

Destacamos de la bibliografía  
científica...

# Cervezas amargas: un problema de configuración espacial resuelto



**La determinación de la estereoquímica en los compuestos orgánicos ha sido un problema que la comunidad científica ha ido dando solución a lo largo de los años. Diferentes métodos han surgido, como la difracción de rayos X o los distintos tipos de Resonancia Magnética (RMN). Sin embargo, se acaba de descubrir que el método utilizado hasta ahora en la determinación de la configuración absoluta de  $\alpha$ -ácidos, que provienen del lúpulo utilizado en la elaboración de las cervezas *bitter*, parece que no era el correcto.**

Juan Pablo Medina\*

Del mismo modo que casi todo el mundo sabe que hay más de un tipo de cerveza, y que dependiendo de su proceso de fermentación puede adoptar un color o una consistencia u otra, también es un hecho conocido que el carbono adopta habitualmente un arreglo tetraédrico de átomos a su alrededor en muchas sustancias. Fueron van't Hoff y Le Bel los primeros en sugerir, en 1874, un ordenamiento tetraédrico para el carbono en los compuestos orgánicos.<sup>1</sup> Sin embargo, las consecuencias de este hecho son difícilmente imaginables en un primer momento, sobre todo, las relacionadas con la enantiomería, desarrollada gracias al inigualable aporte de estos químicos. ¿Qué es la enantiomería y cómo se relaciona esto con la cerveza? Primero, empecemos por comprender lo que se entiende por enantiomería.

## Isomería en compuestos orgánicos

Si imaginamos los átomos en un compuesto orgánico como piezas de un juego de bloques de construcción, entonces, para un número determinado de piezas puede existir más de

una manera de conectarlos (figuras 1 a y b). Esta es la idea básica de lo que se conoce como isomería: son isómeros aquellos compuestos que cuentan con la misma fórmula global pero diferente arreglo atómico. La manera como los compuestos isómeros se diferencian unos de otros da origen a una clasificación de isómeros. Tenemos, por ejemplo, los isómeros de posición, que hacen alusión a una diferencia en la ubicación de los sustituyentes o grupos funcionales en un compuesto.

También están los isómeros conocidos como estereoisómeros. Los estereoisómeros son aquellos compuestos que tienen todos sus grupos o átomos unidos de la misma manera, pero con un arreglo espacial diferente. El hecho de que sea posible en algunos compuestos más de un arreglo espacial es consecuencia directa del ordenamiento tetraédrico del carbono. Esta propiedad del carbono que hace posible tener estereoisómeros es conocida como quiralidad (a los átomos de carbono que la presentan se les denomina carbonos quirales).

Es relativamente sencillo determinar si un átomo de carbono es quiral. Basta con que los cuatro grupos unidos a este sean todos diferentes entre sí (figuras 1 c y d). La presencia de este tipo de carbonos, denominados algunas veces como asimétricos, en las moléculas orgánicas es común y un

\* Juan Pablo es Bachiller en Ingeniería Química y trabaja en la empresa Erival Trading S.A.C. Fue medalla de oro en la Olimpiada Iberoamericana de Química de 2005. Actualmente realiza la maestría de Química en la PUCP. (e-mail: jpmolina@pucp.pe)

