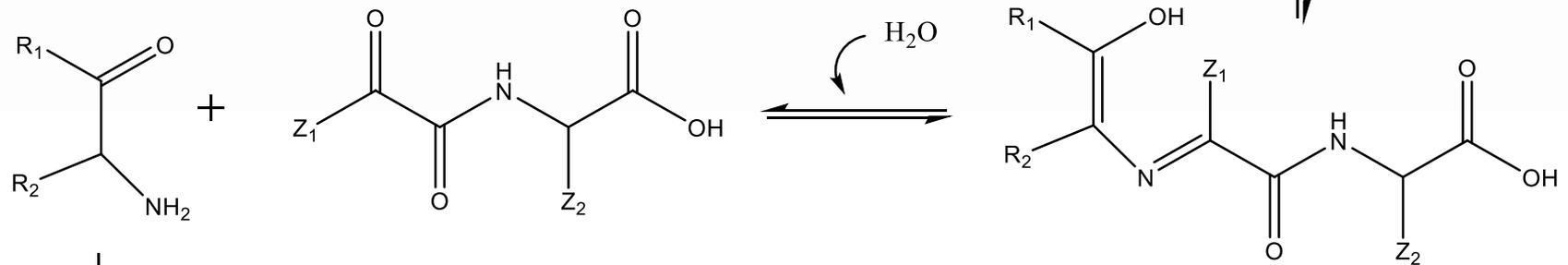
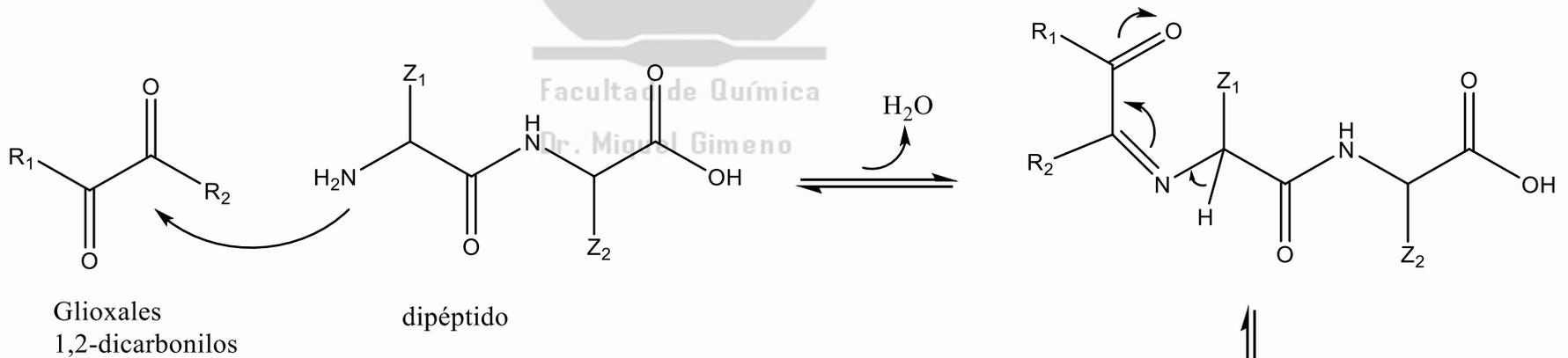


Pirazina desde glicoxal con reacción con amoniac y α -aminocarbonilo de Strecker

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Rutas a pirazinas desde dipéptidos



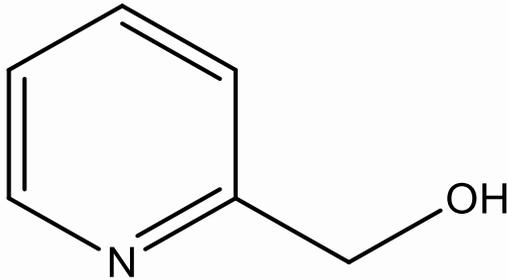
Estudios indican que los dipéptidos son más reactivos con los dicarbonilos hacia la formación de α -aminocetonas precursoras de pirazinas

Alquilpiridinas detectadas en café tostado

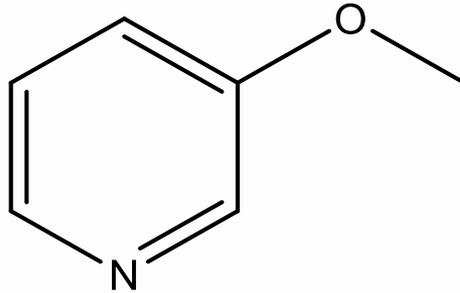
Referencia: Ivon Flament. Coffe flavor chemistry, Ed. Wiley

Facultad de Química

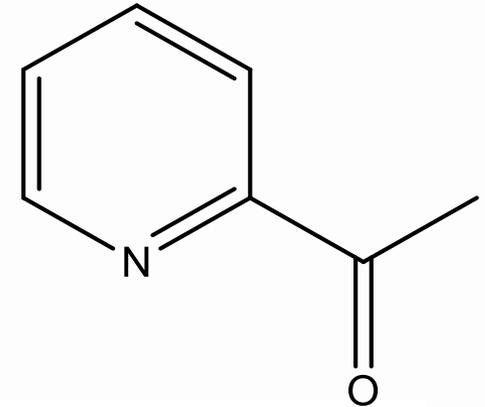
Dr. Miquel Gimeno



Sabor jarabe
mohoso



Volátiles identificados
en el tostado

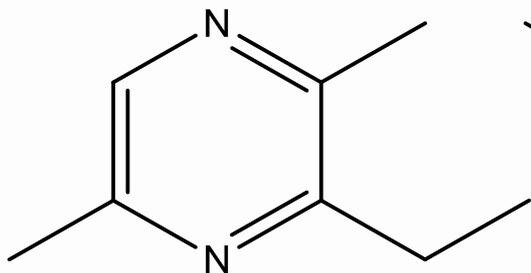


Olor mazorca, pan,
tabaco, galleta

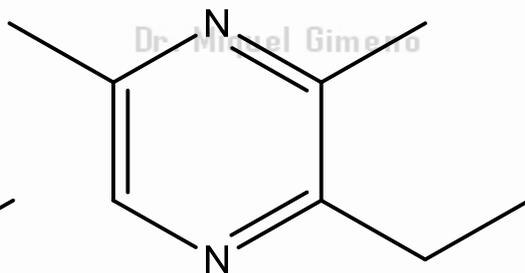
Pirazinas detectadas en cacahuete tostado

