QUÍMICA

Volumen 2

ORGÁNICA

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SCIENTIA OMNIUM
FUNDADA EN 1620
QUITO

L.G.Wade, Jr.

ALWAYS LEARNING

PEARSON

Sistema Integrado de Bibliotecas
Biblioteca digital UCE
Calle Jerónimo Leyton y Gato Sobral – Cdla. Universitaria
+593 2230757 ext: 808 biblioteca.general@uce.edu.ec

BASE LEGAL PARA DIGITALIZACIÓN DE LIBROS CON DERECHOS DE AUTOR

El Sistema Integrado de Bibliotecas de la Universidad Central del Ecuador, digitalizará su acervo bibliográfico siempre y cuando sea para fines educativos y de investigación. No se permite la reproducción y distribución para la comercialización directa e indirecta del mismo.

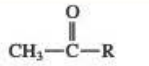
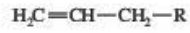
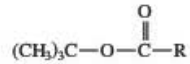
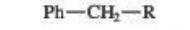
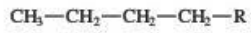
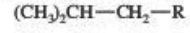
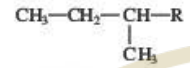
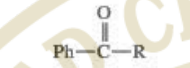
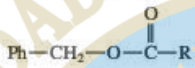
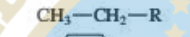
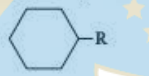
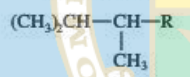
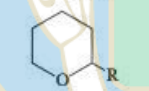
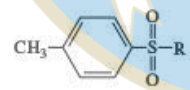
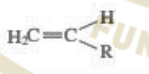
La digitalización del material bibliográfico se lo realiza de acuerdo al Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación Art. 212 numeral 9, Literal ii "(…) Una biblioteca o archivo podrá, además, realizar los siguientes actos (…) La reproducción electrónica y comunicación pública de obras de su colección para ser consultadas gratuita y simultáneamente hasta por un número razonable de usuarios, sólo en terminales de redes de la respectiva institución o para usuarios de esa institución bajo su control, en condiciones que garanticen que no se puedan hacer copias electrónicas de esas reproducciones" y literal vii "La reproducción, adaptación, traducción, transformación, arreglo, distribución y comunicación de una obra protegida por derechos de autor o una prestación protegida por derechos conexos, en uno o más formatos accesibles para el uso exclusivo de personas con discapacidad".

Este material se considera un producto intelectual a favor de su autor; por tanto, la titularidad de sus derechos se encuentra protegida por el Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación. La violación a dichos derechos constituye un delito que será responsabilidad del usuario.

Este libro está disponible físicamente en:

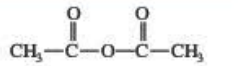
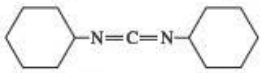
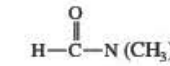
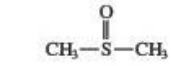
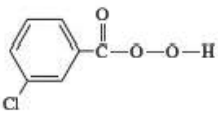
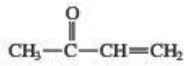
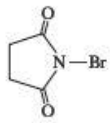
BIBLIOTECA	Biblioteca Facultad de Ingeniería Química			**PISO**	
				ESTANTE	03
				BANDEJA	05
CONVENIO INTERINSTITUCIONAL		**UNIVERSIDAD**			

Grupos comunes en química orgánica

Abreviatura de los grupos orgánicos	Significado	Estructura
Ac	acetilo	
	alilo	
Boc	*ter*-butiloxicarbonilo	
Bn	bencilo	
n-Bu	*n*-butilo	
i-Bu	isobutilo	
s-Bu	*sec*-butilo	
t-Bu	*ter*-butilo	
Bz	benzoílo	
Cbz (o Z)	benciloxicarbonilo	
Et	etilo	
c-Hx	ciclohexilo	
Me	metilo	
Ph	fenilo	
Pr	propilo	
i-Pr	isopropilo	
Sia	*sec*-isoamilo	
THP	tetrahidropiranilo	
Ts	*para*-toluensulfonilo, "tosilo"	
	vinilo	

No todas estas abreviaturas se emplean en este texto, pero se ofrecen como referencia.

Reactivos y disolventes comunes

Abreviatura	Significado	Estructura
Ac_2O	anhídrido acético	
DCC	diciclohexilcarbodiimida	
DIBAL o DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio	$[(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH$
DME, "glima"	1,2-dimetoxietano	$CH_3—O—CH_2CH_2—O—CH_3$
diglyme	éter bis(2-metoxietílico)	$(CH_3—O—CH_2CH_2)_2O$
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida	
DMSO	sulfóxido de dimetilo	
EtOH	etanol	CH_3CH_2OH
EtO^-	ion etóxido	$CH_3CH_2—O^-$
Et_2O	éter dietílico	$CH_3CH_2—O—CH_2CH_3$
HMPA, HMPT	hexametiltriamida del ácido fosfórico o hexametilfosforamida	$[(CH_3)_2N]_3P=O$
LAH	hidruro de litio y aluminio	$LiAlH_4$
LDA	diisopropilamiduro de litio	$[(CH_3)_2CH]_2N^-\ Li^+$
MCPBA	ácido *meta*-cloroperoxibenzoico	
MeOH	metanol	CH_3OH
MeO^-	ion metóxido	$CH_3—O^-$
MVK	metilvinilcetona	
NBS	*N*-bromosuccinimida	
PCC	clorocromato de piridinio	$pyr \cdot CrO_3 \cdot HCl$
Pyr	piridina	
t-BuOH	alcohol *ter*-butílico	$(CH_3)_3C—OH$
t-BuOK	*ter*-butóxido de potasio	$(CH_3)_3C—O^-\ K^+$
THF	tetrahidrofurano	
TMS	tetrametilsilano	$(CH_3)_4Si$

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

QUÍMICA ORGÁNICA

Volumen 2

Séptima edición

L.G. Wade, Jr.

Whitman College

TRADUCCIÓN

Ma. Aurora Lanto Arriola
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional

Virgilio González y Pozo
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

REVISIÓN TÉCNICA

Héctor García Ortega
José Norberto Farfán García
Blas Flores Pérez
Fernando León Cedeño
José Manuel Méndez Stivalet
Alfredo Vázquez Martínez
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

Juan Manuel Juárez Ruiz
Departamento de Química
Universidad de Guanajuato

Araceli Florido Segoviano
María del Consuelo Valenzuela Arellano
Departamento de Ciencias Básicas
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Ciudad de México

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

PEARSON

Datos de catalogación bibliográfica

WADE, LEROY

Química orgánica. Volumen 2
Séptima edición

PEARSON EDUCACIÓN, México, 2011

ISBN: 978-607-32-0793-5
Área: Ciencias

Formato: 21 × 27 cm Páginas: 656

Authorized translation from the English language edition, entitled *ORGANIC CHEMISTRY, 7th* Edition, by *LEROY WADE*, published by Pearson Education, Inc., publishing as Prentice Hall, Copyright © 2010. All rights reserved.
ISBN 9780321592316

Traducción autorizada de la edición en idioma inglés, titulada *ORGANIC CHEMISTRY, 7a.* edición por *LEROY WADE*, publicada por Pearson Education, Inc., publicada como Prentice Hall, Copyright © 2010. Todos los derechos reservados.