1. American Chemical Society, "Química: un proyecto de la ACS", Editorial Reverté: Barcelona, 2007. Capítulo 5, p. 330.

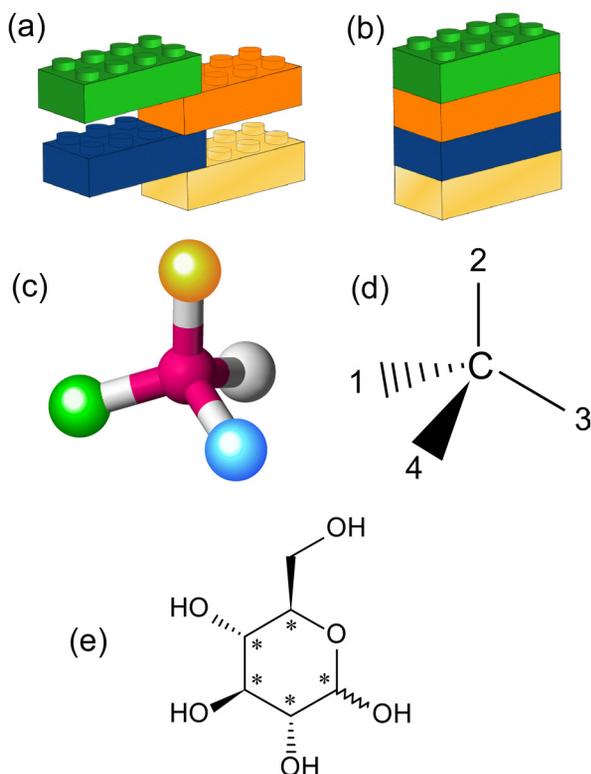


Figura 1. (a) y (b) representación del concepto de isomería mediante dos figuras diferentes creadas con los mismos bloques de construcción; (c) y (d) dos representaciones diferentes de un carbono con geometría tetraédrica unido a cuatro sustituyentes diferentes; (e) Molécula de glucosa, sin duda el carbohidrato más importante de nuestro metabolismo, cuya síntesis marcó un hito en la historia de la síntesis orgánica. Se muestra su estructura, con sus carbonos asimétricos marcados con asterisco (\*).

ejemplo muy importante de esto es la glucosa, como se ve en la figura 1 e.

A su vez, los estereoisómeros pueden clasificarse como enantiómeros, para referirse a aquellos compuestos donde uno es la imagen especular del otro, tal como se muestra en la figura 2 para el caso del ácido láctico, o como diastereoisómeros, para referirse a cualquiera de las otras posibles relaciones entre compuestos.

La isomería, en apariencia limitada a diferenciar unos compuestos de otros, tiene consecuencias importantes en las

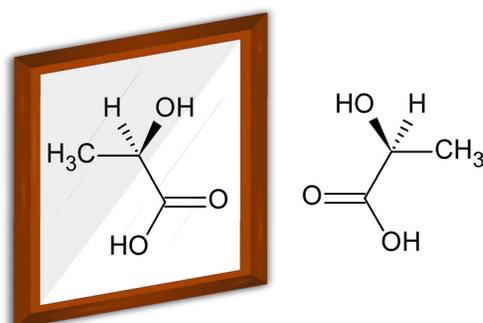


Figura 2. Estereoisómeros del ácido láctico. Se puede observar claramente que uno es la imagen especular del otro.

propiedades físicas y químicas de las sustancias. Los enantiómeros, a diferencia de los diastereoisómeros, son muy difíciles de distinguir debido a que presentan idénticas propiedades (punto de fusión, ebullición, solubilidad, etc.). A menos que la propiedad a medir sea de naturaleza quiral, no es posible diferenciarlos.

La rotación específica es una de las propiedades quirales más utilizadas en la caracterización y diferenciación de enantiómeros. Lo que cuantifica la rotación específica es la capacidad de un compuesto de rotar el plano de polarización de la luz polarizada, y reciben el nombre de compuestos ópticamente activos aquellos que son capaces de lograrlo. Se denominan dextrógiras (+), a aquellas sustancias que rotan el plano de luz polarizada hacia la derecha y levógiras (-), a aquellas que lo hacen hacia la izquierda.

Las consecuencias de no diferenciar un enantiómero de otro han sido fatales, sobre todo en el caso de medicamentos, pues no todos los enantiómeros tienen los mismos efectos. Tal vez el caso más famoso es el de la talidomida. La talidomida es un fármaco que fue recetado a mujeres embarazadas en todo el mundo (salvo en EE.UU.) desde 1957 hasta 1962 para aliviar los mareos y náuseas propios de su estado. Este medicamento fue administrado en forma de mezcla racémica (mezcla de enantiómeros en igual proporción). Lastimosamente, uno de los enantiómeros, la (-)-talidomida, produce deformaciones fetales siendo la (+)-talidomida el enantiómero que tiene los efectos médicos deseados.<sup>2</sup> El desconocimiento de la isomería correcta de la molécula fue clave en esta tragedia.

Otro tipo de isomería importante es la de los isómeros geométricos, los cuales están relacionados con la posición de los átomos (arriba o abajo) respecto de un enlace doble o un compuesto cíclico. En la figura 3 se aprecian algunos compuestos con isomería geométrica.

Formalmente, la manera de diferenciar un isómero de otro es a través de lo que se conoce como configuración absoluta. En el caso de los centros quirales, estos pueden ser denominados como (R) o (S) y en el caso de los isómeros geométricos se les asigna configuración cis o trans.