Facultad de Química

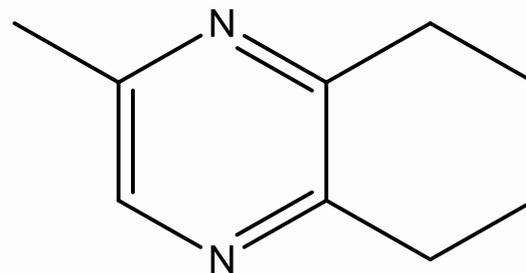
Dr. Miguel Gimeno



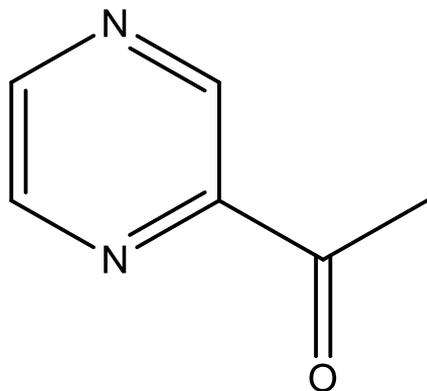
3-Etil-2,5-dimetilpirazina



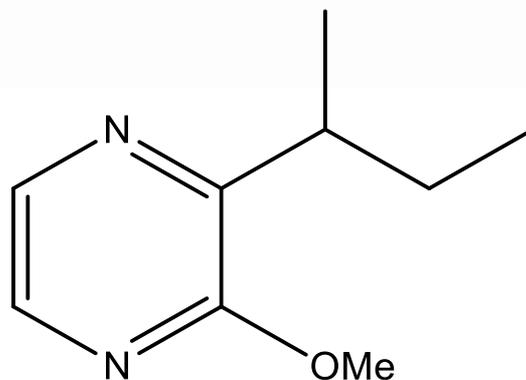
2-Etil-3,5-dimetilpirazina



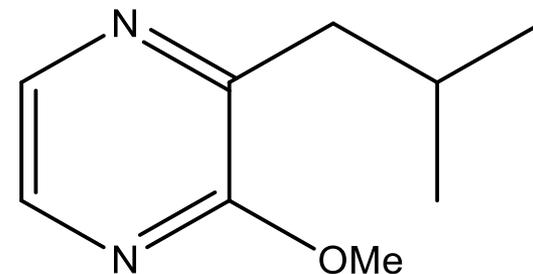
2,3-Dietil-5-metilpirazina



1-(Pirazin-2-il)etanona



2-sec-Butil-3-metoxipirazina

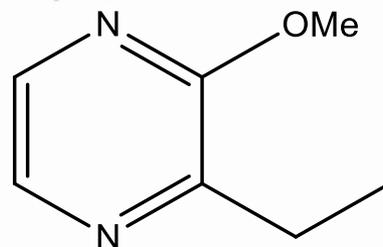


2-Isobutil-3-metoxipirazina

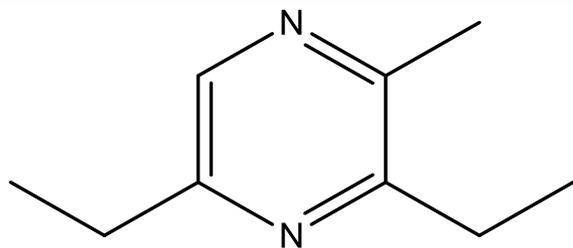
Pirazinas detectadas en tubérculos (papa)

Facultad de Química

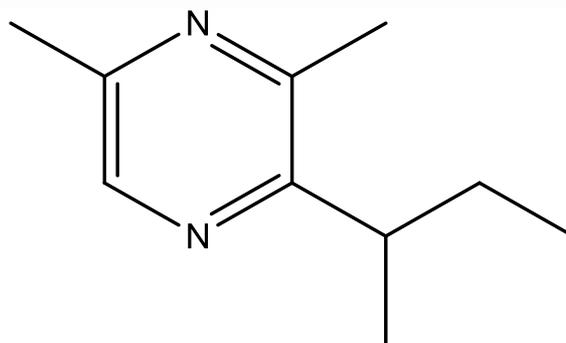
Dr. Miquel Gimeno



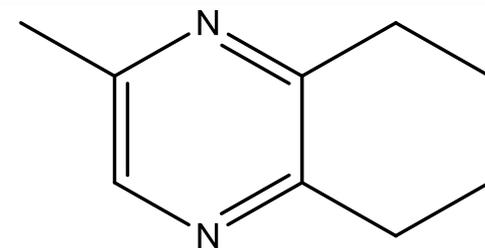
2-etil-3-metoxipirazina



3,5-dietil-2-metilpirazina

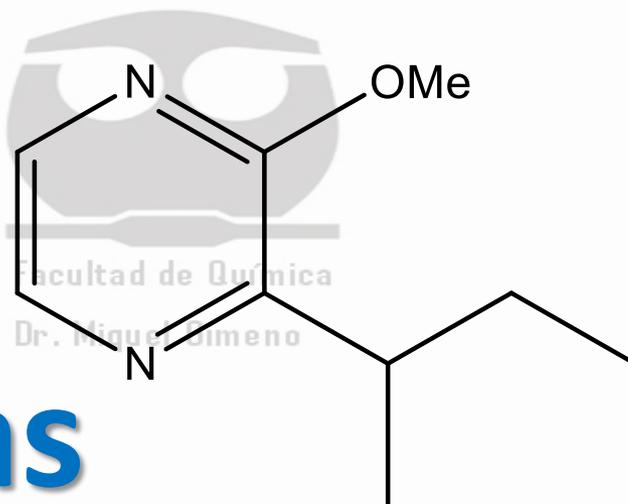


2-*sec*-butil-3,5-dimetilpirazina

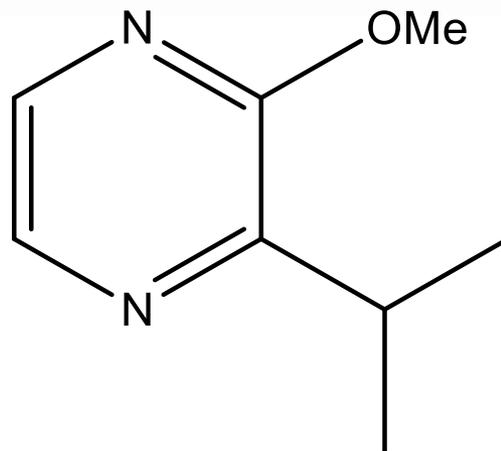


2,3-dietil-5-metilpirazina

Detectadas en Chile



2-*sec*-butil-3-metoxipirazina



2-isopropil-3-metoxipirazina



Facultad de Química
Dr. Miguel Ángel

ANEXO 1:

Aminas heterocíclicas en fusionados aromáticos

- Se conocen también como aminas térmicas.
- Se producen en el calentamiento de carnes y pescados, frituras, entre otras.
- Presentan actividad biológica y toxicológica.
- Implicaciones en la toxicidad en los alimentos.
- Pueden ser cancerígenas.



Rutas a imidazo-quinolinas (IQ) y imidazo-quinoxalinas (IQx)