Esta edición en español es la única autorizada.

Edición en español
Editora: Gabriela López Ballesteros
e-mail: gabriela.lopezballesteros@pearson.com
Editor de desarrollo: Bernardino Gutiérrez Hernández
Supervisor de producción: José D. Hernández Garduño

SÉPTIMA EDICIÓN, 2012

D.R. © 2012 por Pearson Educación de México, S.A. de C.V.
Atlacomulco 500-5o. piso
Col. Industrial Atoto
53519, Naucalpan de Juárez, Estado de México

Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana. Reg. núm. 1031.

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de esta publicación pueden reproducirse, registrarse o transmitirse, por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, sea electrónico, mecánico, fotoquímico, magnético o electroóptico, por fotocopia, grabación o cualquier otro, sin permiso previo por escrito del editor.

El préstamo, alquiler o cualquier otra forma de cesión de uso de este ejemplar requerirá también la autorización del editor o de sus representantes.

ISBN VERSIÓN IMPRESA: 978-607-32-0793-5
ISBN VERSIÓN E-BOOK: 978-607-32-0794-2
ISBN E-CHAPTER: 978-607-32-0795-9

PRIMERA IMPRESIÓN
Impreso en México. *Printed in Mexico.*

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 - 15 14 13 12

PEARSON

ACERCA DEL AUTOR

L. G. "Skip" Wade decidió especializarse en química durante su segundo año de estudiante en la Rice University, mientras tomaba clases de química orgánica con el profesor Ronald M. Magid. Después de titularse en la Rice University, en 1969, Wade ingresó a la Harvard University, donde realizó investigaciones con el profesor James D. White. Mientras estudiaba en Harvard fungió como Director de los Laboratorios orgánicos y fue influenciado en gran medida por los métodos técnicos de dos educadores de maestría, los profesores Leonard K. Nash y Frank H. Westheimer.



Después de completar su doctorado en Harvard en 1974, el Dr. Wade se unió a la Facultad de química en la Colorado State University. En el transcurso de quince años, el Dr. Wade enseñó química orgánica a miles de estudiantes dirigida hacia las carreras de todas las áreas de biología, química, medicina humana, medicina veterinaria y estudios ambientales. También realizó ensayos de investigación en las síntesis orgánicas y en la educación química, y escribió once libros que revisan la investigación actual en las síntesis orgánicas. Desde 1989, el Dr. Wade ha sido profesor de química en el Whitman College, donde enseña química orgánica y realiza investigaciones sobre síntesis orgánica y química forense. El Dr. Wade recibió el premio *A. E. Lange* por el *Distinguished Science Teaching* en Whitman en 1993.

El interés del Dr. Wade en la ciencia forense lo ha llevado a testificar como perito en casos de la corte que involucran drogas y armas de fuego; ha trabajado como instructor de armas de fuego en la policía, como consultor de drogas y oficial de seguridad de navegación en bote. También disfruta reparar y restaurar violines y arcos antiguos, lo cual ha realizado de manera profesional por muchos años.

A mis estudiantes y colegas
en el Whitman College

RESUMEN DE CONTENIDO

Prefacio xxiv

Volumen 1

1 Introducción y repaso 1
2 Estructura y propiedades de las moléculas orgánicas 40
3 Estructura y estereoquímica de los alcanos 83
4 El estudio de las reacciones químicas 127
5 Estereoquímica 169
6 Haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación 215
7 Estructura y síntesis de los alquenos 281
8 Reacciones de los alquenos 323
9 Alquinos 388
10 Estructura y síntesis de los alcoholes 421
11 Reacciones de los alcoholes 464
12 Espectroscopia infrarroja y espectrometría de masas 510
13 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear 561
14 Éteres, epóxidos y sulfuros 625
Apéndices A1
Respuestas a problemas seleccionados R1
Créditos fotográficos CF1
Índice I1

Volumen 2

15 Sistemas conjugados, simetría orbital y espectroscopia ultravioleta 665
16 Compuestos aromáticos 707
17 Reacciones de los compuestos aromáticos 751
18 Cetonas y aldehídos 807
19 Aminas 872
20 Ácidos carboxílicos 937
21 Derivados de ácidos carboxílicos 980
22 Condensaciones y sustituciones en alfa de compuestos carbonílicos 1043
23 Carbohidratos y ácidos nucleicos 1097
24 Aminoácidos, péptidos y proteínas 1153
25 Lípidos 1200
26 Polímeros sintéticos 1222
Apéndices A1
Respuestas a problemas seleccionados R1
Créditos fotográficos CF1
Índice I1

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CONTENIDO

Volumen 1

Acerca del autor v

Prefacio xxiv

1 INTRODUCCIÓN Y REPASO 1

1-1 Los orígenes de la química orgánica 1
1-2 Principios de la estructura atómica 3
1-3 Formación de enlaces: la regla del octeto 6
1-4 Estructuras de Lewis 7
1-5 Enlaces múltiples 8
Resumen: Patrones de enlaces comunes (neutros) 9
1-6 Electronegatividad y polaridad de enlace 9
1-7 Cargas formales 10
1-8 Estructuras iónicas 12
Resumen: Patrones comunes de enlace en los compuestos orgánicos y iones 13
1-9 Resonancia 13
1-10 Fórmulas estructurales 17
1-11 Fórmulas moleculares y empíricas 20
1-12 Ácidos y bases de Arrhenius 21
1-13 Ácidos y bases de Brønsted-Lowry 22
1-14 Ácidos y bases de Lewis 29
Glosario 32
Problemas de estudio 34

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620

2 ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LAS MOLÉCULAS ORGÁNICAS 40

2-1 Propiedades ondulatorias de los electrones en los orbitales 40
2-2 Orbitales moleculares 42
2-3 Enlace pi 45
2-4 Hibridación y formas moleculares 46
2-5 Cómo dibujar moléculas tridimensionales 50
2-6 Reglas generales de hibridación y geometría 51
2-7 Rotación de enlaces 55
2-8 Isomería 57
2-9 Polaridad de enlaces y moléculas 59
2-10 Fuerzas intermoleculares 62
2-11 Efecto de la polaridad sobre la solubilidad 66
2-12 Hidrocarburos 69
2-13 Compuestos orgánicos que contienen oxígeno 72
2-14 Compuestos orgánicos que contienen nitrógeno 74
Glosario 76
Problemas de estudio 79