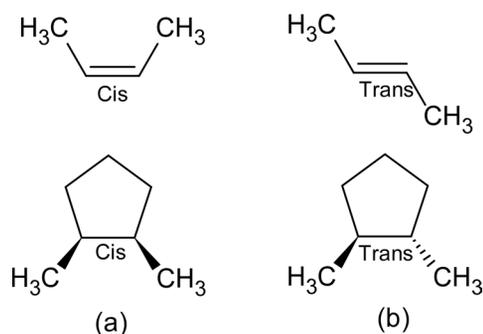


Figura 3. Isómeros geométricos cis (a) y trans (b) para el 2-buteno (arriba) y para el 1,2-dimetilciclopentano (abajo).

2. Pintado S., "La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización", JANO 2009, 34 – 37. (📄)

## De los isómeros a la cerveza tostada

La producción de cerveza conlleva varios pasos, uno de los cuales consiste en formar un mosto dulce a partir de la cebada. Una vez obtenido este mosto, se añaden sustancias aromatizantes como el lúpulo, una planta oriunda de Europa, que es de donde obtiene la cerveza el sabor amargo final. En el lúpulo se encuentran los llamados  $\alpha$ -ácidos. Werner Kaminsky y sus colaboradores del Departamento de Química de la Universidad de Washington<sup>3</sup> han estado estudiando los  $\alpha$ -ácidos así como los diferentes métodos que permiten determinar su configuración absoluta. En sus estudios han reportado que el proceso de isomerización de la humulona, que es un  $\alpha$ -ácido presente en el lúpulo, contradice lo ampliamente aceptado por la comunidad científica desde la década de 1970.<sup>4</sup>

Es sabido que, como consecuencia del calentamiento debido al proceso de fabricación de la cerveza, los  $\alpha$ -ácidos sufren un proceso de isomerización que da lugar a las formas *cis* y *trans* del respectivo iso- $\alpha$ -ácido. El problema está en que estos ácidos son susceptibles a la descomposición, por lo que si esto ocurre el nivel de amargura deseado para la cerveza no sería alcanzado. Para evitarlo, se han desarrollado compuestos más resistentes, los tetrahidro-iso- $\alpha$ -ácidos, que se obtienen por hidrogenación de los iso- $\alpha$ -ácidos, y que son añadidos posteriormente a la cerveza para ajustar su nivel de amargura.

La caracterización correcta de los diferentes iso- $\alpha$ -ácidos es de importancia, ya que se les asocia con efectos beneficiosos para pacientes con diabetes o para algunos tipos de cáncer, incluso se les vincula con la pérdida de peso. Pero, como hemos tratado antes, el iso- $\alpha$ -ácido al que se le pueda asociar estos beneficios es uno en particular mientras que los otros isómeros no serán efectivos.

## La importancia de encontrar el isómero correcto (para los amantes de la cerveza)

El proceso de isomerización de la humulona, consiste en la contracción del anillo de seis miembros del  $\alpha$ -ácido para formar el respectivo iso- $\alpha$ -ácido que contiene dos centros quirales, los cuales originan los isómeros *cis* y *trans*. En la figura 4 se muestra un esquema del proceso de isomerización así como la posterior formación de tetrahidro-iso- $\alpha$ -ácidos mediante hidrogenación. Durante al menos 50 años se ha creído que la diferencia entre los isómeros *cis* y *trans* de los iso- $\alpha$ -ácidos se encontraba en el carbono 4, mientras que la configuración del carbono 5 era la misma en ambos.

El procedimiento que se utilizó en la determinación de la configuración absoluta de los carbonos 4 y 5 fue, para el caso de la *cis*-iso-humulona, el del método de Horeau. Este método es esencialmente una regla empírica que se utiliza para determinar la configuración absoluta de alcoholes secundarios. Para la determinación de la configuración absoluta de la (-)-tetrahidrohumulona se utilizó el método del efecto Cotton. Estos ensayos permitieron inferir que los productos de la reacción de isomerización diferían en la configuración del átomo de carbono 4.

