

INVESTIGACION SOBRE LA REACCION DEL
DIOXIDO DE NITROGENO CON EL FENOL

María de Fátima Fernández,^a Giuseppe L. Squadrito ^{a,b} y
William A. Pryor ^b

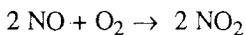
AN INVESTIGATION ON THE REACTION OF
NITROGEN DIOXIDE WITH PHENOL

The reaction of nitrogen dioxide with xenobiotic phenolic compounds and tyrosine residues under environmental conditions is discussed. Toxicological implications in relation to oxidative phosphorylation uncoupling, membrane functions disruption and proteinase inhibitor deactivation are linked to cancer and emphysema etiology.

Muchas de las actividades del hombre contribuyen a la contaminación ambiental. El principal problema de contaminación proviene de los productos de la combustión del petróleo y sus derivados. Dentro de los productos de combustión, potencialmente más peligrosos se encuentran los óxidos de nitrógeno (NOx). Estos se producen en combustiones a altas temperaturas, como en motores diesel y a gasolina, pero paradójicamente no provienen del combustible fósil sino del nitrógeno del aire que reacciona a dichas temperaturas. Cuanto más alta sea la temperatura de combustión, cuanto más grande la tendencia a

-
- a. Sección Química, Pontificia Universidad Católica del Perú, Apartado 1761, Lima, Perú.
b. Biodynamics Institute, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana 70803, U.S.A.

la formación de NO. El NO es relativamente inerte pero cuando alcanza la atmósfera, reacciona lentamente con el oxígeno del aire para formar NO₂.



El NO₂ es tóxico para el hombre, los animales y las plantas, y es extremadamente irritante para las membranas mucosas. Contribuye a la formación del ozono y reacciona con hidrocarburos en el aire contaminado para producir "smog".

Los hidrocarburos aromáticos constituyen una porción significativa de los compuestos orgánicos presentes en atmósferas urbanas contaminadas. Los fenoles sustituidos están entre los productos de su fotooxidación en presencia de NO_x. Sin embargo, los subsecuentes destinos de estos productos en sistemas atmosféricos no están bien entendidos [1].

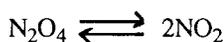
Se han determinado seis nitrofenoles y tres dinitrofenoles en muestras de lluvia colectadas en una zona urbana. Las identificaciones fueron llevadas a cabo por HPLC y espectrometría de masa. El 2,4-dinitro-6-metilfenol se encuentra en concentraciones entre 1 a 10 nM[2]. Aunque los dinitrofenoles son usados como herbicidas e insecticidas, experimentos recientes sobre el "smog" indican que los fenoles nitrados pueden ser contaminantes secundarios formados por la transformación troposférica de hidrocarburos tales como tolueno y metilfenoles [2]. Es igualmente probable que algunos metabolitos fenólicos de las plantas sean nitrados durante episodios de lluvia ácida. Los fenoles nitrados son conocidos agentes desacoplantes en la fosforilación oxidativa y afectan el metabolismo celular a concentraciones más bajas que 10 nM. Se ha mostrado que dinitrofenoles tienen efectos tóxicos en el crecimiento y desarrollo de las plantas [2]. A estos niveles, los dinitrofenoles causan inhibición del crecimiento, dificultan la toma de nutrientes y alteran la transpiración en las plantas [2]. Tales compuestos tóxicos en el agua de lluvia pueden actuar como factores de "stress" no identificados para los árboles y pueden ser evaluados como posibles causas para la deforestación observada en Europa Central durante esta década [2].

La patología geográfica del cáncer humano sugiere que más del 80% del cáncer es de origen ambiental. El NO_x afecta el pulmón humano y probablemente conlleva al cáncer y al enfisema. Estudios recientes en nuestros laboratorios indican que la reactividad del aminoácido tirosina frente al NO_x puede ser responsable de la desactivación del α1PI (Inhibidor de Proteinasa α1) que conllevaría al deterioro de funciones celulares, al quedar las proteinasas fuera de control.