3 ESTRUCTURA Y ESTEREOQUÍMICA DE LOS ALCANOS 83

3-1 Clasificación de los hidrocarburos (repaso) 83
3-2 Fórmulas moleculares de los alcanos 84
3-3 Nomenclatura de los alcanos 85
Resumen: Reglas para nombrar los alcanos 90
3-4 Propiedades físicas de los alcanos 91
3-5 Usos y fuentes de los alcanos 93
3-6 Reacciones de los alcanos 95
3-7 Estructura y conformaciones de los alcanos 96
3-8 Conformaciones del butano 100
3-9 Conformaciones de alcanos más grandes 102
3-10 Cicloalcanos 102
3-11 Isomería *cis-trans* en los cicloalcanos 105
3-12 Estabilidad de los cicloalcanos. Tensión de anillo 105
3-13 Conformaciones del ciclohexano 109
Estrategia para resolver problemas: Cómo dibujar conformaciones de silla 112
3-14 Conformaciones de ciclohexanos monosustituidos 113
3-15 Conformaciones de ciclohexanos disustituidos 116
Estrategia para resolver problemas: Cómo reconocer isómeros *cis* y *trans* 118
3-16 Moléculas bicíclicas 119
Glosario 121
Problemas de estudio 124

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

4 EL ESTUDIO DE LAS REACCIONES QUÍMICAS 127

4-1 Introducción 127
4-2 Cloración del metano 127
4-3 Reacción en cadena de radicales libres 128
Mecanismo clave: Halogenación por radicales libres 130
4-4 Constantes de equilibrio y energía libre 132
4-5 Entalpía y entropía 135
4-6 Entalpías de disociación de enlace 136
4-7 Cambios de entalpía en reacciones de cloración 137
4-8 Cinética y la ecuación de rapidez 139
4-9 Energía de activación y dependencia de la rapidez de reacción con respecto a la temperatura 141
4-10 Estados de transición 142
4-11 Rapidez de reacciones con varios pasos 144
4-12 La halogenación y su dependencia de la temperatura 145
4-13 Halogenación selectiva 146
4-14 Postulado de Hammond 151
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 153
4-15 Inhibidores de radicales 155
4-16 Intermediarios reactivos 156
Resumen: Intermediarios reactivos 162
Glosario 162
Problemas de estudio 165

5 ESTEREOQUÍMICA 169

5-1 Introducción 169
5-2 Quiralidad 170
5-3 Nomenclatura (*R*) y (*S*) de los átomos de carbono asimétricos 176
5-4 Actividad óptica 181
5-5 Discriminación biológica de enantiómeros 186
5-6 Mezclas racémicas 187
5-7 Exceso enantiomérico y pureza óptica 188
5-8 Quiralidad de sistemas conformacionalmente móviles 189
5-9 Compuestos quirales sin átomos asimétricos 191
5-10 Proyecciones de Fischer 193
Resumen: Las proyecciones de Fischer y su uso 198
5-11 Diasterómeros 198
Resumen: Tipos de isómeros 199
5-12 Estereoquímica de moléculas con dos o más carbonos asimétricos 200
5-13 Compuestos *meso* 201
5-14 Configuraciones absoluta y relativa 203
5-15 Propiedades físicas de los diasterómeros 205
5-16 Resolución de enantiómeros 206
Glosario 209
Problemas de estudio 211

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTESTAS EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620

6 HALUROS DE ALQUILO: SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA Y ELIMINACIÓN 215

6-1 Introducción 215
6-2 Nomenclatura de los haluros de alquilo 216
6-3 Usos comunes de los haluros de alquilo 218
6-4 Estructura de los haluros de alquilo 220
6-5 Propiedades físicas de los haluros de alquilo 221
6-6 Preparación de haluros de alquilo 223
Resumen: Métodos para preparar haluros de alquilo 226
6-7 Reacciones de los haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación 228
6-8 Sustitución nucleofílica de segundo orden: la reacción S_N2 229
Mecanismo clave: La reacción S_N2 230
6-9 Generalidades de la reacción S_N2 231
Resumen: Reacciones S_N2 de los haluros de alquilo 231
6-10 Factores que influyen en las reacciones S_N2: fuerza del nucleófilo 233
Resumen: Tendencia en la nucleofilia 234
6-11 Reactividad del sustrato en reacciones S_N2 237
6-12 Estereoquímica de la reacción S_N2 241
6-13 Sustitución nucleofílica de primer orden: reacción S_N1 243
Mecanismo clave: La reacción S_N1 244
6-14 Estereoquímica de la reacción S_N1 247
6-15 Reordenamientos en las reacciones S_N1 249
6-16 Comparación de las reacciones S_N1 y S_N2 252
Resumen: Sustituciones nucleofílicas 254
6-17 Eliminación de primer orden: reacción E1 255
Mecanismo clave: La reacción E1 255
Resumen: Reacciones de los carbocationes 259
6-18 Orientación posicional de la eliminación: regla de Zaitsev 260
6-19 Eliminación de segundo orden: reacción E2 261
Mecanismo clave: La reacción E2 262
6-20 Estereoquímica de la reacción E2 264
6-21 Comparación de los mecanismos de eliminación E1 y E2 265
Resumen: Reacciones de eliminación 267
Estrategia para resolver problemas: Predicción de sustituciones nucleofílicas y eliminaciones 267
Resumen: Reacciones de los haluros de alquilo 270
Glosario 273
Problemas de estudio 276

7 ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE LOS ALQUENOS 281

7-1 Introducción 281
7-2 Descripción orbital del enlace doble de los alquenos 282
7-3 Elementos de insaturación 283
7-4 Nomenclatura de los alquenos 285
7-5 Nomenclatura de los isómeros *cis-trans* 287
Resumen: Reglas para nombrar a los alquenos 289

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR · FUNDADA EN 1620 · QUITO · OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA

7-6 Importancia comercial de los alquenos 290
7-7 Estabilidad de los alquenos 292
7-8 Propiedades físicas de los alquenos 298
7-9 Síntesis de alquenos por eliminación de haluros de alquilo 300
7-10 Síntesis de alquenos por deshidratación de alcoholes 308
Mecanismo clave: Deshidratación de un alcohol catalizada con un ácido 309
7-11 Síntesis de alquenos mediante métodos industriales a altas temperaturas 311
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 312
Resumen: Métodos para sintetizar alquenos 316
Glosario 317
Problemas de estudio 319

8 REACCIONES DE ALQUENOS 323

8-1 Reactividad del enlace doble carbono-carbono 323
8-2 Adición electrofílica a alquenos 324
Mecanismo clave: Adición electrofílica a alquenos 324
8-3 Adición de haluros de hidrógeno a alquenos 326
8-4 Adición de agua: hidratación de alquenos 332
8-5 Hidratación por oximercuración-desmercuración 335
8-6 Alcoximercuración-desmercuración 337
8-7 Hidroboración de alquenos 338
8-8 Adición de halógenos a alquenos 344
8-9 Formación de halohidrinas 347
8-10 Hidrogenación catalítica de los alquenos 350
8-11 Adición de carbenos a alquenos 352
8-12 Epoxidación de alquenos 355
8-13 Apertura de epóxidos catalizada por ácido 357
8-14 Hidroxilación *sin* de alquenos 360
8-15 Ruptura oxidativa de alquenos 362
8-16 Polimerización de alquenos 365
8-17 Metátesis de olefinas 369
Estrategia para resolver problemas: Síntesis orgánica 372
Resumen: Reacciones de alquenos 374
Glosario 379
Problemas de estudio 382