Sin embargo, el hecho de que se asocia a los iso- $\alpha$ -ácidos con el grado de amargura de la cerveza ha conducido a que se busque relacionar la estructura con la función específica, lo que ha llevado a informes que contradicen lo conocido acerca de los isómeros *cis* y *trans* de los iso- $\alpha$ -ácidos. Con el fin de obtener de manera inequívoca la configuración absoluta de los centros quirales en los carbonos 4 y 5, Kaminsky y colaboradores utilizaron el método de difracción de rayos X para una sal de

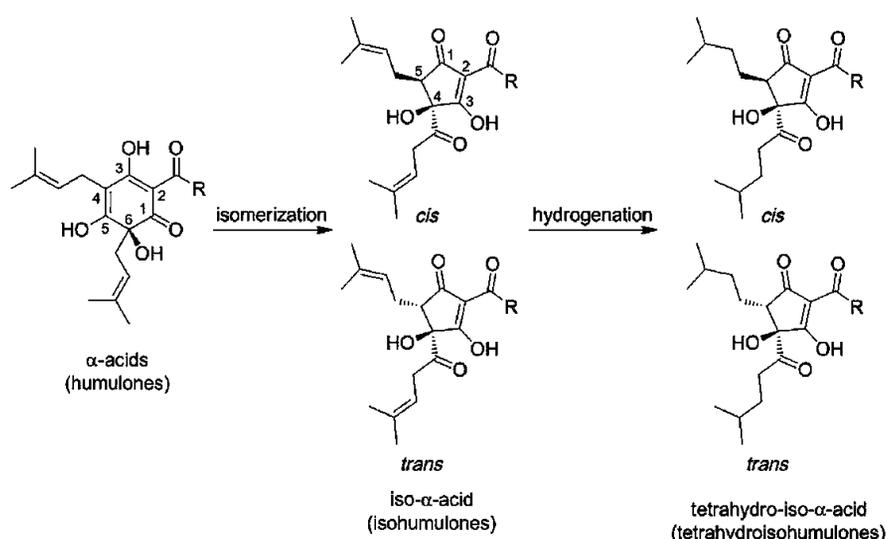


Figura 4. Procesos de isomerización de los  $\alpha$ -ácidos en el lúpulo. Para las Humulonas, R=isobutil; en las Cohumulonas: R=isopropil y en las adhumulonas R=sec-butil. [Reproducido de Urban J. y col.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1553–1555. Copyright © 2013 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Reproducido con permiso]

3. Profesor Werner Kaminsky, Department of Chemistry, University of Washington, página web. (☞)

4. Urban J. y col.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1553–1555 (☞)

la (+)-cis-iso-humulona.

La difracción de rayos X se utiliza para encontrar el mapa de densidad electrónica de un compuesto, siempre que este se encuentre en la forma de sólido cristalino. Los resultados del estudio muestran que la configuración absoluta en la (+)-cis-iso-humulona corresponde a (4S,5R), opuesta a la originalmente aceptada (4R,5S). Además, se encontró que la configuración absoluta en la (-)-trans-tetrahidrohumulona corresponde a (4S,5S). Estos descubrimientos permiten concluir que los isómeros cis y trans tanto en los iso- $\alpha$ -ácidos como en los correspondientes tetrahidro-iso- $\alpha$ -ácidos difieren en la configuración absoluta del carbono 5 y mantienen la configuración en el carbono 4.

No hay duda de que este hallazgo es de gran relevancia, puesto que permitirá la verificación de la actividad biológica de los compuestos con la correspondiente estereoquímica para el caso de los derivados de la humulona, además de demostrar una vez más la utilidad de la difracción de rayos X en la determinación de aspectos estereoquímicos en los compuestos que así lo permitan. Sin embargo, también deja algunas preguntas que deberán ser abordadas en futuras investigaciones, principalmente en lo referido a la validez tanto del método de Horeau como del método del efecto Cotton en la determinación de la configuración absoluta en los compuestos orgánicos.

### ***Bibliografía esencial***

Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P., "Organic Chemistry", Oxford University Press, 2001.

Nicolaou K., Vourloumis D., Winssinger N., Baran P. "The Art and Science of Total Synthesis", *Angew. Chem. Int.*, 2000, 39, 44 – 122.

Urban J., Dahlberg C., Carroll B., Kaminsky W., "Absolute Configuration of Beer's Bitter Compounds", *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 1553 –1555. (📄)

Para temas relacionados con la elaboración de la cerveza se recomienda: <http://www.cerveceros.org>