Finalmente, debemos resaltar que no se sabe la naturaleza del microentorno donde el NO_2 reacciona con el componente fenólico. El microentorno donde se lleva a cabo la reacción es muy importante para el estudio mecanístico, ya que se sabe que el NO_2 presenta una dicotomía mecanística dependiente del medio de reacción [3]. Dicho microentorno podría asemejarse a los sistemas apróticos si su naturaleza fuera lipofílica, como sería el caso en el interior de las membranas celulares o en una zona protéica lipofílica. Por otro lado, el compuesto fenólico podría estar expuesto en una zona hidrofílica, en cuyo caso se asemejaría a los sistemas próticos.

Propiedades del NO_2 :

El NO_2 se encuentra en equilibrio con su dímero, como se indica en la siguiente ecuación:

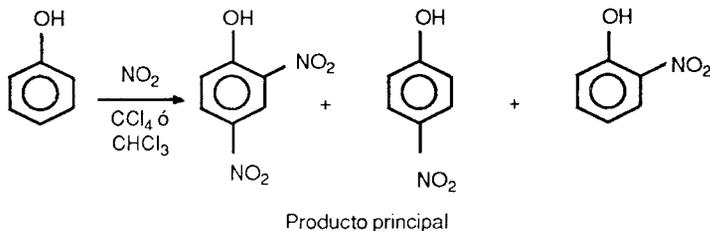


El dímero es predominante a bajas temperaturas, pero en condiciones ambientales, la forma predominante es el NO_2 , debido a su baja concentración en la atmósfera [4].

Reacción del fenol con el NO_2 :

Sorprendentemente, la reacción del fenol con el NO_2 en solución no ha sido debidamente estudiada. Hasta la fecha se continúan citando las recopilaciones de Riebsomer [5] hechas en 1945, donde se reporta que, cuando se usa como solvente CHCl_3 o CCl_4 , el producto principal de la reacción del fenol con el NO_2 es el 2,4-dinitrofenol. Curiosamente, también se reporta que el anisol no reacciona en condiciones similares, sugiriendo que la participación del grupo hidroxilo es crucial en el mecanismo de reacción.

REACCIONES I

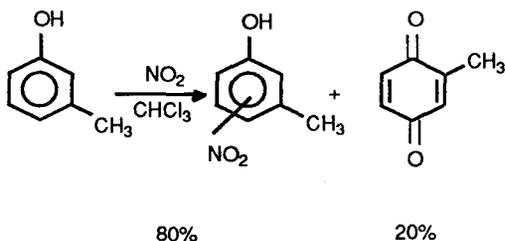
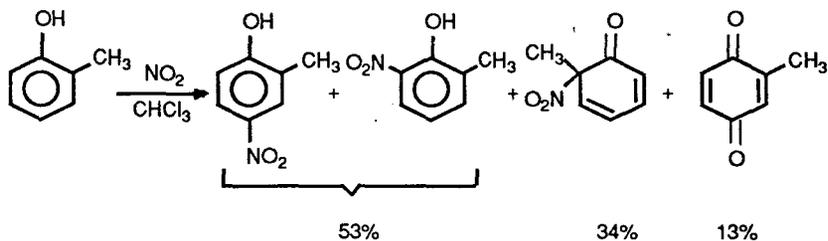