9 ALQUINOS 388

9-1 Introducción 388
9-2 Nomenclatura de los alquinos 389
9-3 Propiedades físicas de los alquinos 390
9-4 Importancia comercial de los alquinos 390
9-5 Estructura electrónica de los alquinos 392
9-6 Acidez de los alquinos. Formación de iones acetiluro 393
9-7 Síntesis de alquinos a partir de acetiluros 395
9-8 Síntesis de alquinos por reacciones de eliminación 399
Resumen: Síntesis de alquinos 400

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
BIBLIOTECA
QUITO

9-9 Reacciones de adición de alquinos 401
9-10 Oxidación de alquinos 411
Estrategia para resolver problemas: Síntesis multipasos 413
Resumen: Reacciones de los alquinos 414
Glosario 417
Problemas de estudio 418

10 ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE LOS ALCOHOLES 421

10-1 Introducción 421
10-2 Estructura y clasificación de los alcoholes 421
10-3 Nomenclatura de alcoholes y fenoles 423
10-4 Propiedades físicas de los alcoholes 427
10-5 Alcoholes comercialmente importantes 429
10-6 Acidez de los alcoholes y fenoles 431
10-7 Síntesis de alcoholes: introducción y repaso 434
Resumen: Síntesis de alcoholes previas 434
10-8 Reactivos organometálicos para síntesis de alcoholes 436
10-9 Adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos 439
Mecanismo clave: Reacciones de Grignard 439
Resumen: Reacciones de Grignard 446
10-10 Reacciones secundarias de los reactivos organometálicos: reducción de haluros de alquilo 447
10-11 Reducción del grupo carbonilo: síntesis de alcoholes 1° y 2° 449
Resumen: Reacciones de $LiAlH_4$ y $NaBH_4$ 452
Resumen: Síntesis de alcoholes mediante adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo 453
10-12 Tioles (mercaptanos) 455
Glosario 457
Problemas de estudio 459

11 REACCIONES DE LOS ALCOHOLES 464

11-1 Estados de oxidación de los alcoholes y grupos funcionales relacionados 464
11-2 Oxidación de alcoholes 466
11-3 Métodos adicionales para la oxidación de alcoholes 469
11-4 Oxidación biológica de los alcoholes 471
11-5 Alcoholes como nucleófilos y electrófilos. Formación de tosilatos 472
Resumen: Reacciones S_N2 de los ésteres tosilato 475
11-6 Reducción de alcoholes 475
11-7 Reacciones de alcoholes con ácidos hidrohálicos (haluros de hidrógeno) 476
11-8 Reacciones de alcoholes con haluros de fósforo 481
11-9 Reacciones de alcoholes con cloruro de tionilo 482
11-10 Reacciones de deshidratación de alcoholes 484
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 488
11-11 Reacciones exclusivas de los dioles 491
11-12 Esterificación de alcoholes 493
11-13 Ésteres de ácidos inorgánicos 494

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
QUITO FUNDADA EN 1620

11-14 Reacciones de los alcóxidos 497
Mecanismo clave: Síntesis de Williamson de éteres 497
Estrategia para resolver problemas: Síntesis de múltiples pasos 499
Resumen: Reacciones de los alcoholes 502
Glosario 504
Problemas de estudio 506

12 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA Y ESPECTROMETRÍA DE MASAS 510

12-1 Introducción 510
12-2 Espectro electromagnético 511
12-3 Región infrarroja 512
12-4 Vibraciones moleculares 513
12-5 Vibraciones activas e inactivas en el IR 515
12-6 Medición del espectro IR 516
12-7 Espectroscopia infrarroja de hidrocarburos 519
12-8 Absorciones características de alcoholes y aminas 524
12-9 Absorciones características de los compuestos carbonílicos 525
12-10 Absorciones características de los enlaces C—N 531
12-11 Resumen simplificado de las frecuencias de estiramientos IR 532
12-12 Lectura e interpretación de los espectros IR (problemas resueltos) 534
12-13 Introducción a la espectrometría de masas 539
12-14 Determinación de la fórmula molecular por medio de la espectrometría de masas 543
12-15 Patrones de fragmentación en la espectrometría de masas 546
Resumen: Patrones de fragmentación comunes 551
Glosario 553
Problemas de estudio 554

13 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR 561

13-1 Introducción 561
13-2 Teoría de la resonancia magnética nuclear 561
13-3 Protección magnética por parte de los electrones 564
13-4 Espectrómetro de RMN 566
13-5 Desplazamiento químico 567
13-6 Número de señales 574
13-7 Áreas de las señales 575
13-8 Desdoblamiento espín-espín 578
Estrategia para resolver problemas: Dibujo de un espectro de RMN 583
13-9 Desdoblamiento complejo 587
13-10 Protones estereoquímicamente no equivalentes 590
13-11 Dependencia del tiempo de la espectroscopia de RMN 593
Estrategia para resolver problemas: Interpretación de los espectros de RMN de protón 596
13-12 Espectroscopia de RMN de carbono-13 601

13-13 Interpretación de los espectros de RMN de carbono 609
13-14 Imagen por resonancia magnética nuclear 611
Estrategia para resolver problemas: Problemas de espectroscopia 612
Glosario 616
Problemas de estudio 618

14 ÉTERES, EPÓXIDOS Y SULFUROS 625

14-1 Introducción 625
14-2 Propiedades físicas de los éteres 625
14-3 Nomenclatura de los éteres 630
14-4 Espectroscopia de los éteres 633
14-5 Síntesis de Williamson de éteres 635
14-6 Síntesis de éteres por alcoximercuración-desmercuración 636
14-7 Síntesis industrial: deshidratación bimolecular de los alcoholes 637
Resumen: Síntesis de éteres (repaso) 638
14-8 Ruptura de éteres por HBr y HI 638
14-9 Autooxidación de los éteres 641
Resumen: Reacciones de los éteres 641
14-10 Sulfuros (tioéteres) 642
14-11 Síntesis de epóxidos 644
Resumen: Síntesis de epóxidos 647
14-12 Apertura del anillo de los epóxidos catalizada por un ácido 648
14-13 Apertura del anillo de los epóxidos catalizada por una base 651
14-14 Orientación de la apertura del anillo del epóxido 652
14-15 Reacciones de los epóxidos con reactivos de Grignard y de organolitio 654
14-16 Resinas epóxicas: la llegada de los pegamentos modernos 655
Resumen: Reacciones de los epóxidos 657
Glosario 658
Problemas de estudio 660