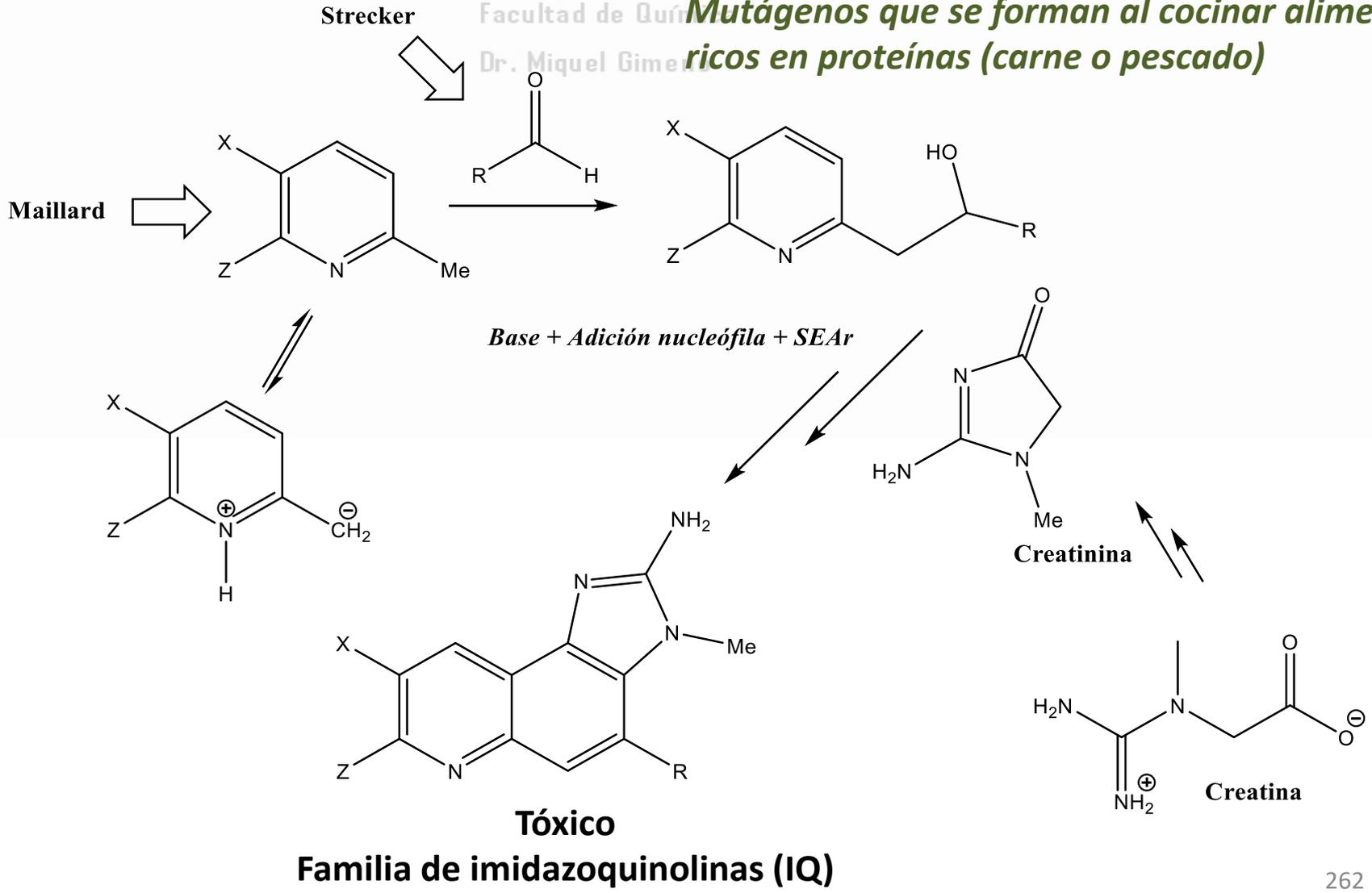


“Aminas térmicas”

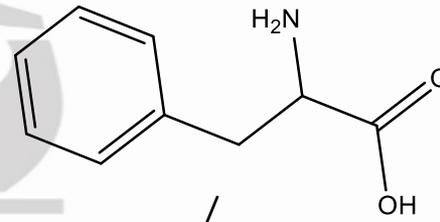
Facultad de Química

Dr. Miquel Giménez

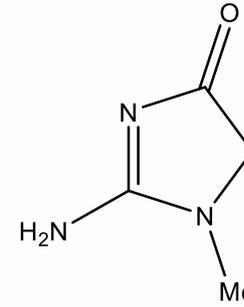
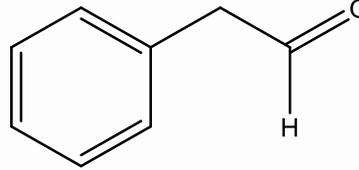
Mutágenos que se forman al cocinar alimentos ricos en proteínas (carne o pescado)



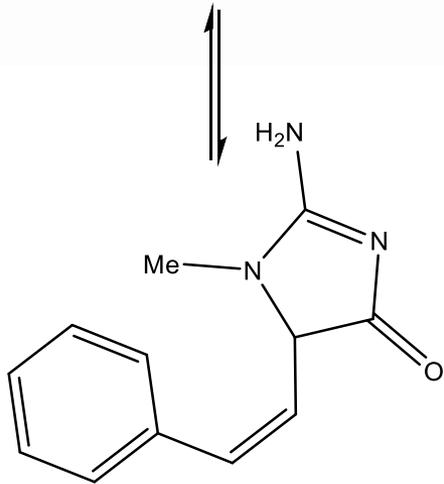
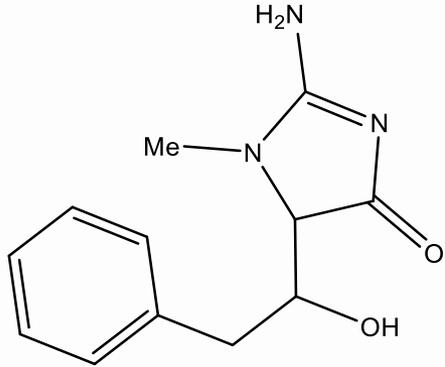
Ruta hacia una IQ



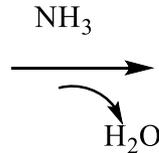
calentamiento (Strecker)



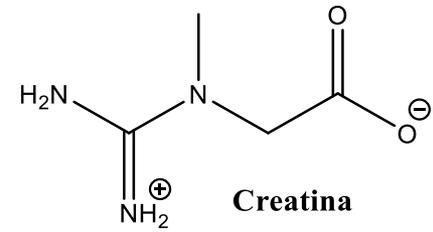
Creatinina



¿Estamos de acuerdo con este último paso?