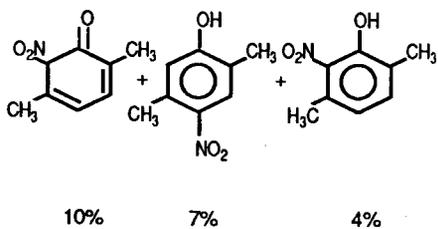
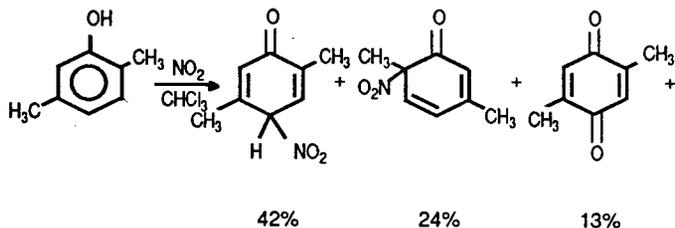
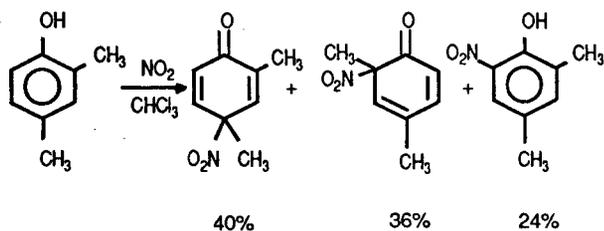
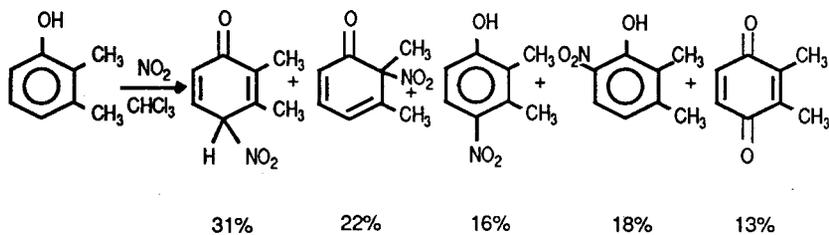
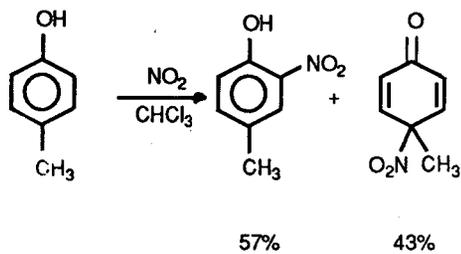
Algunos fenoles sustituidos han sido estudiados por Fisher y sus colaboradores [6]. La reacción del o- y p-cresol, de los xilenoles y del 2-naftol con el NO_2 da una mezcla de nitrociclohexadienonas y nitrofenoles. Las nitrodienonas secundarias, tautómeros de los nitrofenoles, han sido observadas en muchos casos y son intermediarios de reacción en la formación de nitrofenoles. Los fenoles 2,4,6-trisustituidos dan nitrociclohexa-2-5-dienonas cuando reaccionan con NO_2 . La formación de 2,4-dienonas ha sido observada o propuesta en algunos casos. Otros fenoles aparentemente dan directamente nitrofenoles. El mecanismo de formación de dienonas envuelve la abstracción del hidrógeno fenólico por el NO_2 , seguida de la combinación del radical fenoxilo resultante con otra molécula de NO_2 en posición orto o para[6].