APÉNDICES 1243

1A RMN: Desplazamientos químicos de los protones A2
1B RMN: Constantes de acoplamiento espín-espín A4
1C RMN: Desplazamientos químicos de ^{13}C en compuestos orgánicos A5
2A IR: Frecuencias infrarrojas características de los grupos A6
2B IR: Absorciones infrarrojas características de los grupos funcionales A9
3 UV: Reglas de Woodward-Fieser para la predicción de los espectros UV-Visible A11
4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos A15
4B Sugerencias para el desarrollo de síntesis multipasos A18
5 Valores de pK_a para los compuestos representativos A19

Respuestas a problemas seleccionados R1

Créditos fotográficos CF1

Índice I1

Volumen 2

15 SISTEMAS CONJUGADOS, SIMETRÍA ORBITAL Y ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA 665

15-1 Introducción 665
15-2 Estabilidades de los dienos 665
15-3 Representación del orbital molecular de un sistema conjugado 667
15-4 Cationes alílicos 671
15-5 Adiciones 1,2 y 1,4 a dienos conjugados 672
15-6 Control cinético y control termodinámico en la adición de HBr al 1,3-butadieno 674
15-7 Radicales alílicos 676
15-8 Orbitales moleculares del sistema alílico 678
15-9 Configuraciones electrónicas del radical, catión y anión alilo 680
15-10 Reacciones de desplazamiento S_N2 de haluros y tosilatos alílicos 681
15-11 La reacción de Diels-Alder 682
Mecanismo clave: Reacción de Diels-Alder 682
15-12 Reacción de Diels-Alder como ejemplo de una reacción pericíclica 691
15-13 Espectroscopia de absorción en el ultravioleta 694
Glosario 701
Problemas de estudio 703

16 COMPUESTOS AROMÁTICOS 707

16-1 Introducción: el descubrimiento del benceno 707
16-2 Estructura y propiedades del benceno 707
16-3 Los orbitales moleculares del benceno 711
16-4 Representación del ciclobutadieno con orbitales moleculares 714
16-5 Compuestos aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos 716
16-6 Regla de Hückel 716
16-7 Deducción de la regla de Hückel con orbitales moleculares 718
16-8 Iones aromáticos 719
16-9 Compuestos aromáticos heterocíclicos 725
16-10 Hidrocarburos aromáticos polinucleares 729
16-11 Alótropos aromáticos del carbono 731
16-12 Compuestos heterocíclicos fusionados 733
16-13 Nomenclatura de los derivados de benceno 734
16-14 Propiedades físicas del benceno y sus derivados 736
16-15 Espectroscopia de los compuestos aromáticos 737
Glosario 740
Problemas de estudio 742

17 REACCIONES DE LOS COMPUESTOS AROMÁTICOS 751

17-1 Sustitución electrofílica aromática 751
Mecanismo clave: Sustitución electrofílica aromática 752
17-2 Halogenación del benceno 753
17-3 Nitración del benceno 755
17-4 Sulfonación del benceno 757

17-5 Nitración del tolueno: efecto del grupo alquilo sobre la sustitución 759
17-6 Sustituyentes activadores, orientadores *orto-para* 761
Resumen: Grupos y compuestos activadores, orientadores *orto-para* 764
17-7 Sustituyentes desactivadores, orientadores *meta* 765
Resumen: Desactivadores, orientadores *meta* 768
17-8 Sustituyentes halogenados: desactivadores, pero orientadores *orto-para* 768
Resumen: Efectos de orientación de los sustituyentes 770
17-9 Efectos de múltiples sustituyentes sobre la sustitución electrofílica aromática 770
17-10 Alquilación Friedel-Crafts 773
17-11 Acilación de Friedel-Crafts 777
Resumen: Comparación de la alquilación y la acilación de Friedel-Crafts 780
17-12 Sustitución nucleofílica aromática 782
17-13 Reacciones de adición de los derivados del benceno 787
17-14 Reacciones en cadenas laterales de los derivados del benceno 789
17-15 Reacciones de los fenoles 793
Resumen: Reacciones de los compuestos aromáticos 796
Glosario 799
Problemas de estudio 802

18 CETONAS Y ALDEHÍDOS 807

18-1 Compuestos carbonílicos 807
18-2 Estructura del grupo carbonilo 808
18-3 Nomenclatura de cetonas y aldehídos 808
18-4 Propiedades físicas de las cetonas y aldehídos 811
18-5 Espectroscopia de las cetonas y aldehídos 813
18-6 Importancia industrial de las cetonas y aldehídos 820
18-7 Repaso de las síntesis de cetonas y aldehídos 820
18-8 Síntesis de cetonas y aldehídos mediante 1,3-ditianos 824
18-9 Síntesis de cetonas a partir de ácidos carboxílicos 825
18-10 Síntesis de cetonas a partir de nitrilos 826
18-11 Síntesis de aldehídos y cetonas a partir de cloruros de ácido 827
Resumen: Síntesis de cetonas y aldehídos 828
18-12 Reacciones de cetonas y aldehídos: adición nucleofílica 831
Mecanismos clave: Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo 833
18-13 Reacción de Wittig 834
18-14 Hidratación de cetonas y aldehídos 838
18-15 Formación de cianohidrinas 840
18-16 Formación de iminas 842
Mecanismo clave: Formación de iminas 842
18-17 Condensaciones con hidroxilamina e hidracinas 845
Resumen: Condensaciones de aminas con cetonas y aldehídos 846
18-18 Formación de acetales 847
Mecanismo clave: Formación de acetales 848
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 850
18-19 Uso de acetales como grupos protectores 852
18-20 Oxidación de aldehídos 854

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620

18-21 Reducciones de cetonas y aldehídos 854
Resumen: Reacciones de cetonas y aldehídos 857
Glosario 860
Problemas de estudio 863

19 AMINAS 872

19-1 Introducción 872
19-2 Nomenclatura de las aminas 873
19-3 Estructura de las aminas 875
19-4 Propiedades físicas de las aminas 877
19-5 Basicidad de aminas 879
19-6 Efectos de la basicidad de las aminas 880
19-7 Sales de aminas 882
19-8 Sales de aminas como catalizadores de transferencia de fase 884
19-9 Espectroscopia de aminas 886
19-10 Reacciones de aminas con cetonas y aldehídos (repaso) 890
19-11 Sustitución aromática de arilaminas y piridina 890
19-12 Alquilación de aminas por haluros de alquilo 894
19-13 Acilación de aminas por cloruros de ácido 895
19-14 Formación de sulfonamidas 897
19-15 Aminas como grupos salientes: eliminación de Hofmann 898
19-16 Oxidación de aminas; eliminación de Cope 902
19-17 Reacciones de aminas con ácido nitroso 904
19-18 Reacciones de sales de arildiazonio 906
Resumen: Reacciones de aminas 910
19-19 Síntesis de aminas por aminación reductiva 912
19-20 Síntesis de aminas por acilación-reducción 915
19-21 Síntesis limitada a aminas primarias 916
Resumen: Síntesis de aminas 923
Glosario 925
Problemas de estudio 928