DMIP



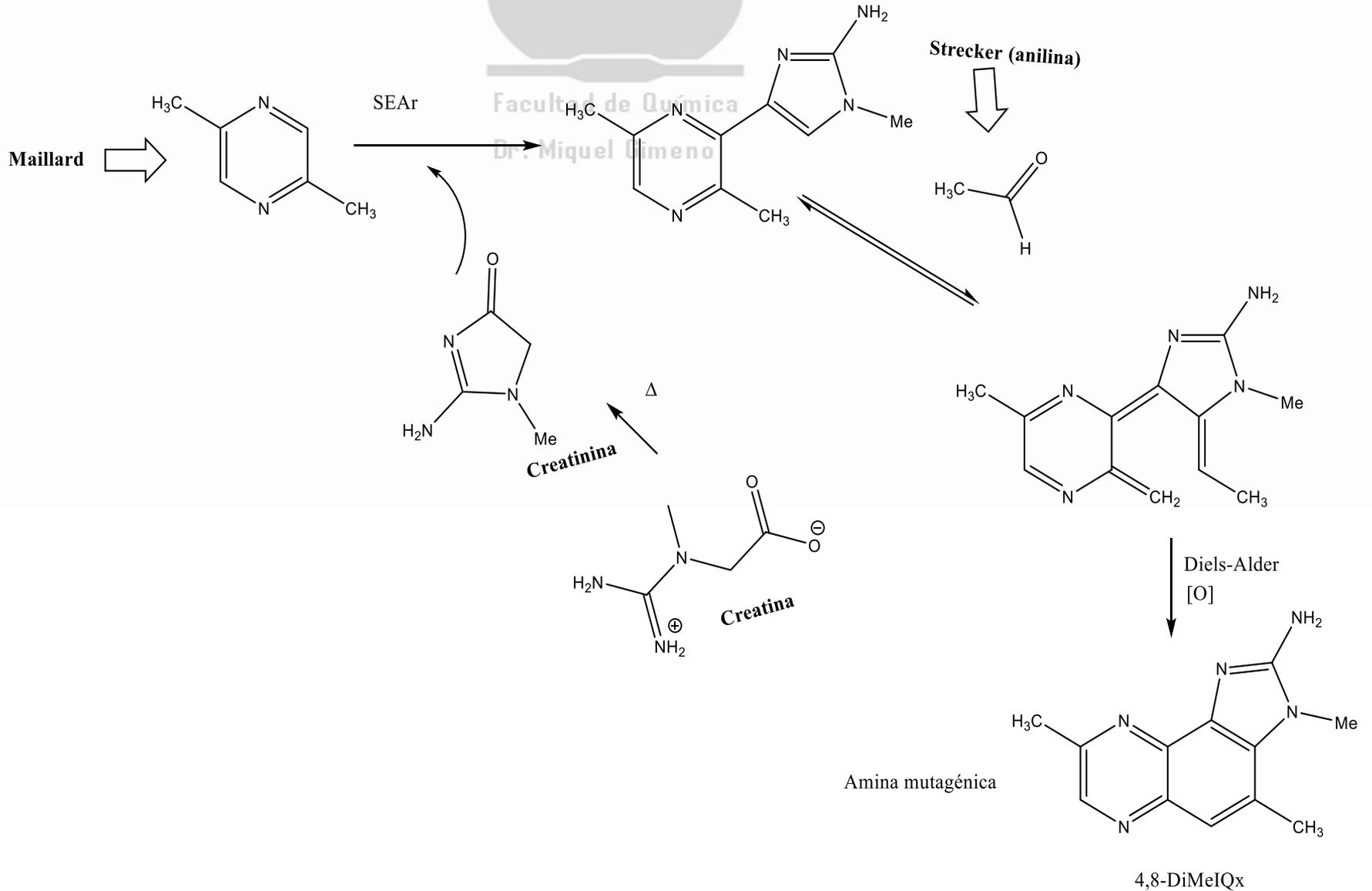
Creatina

POTENCIAL CARCINOGENICO
SE PRODUCE AL CALENTAR CARNE

Rutas a IQx

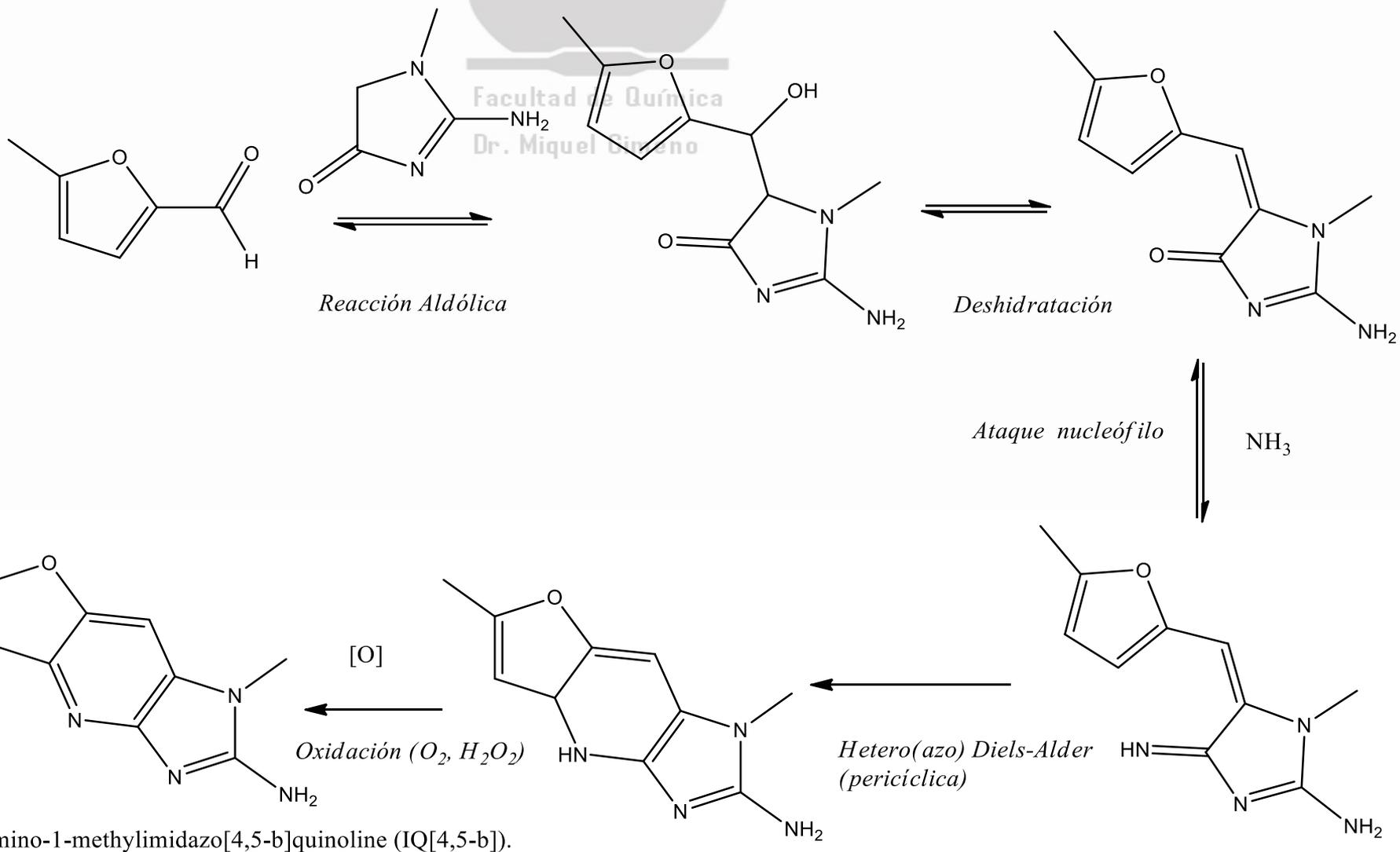


Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Rutas Furano-piridina-imidazol fusionados