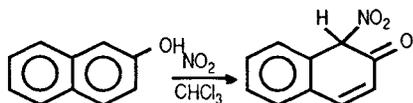
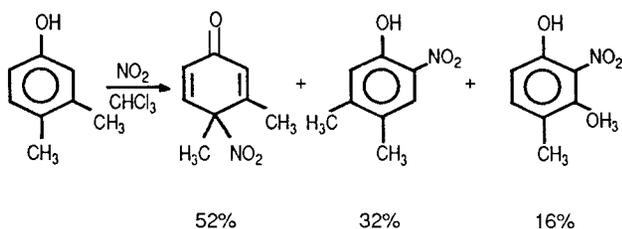
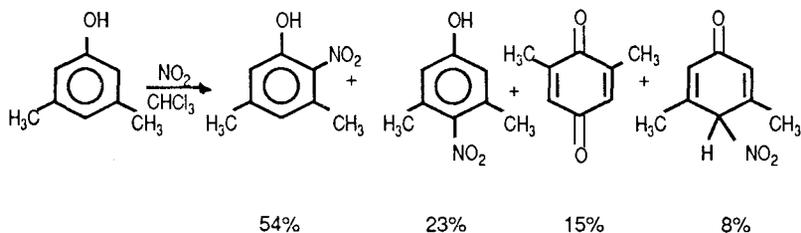
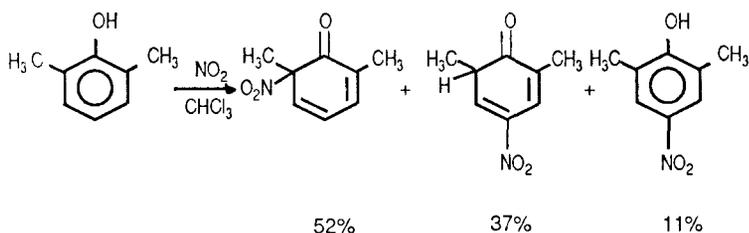
Estudios cinéticos recientes sugieren que el mecanismo puede ser aún más complicado. Se ha sugerido que la formación de nitrodienonas puede ser común a muchos fenoles y que la razón de no haberseles observado en el caso de fenoles simples podría ser su inestabilidad. Las nitrodienonas inestables tautomerizarían rápidamente a los correspondientes nitrofenoles.

Las siguientes reacciones fueron llevadas a cabo en CHCl_3 a -60°C [6]:

Reacciones II







Es evidente que las para-nitrodienonas son más estables que las orto-nitrodienonas y que las nitrodienonas terciarias son más estables que las secundarias. No se observan las dienonas secundarias correspondientes al o-cresol y al m-cresol, pero sí se observan las nitrodienonas de los xilenoles correspondientes. Parece que el segundo grupo metilo confiere estabilidad adicional a la nitrodienona. La estabilidad aumenta cuando al menos una de las posiciones orto se encuentra sustituida. En los xilenoles se observan orto-nitrodienonas secundarias sólo en el caso de 2,5-dimetilfenol y éste isomeriza a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Parece entonces probable que todos los nitrofenoles fueran formados vía el intermedio nitrodienona aún en los casos donde ésta no pudo ser observada a -60 °C.

Poco se sabe de la naturaleza del mecanismo de la reacción del fenol con mezclas de nitrito y nitrato en medio acuoso y a pH neutro o débilmente ácido. Es incluso probable que bajo estas últimas condiciones, en las que la nitración iónica es lenta, la reacción entre el fenol y el NO₂ compita favorablemente. Especialmente si consideramos la presencia de sistemas redox biológicos que podrían contribuir a aumentar la concentración del NO₂. El NO₂ producido de esta manera podría reaccionar con moléculas biológicas más rápidamente que con el agua.

La reacción del fenol con el NO₂ en sistemas acuosos es objeto de nuestro estudio. El NO₂ puede ser producido electroquímicamente y en cantidades muy pequeñas, simulando un estado casi estacionario, como el que probablemente ocurre en la lluvia ácida y en el pulmón del fumador. En un próximo artículo reportaremos nuestros resultados.

REFERENCIAS

1. Carter, W. L., Winer, A. M., Pitts, J. N., Jr. (1981) *Environ. Sci. Technol.* **15**, 829-831.
2. Leuenberger, C., Czuczwa, J., Tremp, J., Giger, W. (1988) *Chemosphere* **17**, 511-515 y referencias citadas en este artículo.
3. Squadrito, G. L., Church, D.F. y Pryor, W. A. (1987) *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6535-6537.
4. Singh, H. (1987) *Environ. Sci. Technol.*, **21**, 320-327.
5. Rietsomer, J.L. (1945) *Chem. Rev.* **36**, 157-233.
6. Fischer, A., y Mathivanan, N. (1988) *Tetrahedron Letters* **29**, 1869-1872.