20 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 937

20-1 Introducción 937
20-2 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos 937
20-3 Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos 941
20-4 Acidez de los ácidos carboxílicos 942
20-5 Sales de los ácidos carboxílicos 946
20-6 Fuentes comerciales de los ácidos carboxílicos 949
20-7 Espectroscopia de los ácidos carboxílicos 950
20-8 Síntesis de ácidos carboxílicos 954
Resumen: Síntesis de ácidos carboxílicos 957
20-9 Reacciones de ácidos carboxílicos y derivados; sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo 958
20-10 Condensación de ácidos con alcoholes: esterificación de Fischer 960
Mecanismo clave: Esterificación de Fischer 961

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

20-11 Esterificación usando diazometano 964
20-12 Condensación de ácidos con aminas: síntesis directa de amidas 965
20-13 Reducción de ácidos carboxílicos 965
20-14 Alquilación de ácidos carboxílicos para formar cetonas 967
20-15 Síntesis y usos de cloruros de ácido 968
Resumen: Reacciones de ácidos carboxílicos 970
Glosario 972
Problemas de estudio 973

21 DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 980

21-1 Introducción 980
21-2 Estructura y nomenclatura de los derivados de ácido 981
21-3 Propiedades físicas de los derivados de ácidos carboxílicos 987
21-4 Espectroscopia de los derivados de ácidos carboxílicos 989
21-5 Interconversión de los derivados de ácido por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo 996
Mecanismo clave: Mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica de grupos acilo 997
21-6 Transesterificación 1005
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 1006
21-7 Hidrólisis de los derivados de ácidos carboxílicos 1008
21-8 Reducción de derivados de ácido 1013
21-9 Reacciones de derivados de ácido con reactivos organometálicos 1015
21-10 Resumen de la química de los cloruros de ácido 1017
21-11 Resumen de la química de anhídridos 1018
21-12 Resumen de la química de los ésteres 1021
21-13 Resumen de la química de las amidas 1024
21-14 Resumen de la química de los nitrilos 1027
21-15 Tioésteres 1028
21-16 Ésteres y amidas del ácido carbónico 1030
Glosario 1032
Problemas de estudio 1034

22 CONDENSACIONES Y SUSTITUCIONES EN ALFA DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS 1043

22-1 Introducción 1043
22-2 Enoles e iones enolato 1044
22-3 Alquilación de los iones enolato 1048
22-4 Formación y alquilación de enaminas 1049
22-5 Halogenación en alfa de cetonas 1052
22-6 α-Bromación de ácidos: la reacción de HVZ 1057
22-7 Condensación aldólica de cetonas y aldehídos 1057
Mecanismo clave: Condensación aldólica catalizada por base 1058
22-8 Deshidratación de los productos aldólicos 1061
Mecanismo clave: Deshidratación de un aldol catalizada por base 1061

BIBLIOTECA CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

22-9 Condensaciones aldólicas cruzadas 1062
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 1063
22-10 Ciclaciones aldólicas 1065
22-11 Diseño de síntesis mediante condensaciones aldólicas 1066
22-12 Condensación de Claisen de ésteres 1067
Mecanismo clave: Condensación de Claisen de ésteres 1068
22-13 Condensación de Dieckmann: una ciclación de Claisen 1070
22-14 Condensaciones de Claisen cruzadas 1071
22-15 Síntesis con compuestos β-dicarbonílicos 1074
22-16 Síntesis con el éster malónico 1076
22-17 Síntesis con el éster acetoacético 1079
22-18 Adiciones conjugadas: reacción de Michael 1081
22-19 Anillación de Robinson 1085
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 1086
Resumen: Adiciones y condensaciones de enolatos 1088
Glosario 1090
Problemas de estudio 1092

23 CARBOHIDRATOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS 1097

23-1 Introducción 1097
23-2 Clasificación de los carbohidratos 1098
23-3 Monosacáridos 1099
23-4 Diasterómeros eritro y treo 1102
23-5 Epímeros 1103
23-6 Estructuras cíclicas de los monosacáridos 1104
23-7 Anómeros de los monosacáridos; mutarrotación 1108
23-8 Reacciones de los monosacáridos: reacciones secundarias en medio básico 1110
23-9 Reducción de monosacáridos 1112
23-10 Oxidación de los monosacáridos; azúcares reductores 1113
23-11 Azúcares no reductores: formación de glicósidos 1115
23-12 Formación de éteres y ésteres 1117
23-13 Reacciones con fenilhidracina: formación de osazonas 1119
23-14 Acortamiento de la cadena: degradación de Ruff 1120
23-15 Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer 1121
Resumen: Reacciones de los azúcares 1122
23-16 Comprobación de Fischer de la configuración de la glucosa 1124
23-17 Determinación del tamaño del anillo; ruptura de los azúcares por ácido peryódico 1127
23-18 Disacáridos 1129
23-19 Polisacáridos 1134
23-20 Ácidos nucleicos: introducción 1137
23-21 Ribonucleósidos y ribonucleótidos 1139
23-22 Estructura del ácido ribonucleico 1141
23-23 Desoxirribosa y la estructura del ácido desoxirribonucleico 1141
23-24 Funciones adicionales de los nucleótidos 1145
Glosario 1147
Problemas de estudio 1149

24 AMINOÁCIDOS, PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS 1153

24-1 Introducción 1153
24-2 Estructura y estereoquímica de los α-aminoácidos 1154
24-3 Propiedades ácido-base de los aminoácidos 1158
24-4 Puntos isoeléctricos y electroforesis 1160
24-5 Síntesis de los aminoácidos 1161
Resumen: Síntesis de aminoácidos 1166
24-6 Resolución de aminoácidos 1167
24-7 Reacciones de aminoácidos 1167
Resumen: Reacciones de aminoácidos 1170
24-8 Estructura y nomenclatura de péptidos y proteínas 1170
24-9 Determinación de la estructura de péptidos 1174
24-10 Síntesis de péptidos en disolución 1180
24-11 Síntesis de péptidos en fase sólida 1183
24-12 Clasificación de las proteínas 1188
24-13 Niveles de la estructura de las proteínas 1188
24-14 Desnaturalización de las proteínas 1191
Glosario 1193
Problemas de estudio 1196

25 LÍPIDOS 1200

25-1 Introducción 1200
25-2 Ceras 1200
25-3 Triglicéridos 1201
25-4 Saponificación de grasas y aceites: jabones y detergentes 1205
25-5 Fosfolípidos 1208
25-6 Esteroides 1210
25-7 Prostaglandinas 1213
25-8 Terpenos 1214
Glosario 1217
Problemas de estudio 1219