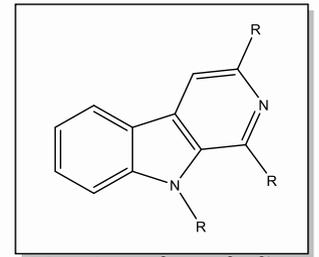
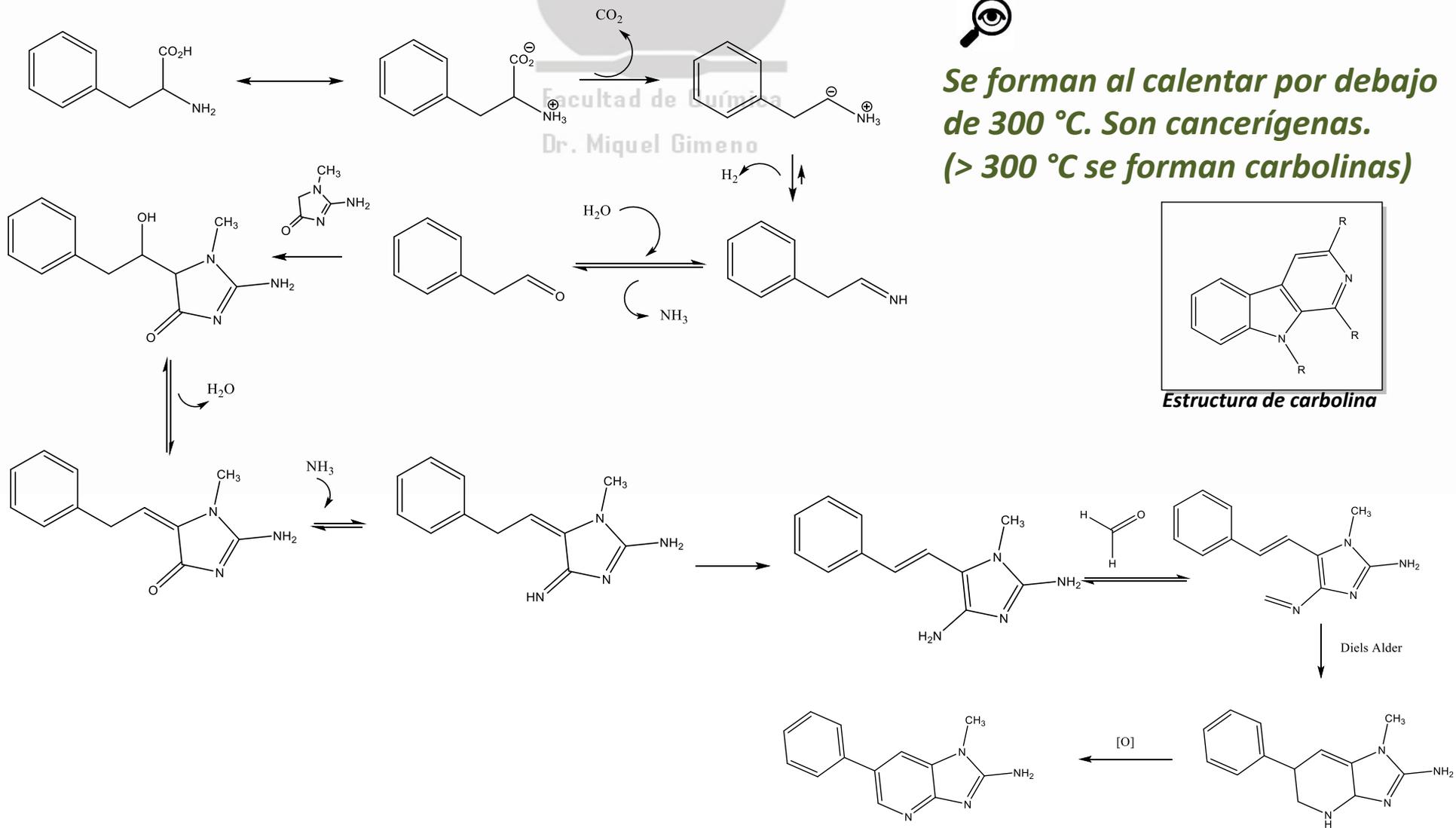
Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Rutas a imidazo-piridinas



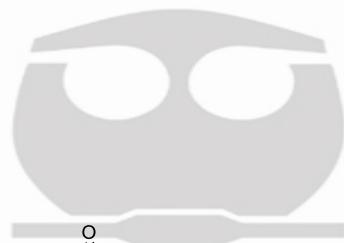
Se forman al calentar por debajo de 300 °C. Son cancerígenas. (> 300 °C se forman carbolinas)



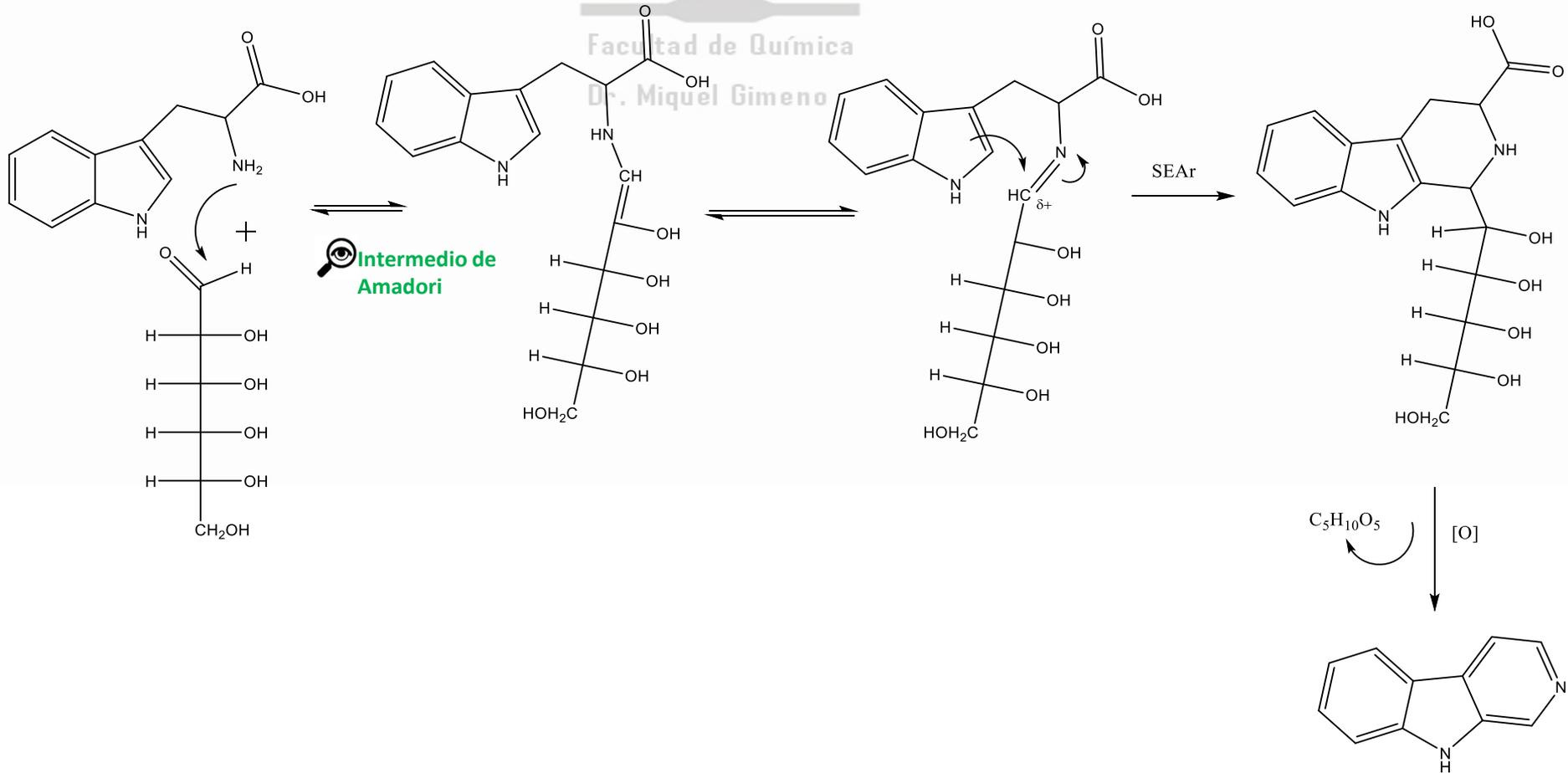
Estructura de carbolina

2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PHIP)

Carbolinas



Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno



Carbolinas, sustancias muy tóxicas !!