26 POLÍMEROS SINTÉTICOS 1222

26-1 Introducción 1222
26-2 Polímeros de adición 1223
26-3 Estereoquímica de los polímeros 1229
26-4 Control estereoquímico de la polimerización; catalizadores de Ziegler-Natta 1230
26-5 Cauchos naturales y sintéticos 1230
26-6 Copolímeros de dos o más monómeros 1232
26-7 Polímeros de condensación 1232
26-8 Estructura y propiedades de los polímeros 1236
Glosario 1238
Problemas de estudio 1239

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

APÉNDICES 1243

1A RMN: Desplazamientos químicos de los protones A2
1B RMN: Constantes de acoplamiento espín-espín A4
1C RMN: Desplazamientos químicos de ^{13}C en compuestos orgánicos A5
2A IR: Frecuencias infrarrojas características de los grupos A6
2B IR: Absorciones infrarrojas características de los grupos funcionales A9
3 UV: Reglas de Woodward-Fieser para la predicción de los espectros UV-Visible A11
4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos A15
4B Sugerencias para el desarrollo de síntesis multipasos A18
5 Valores de pK_a para los compuestos representativos A19

Respuestas a problemas seleccionados R1

Créditos fotográficos CF1

Índice I1

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

MECANISMOS CLAVE

CAPÍTULO 4 Halogenación por radicales libres 130
CAPÍTULO 6 La reacción S_N2 230
La reacción S_N1 244
La reacción E1 255
La reacción E2 262
CAPÍTULO 7 Deshidratación de un alcohol catalizada con un ácido 309
CAPÍTULO 8 Adición electrofílica a alquenos 324
CAPÍTULO 10 Reacciones de Grignard 439
CAPÍTULO 11 Síntesis de Williamson de éteres 497
CAPÍTULO 15 Reacción de Diels-Alder 682
CAPÍTULO 17 Sustitución electrofílica aromática 752
CAPÍTULO 18 Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo 833
Formación de iminas 842
Formación de acetales 848
CAPÍTULO 20 Esterificación de Fischer 961
CAPÍTULO 21 Mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica de grupos acilo 997
CAPÍTULO 22 Condensación aldólica catalizada por base 1058
Deshidratación de un aldol catalizada por base 1061
Condensación de Claisen de ésteres 1068

MECANISMOS

CAPÍTULO 6 Bromación alílica 225
Inversión de configuración en la reacción S_N2 241
Racemización en la reacción S_N1 248
Desplazamiento de hidruro en una reacción S_N1 250
Desplazamiento de metilo en una reacción S_N1 251
Reordenamiento en una reacción E1 258
CAPÍTULO 7 Deshidrohalogenación mediante el mecanismo E2 300
Estereoquímica de la reacción E2 302
Desbromación de un dibromuro vecinal 306
CAPÍTULO 8 Adición iónica de HX a un alqueno 327
Adición de HBr a alquenos por radicales libres 329
Hidratación de un alqueno catalizada por ácido 333
Oximercuración de un alqueno 335
Hidroboración de un alqueno 340
Adición de halógenos a alquenos 345
Formación de halohidrinas 347
Epoxidación de alquenos 356
Apertura de epóxidos catalizada por ácido 357
Metátesis de olefinas 372
CAPÍTULO 9 Reducción con metal-amoniaco de un alquino 404
Tautomería ceto-enol catalizada por un ácido 408
Tautomería ceto-enol catalizada con una base 410

CAPÍTULO 10 Reducción de un grupo carbonilo mediante un hidruro 450
CAPÍTULO 11 Reacción de un alcohol terciario con HBr (S_N1) 477
Reacción de un alcohol primario con HBr (S_N2) 477
Reacción de alcoholes con PBr_3 481
(Repaso): deshidratación de un alcohol catalizada por ácido 484
Reordenamiento pinacólico 491
CAPÍTULO 14 Ruptura de un éter por HBr o HI 639
Apertura de epóxidos catalizada por un ácido en agua 648
Apertura de epóxidos catalizada por un ácido en una disolución con alcohol 649
Apertura de epóxidos catalizada por una base 651
CAPÍTULO 15 Adiciones 1,2 y 1,4 a un dieno conjugado 673
Bromación alílica por radicales libres 676
CAPÍTULO 17 Bromación del benceno 753
Nitración del benceno 756
Sulfonación del benceno 757
Alquilación de Friedel–Crafts 774
Acilación de Friedel–Crafts 778
Sustitución nucleofílica aromática (adición-eliminación) 783
Sustitución nucleofílica aromática (mecanismo del bencino) 786
La reducción de Birch 788
CAPÍTULO 18 Reacción Wittig 836
Hidratación de cetonas y aldehídos 839
Formación de cianohidrinas 840
Reducción de Wolff–Kishner 857
CAPÍTULO 19 Sustitución electrofílica aromática de la piridina 892
Sustitución nucleofílica aromática de la piridina 893
Acilación de una amina por un cloruro de ácido 895
Eliminación de Hofmann 899
Eliminación de Cope de un óxido de amina 903
Diazotización de una amina 904
Reordenamiento de Hofmann de amidas 921
CAPÍTULO 20 Sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo en la hidrólisis básica de un éster 959
Esterificación mediante diazometano 964
CAPÍTULO 21 Conversión de un cloruro de ácido en un anhídrido 1000
Conversión de un cloruro de ácido en un éster 1000
Conversión de un cloruro de ácido en una amida 1001
Conversión de un anhídrido de ácido en un éster 1001
Conversión de un anhídrido de ácido en una amida 1002
Conversión de un éster en una amida (amonólisis de un éster) 1002
Transesterificación 1007
Saponificación de un éster 1009
Hidrólisis básica de una amida 1011
Hidrólisis ácida de una amida 1011

Hidrólisis de un nitrilo catalizada por base 1012
Reducción de un éster por medio de hidruro 1013
Reducción de una amida a una amina 1014
Reacción de un éster con dos moles de un reactivo de Grignard 1016
CAPÍTULO 22 Sustitución en alfa 1043
Adición de un enolato a cetonas y aldehídos (una condensación) 1044
Sustitución de un enolato en un éster (una condensación) 1044
Tautomerismo ceto-enólico catalizado por base 1044
Tautomerismo ceto-enólico catalizado por ácido 1045
Halogenación promovida por base 1052
Pasos finales de la reacción del haloformo 1054
Halogenación en alfa catalizada por ácido 1055
Condensación aldólica catalizada por ácido 1060
Adición 1,2 y adición 1,4 (adición conjugada) 1082
CAPÍTULO 23 Formación de un hemiacetal cíclico 1104
Epimerización catalizada por base de la glucosa 1111
Reordenamiento a un enodiol catalizado por base 1111
CAPÍTULO 26 Polimerización por radicales libres 1225
Polimerización catiónica 1226
Polimerización aniónica 1228

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

PREFACIO

Al estudiante

A medida que comience su estudio de la química orgánica, podría sentirse abrumado por el número de compuestos, nombres, reacciones y mecanismos con los que se enfrenta. Podría incluso preguntarse si puede aprender todo este material en un solo curso. La función más importante de un libro de texto es organizar el material para demostrar que la mayor parte de la química orgánica consiste en unos cuantos principios básicos y muchas extensiones y aplicaciones de esos principios. No necesita de una gran memoria si comprende los conceptos principales y desarrolla flexibilidad en la aplicación de estos conceptos. Para ser franco, tengo mala memoria y odio memorizar listas de información. No recuerdo los detalles específicos de la mayoría de las reacciones y los mecanismos presentados en este libro, pero puedo desarrollarlos recordando unos cuantos principios básicos, como que "la deshidratación de alcoholes por lo regular se lleva a cabo por medio de mecanismos E1".