Beta-carbolina

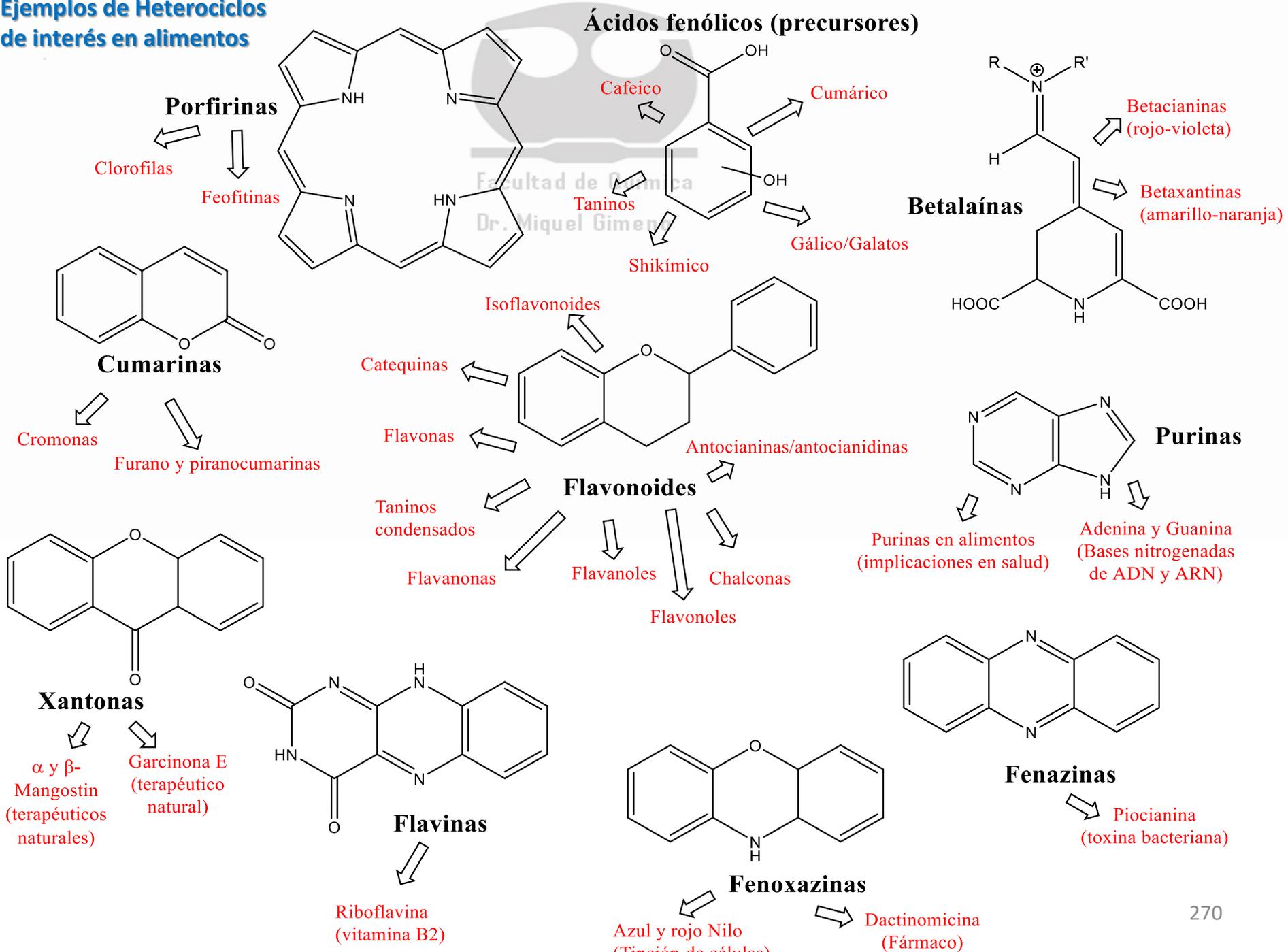


ANEXO 2:

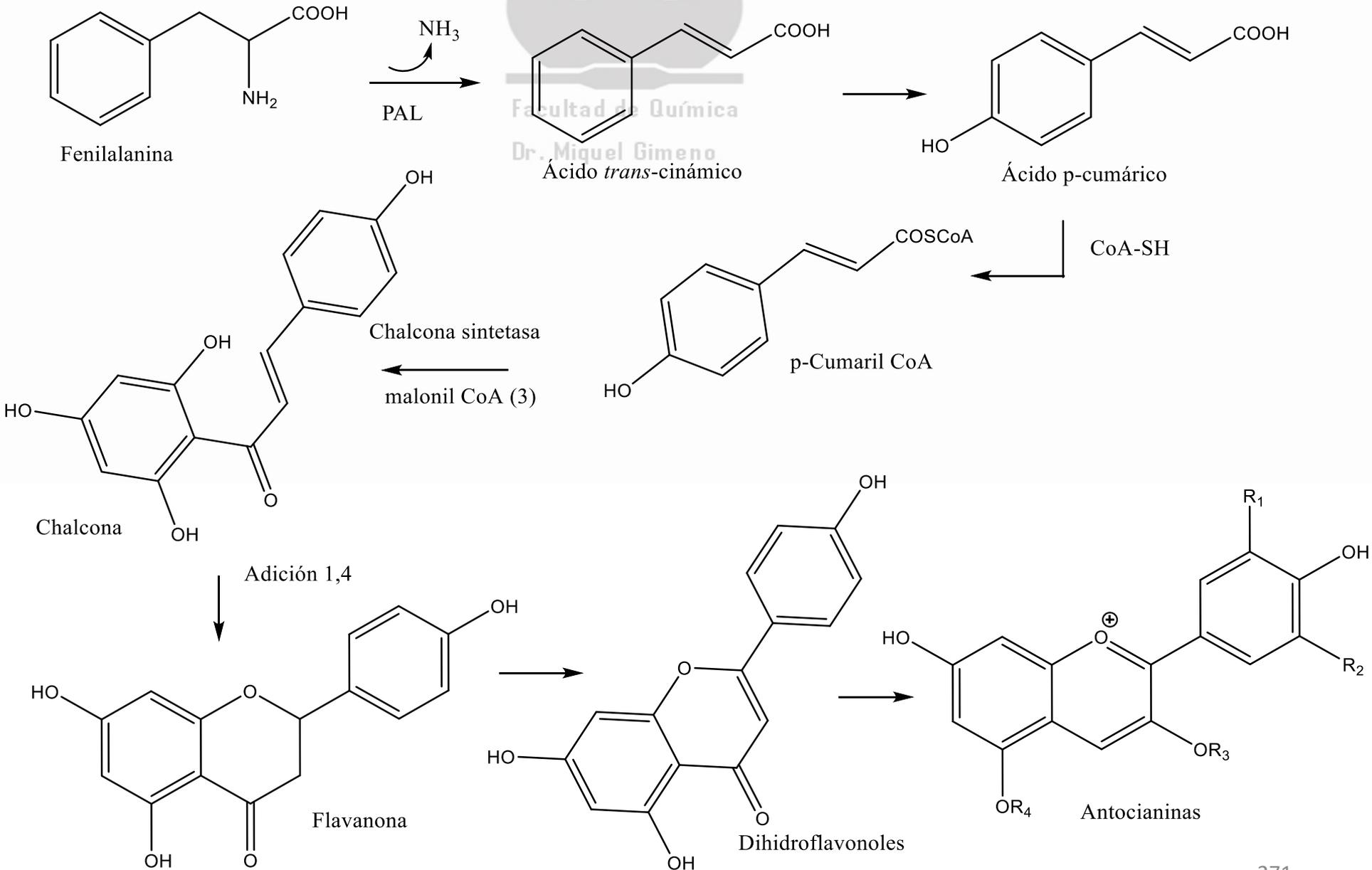
Otros heterociclos de importancia en alimentos por rutas biológicas o biológico-químicas

- Los heterocíclicos en alimentos no sólo provienen de rutas químicas.
- Estos compuestos biológicos son de importancia nutracéutica y tecnológica en alimentos.
- Muchos ya existen previo al calentamiento o procesado de alimentos.
- Muchos son heterociclos no aromáticos y pueden ser muy complejos.

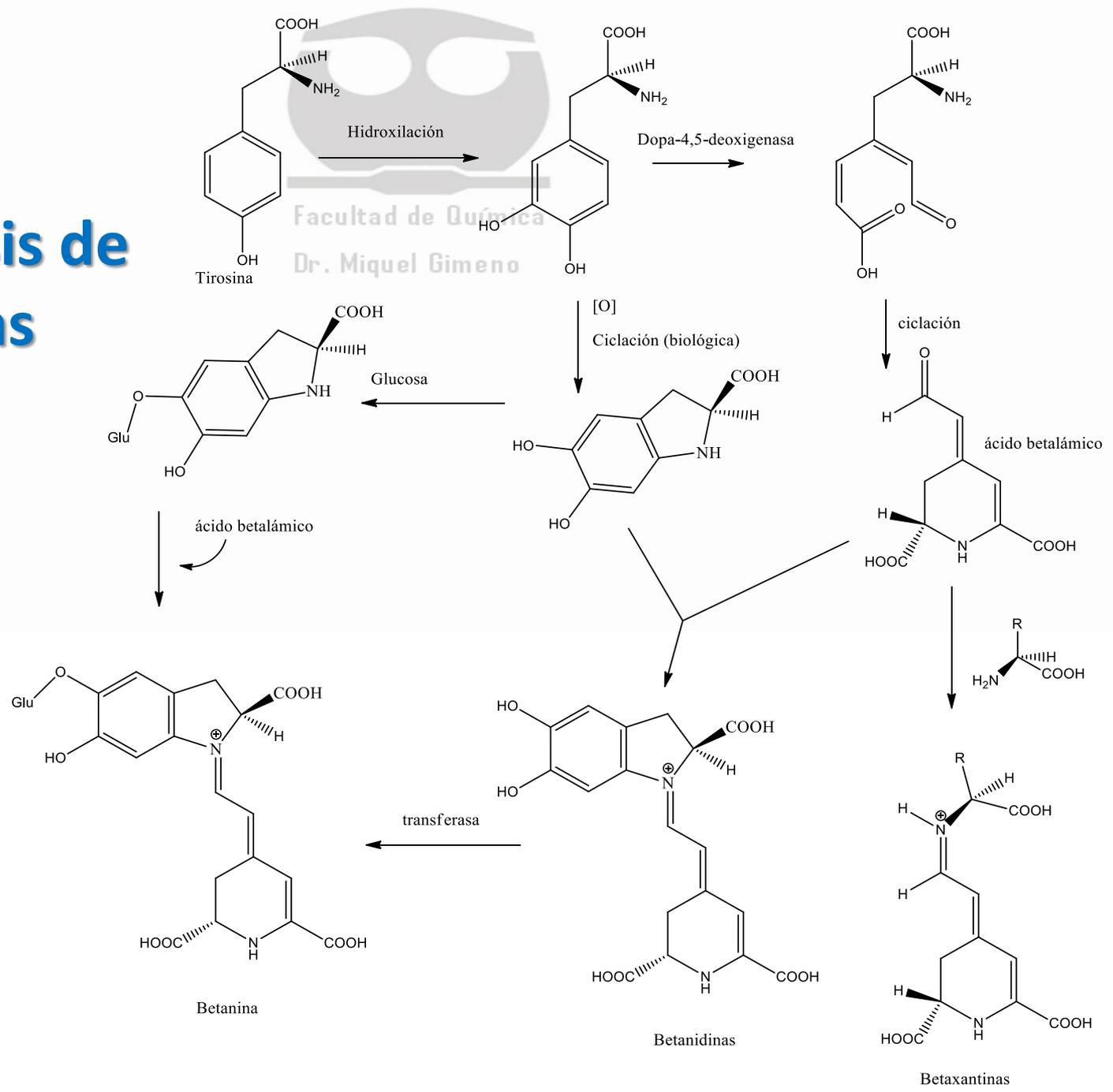
Ejemplos de Heterociclos de interés en alimentos



Ejemplo: Ruta biológica de flavonoides hasta antocianinas



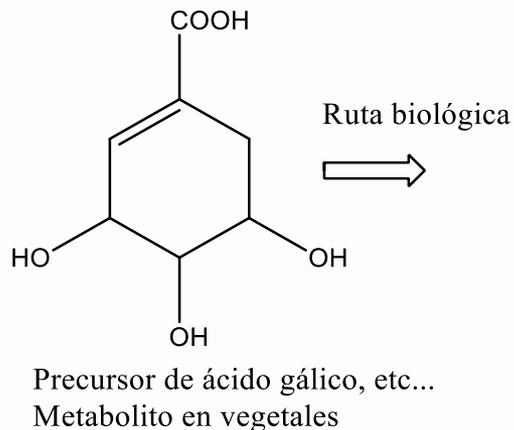
Ejemplo: Biosíntesis de betalaínas



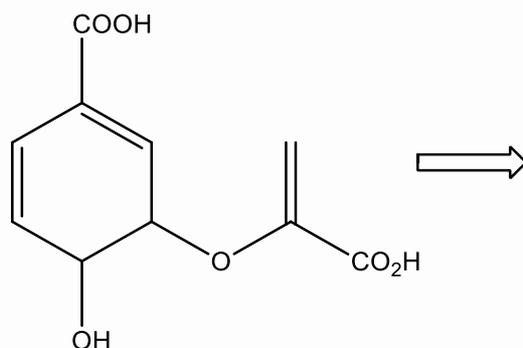
Ejemplo: síntesis Biológica-química de una fenazina

Facultad de Química
Dr. Miquel Gimeno

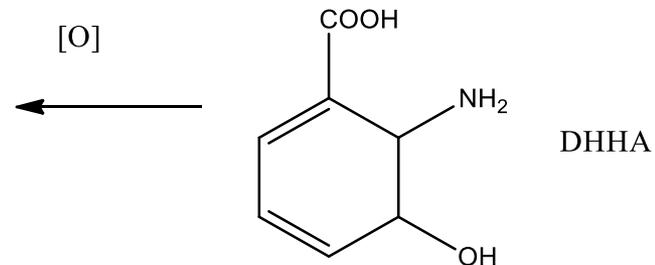
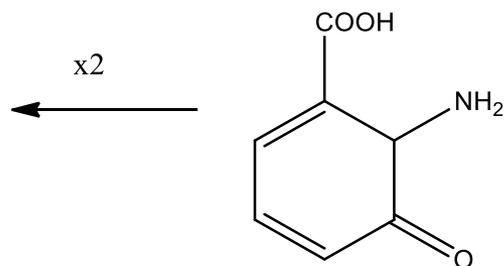
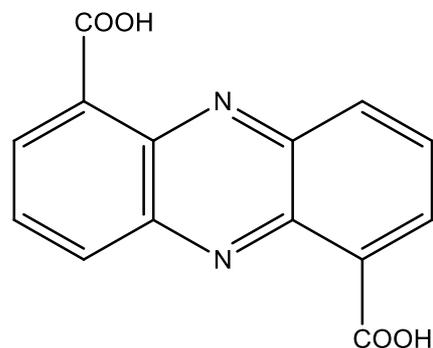
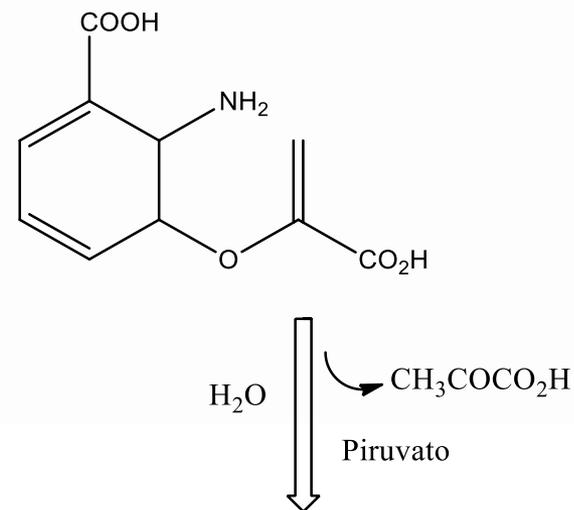
Ácido Shikímico (siquímico)



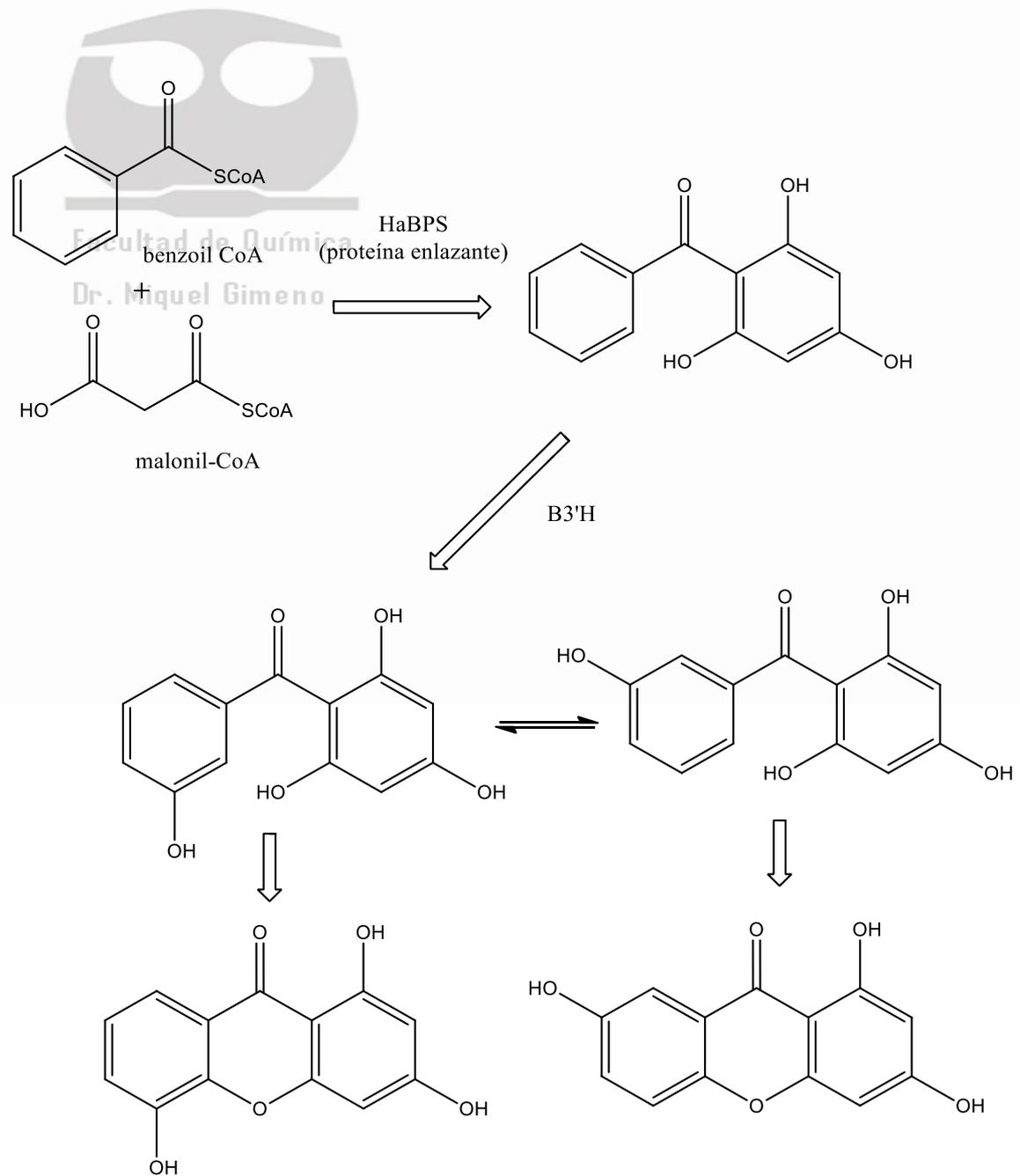
Ácido Corísmico



2-Amino-2-desoxiisocorismato



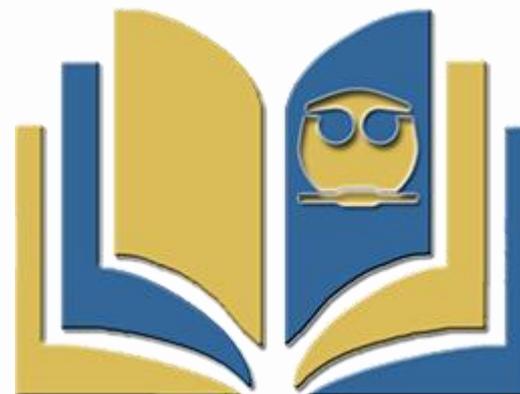
Ejemplo: Biosíntesis de una xantona



Propósito de la asignatura (teoría)

Facultad de Química

Dr. Miquel Gimeno



Los estudiantes adquirieron un entendimiento de algunas de las transformaciones que ocurren al calentar alimentos que tienen incidencia principalmente en sabores, aromas, toxicidades y coloraciones de los mismos.

Bases de la química orgánica heterocíclica, principalmente los mecanismos de ciclación iónica, junto con algunas transformaciones básicas de azúcares, aminoácidos y proteínas, fueron empleadas para entender la formación de heterociclos aromáticos al calentar alimentos.

Esta asignatura constituyó un avance orientado a la Química de Alimentos dentro de la Química Orgánica del plan de estudios y se complementa directamente con otras en donde se desglosan otras áreas como los mecanismos oxidativos de lípidos, fragmentación de azúcares, procesos de alimentos y propiedades fisicoquímicas.