No obstante, tendrá que aprender algunos hechos y principios fundamentales que sirven como el "vocabulario" de trabajo de cada capítulo. Como estudiante aprendí esto de la manera difícil cuando saqué una D en mi segundo examen de química orgánica. Pensé que la orgánica sería como la química general, donde podía memorizar un par de ecuaciones e improvisar durante los exámenes. Por ejemplo, en el capítulo de los gases ideales, memorizaría $PV = nRT$ y estaría listo. Cuando traté el mismo método en orgánica, obtuve una D. Aprendemos a través de los errores y aprendí mucho con la química orgánica.

Al escribir este libro he tratado de señalar un número pequeño de hechos y principios importantes que deben aprenderse para prepararse en la resolución de problemas. Por ejemplo, de los cientos de mecanismos de reacción mostrados aquí, alrededor de 20 son los pasos mecánicos fundamentales que se combinan en otros más largos y complicados. He resaltado estos pasos fundamentales en los recuadros *Mecanismo clave* para alertarle de su importancia. La espectroscopia es otra área donde un estudiante podría sentirse presionado para memorizar cientos de hechos, como los desplazamientos químicos de la RMN y las frecuencias de vibración en el infrarrojo. Yo no podría hacerlo, por lo que siempre he sobrevivido con el conocimiento de casi una docena de desplazamientos químicos de la RMN y otra docena de frecuencias de vibración en el infrarrojo, y sabiendo cómo son afectados por otras influencias. He presentado estas frecuencias importantes del infrarrojo en la tabla 12-2 y los desplazamientos químicos de la RMN en la 13-3.

No trate de memorizar todo a lo largo de este curso; no funciona. Tiene que conocer qué está pasando para que pueda aplicar lo que indica el material. Además, no piense (como yo lo hice) que puede sobrevivir sin memorizar nada. Lea el capítulo, escuche con atención las clases y resuelva los problemas. Los problemas le indicarán si conoce o no el material. Si puede resolver los problemas debe irle bien en los exámenes. Si no puede resolver los problemas es probable que tampoco le vaya bien en los exámenes. Si tiene que consultar un punto para resolver los problemas, ese punto es bueno para aprender.

Aquí presento algunas sugerencias que les doy a mis estudiantes al inicio del curso:

1. Lea el material en el libro antes de la clase (en promedio de 13 a 15 páginas por clase). Si sabe qué esperar y qué hay en el libro puede tomar unas cuantas notas y pasar más tiempo escuchando y comprendiendo la clase.
2. Después de la clase, revise sus notas, el libro, y resuelva los problemas dentro del capítulo. Lea también el material para la siguiente clase.
3. Si tiene dudas de algo, visite de inmediato a su profesor durante las horas de oficina, antes de que se atrase. Lleve consigo sus intentos de soluciones a los problemas para que el profesor vea en dónde está teniendo problemas.
4. Para estudiar para un examen, primero revise cada capítulo y sus notas, luego concéntrese en los problemas de final de capítulo. También use los exámenes anteriores para practicar, si están disponibles.

Recuerde las dos "reglas de oro" de la química orgánica.

1. ***No se quede atrás!*** El curso avanza demasiado rápido y es difícil ponerse al día.
2. ***Resuelva muchos problemas.*** Todos necesitan práctica, y los problemas muestran dónde necesita trabajar más.

Siempre escucho con atención a los estudiantes que usan este libro. Si tiene alguna sugerencia acerca de cómo podría mejorarlo, o si ha encontrado un error, por favor hágamelo saber (L. G. Wade, Whitman College, Walla Walla, WA 99362: E-mail wadelg@whitman.edu). Tomo las sugerencias de los estudiantes con seriedad y cientos de ellas ahora aparecen en este libro. Por ejemplo, un estudiante de Whitman, Brian Lian, sugirió la figura 21-9, y un estudiante de la University of Minnesota (y piloto de carreras), Jim Coleman, me proporcionó los hechos del uso de metanol en Indianápolis.

Buena suerte con la química orgánica. Estoy seguro de que disfrutará este curso, en especial si se relaja y desarrolla un interés en aprender cómo los compuestos orgánicos influyen en nuestras vidas. Mi objetivo al escribir este libro ha sido hacer el proceso un poco más fácil: construir los conceptos de manera lógica, uno después de otro, para que fluyan de forma natural uno tras otro. Estas sugerencias y recomendaciones para la resolución de problemas han ayudado a mis estudiantes en el pasado y espero que algunas de ellas le ayuden a comprender y a usar el material. Incluso si su memoria es peor que la mía (muy poco probable), debe ser capaz de hacerlo bien en la química orgánica. Espero que ésta sea una buena experiencia de aprendizaje para todos nosotros.

L. G. Wade, Jr.
Walla Walla, Washington
wadelg@whitman.edu

Al profesor

Al escribir la primera edición de este libro, mi objetivo era producir un texto moderno y claro que usará las técnicas más efectivas de presentación y revisión. Las ediciones siguientes ampliaron y perfeccionaron este objetivo con una reescritura y reorganización sustanciales, y con varias características nuevas. Esta séptima edición incorpora aún más mejoras que la sexta, con revisiones en la organización, escritura e imágenes. Algunas de las modificaciones hechas en las ediciones más recientes son:

1. ***Recuadros de mecanismos.*** Aproximadamente 100 de los mecanismos más importantes han sido organizados en estos recuadros, con grandes encabezados azules para una revisión fácil. En esta séptima edición, estos recuadros se han mejorado para hacer los pasos individuales más claros para los estudiantes. He tratado de elegir la mayoría de los procesos estándar que casi todos enseñan; sin embargo, en algunos casos parece que sería bueno tratar otros sistemas. Si hay mecanismos adicionales que deban ponerse en recuadros, o alguno que no deba estarlo, por favor hágame saber lo que piensa.

   Para esta elección he usado dos criterios principales. Si es uno de los mecanismos fundamentales que forma parte de otros más grandes y complejos, entonces lo pongo como mecanismo clave. Los ejemplos son S_N1, S_N2, E1, E2, la sustitución nucleofílica de acilos, la sustitución aromática electrofílica, la adición nucleofílica a carbonilos, y así sucesivamente. El otro criterio es más subjetivo: si el mecanismo es uno de los que espero que los estudiantes realicen en los exámenes, entonces es un mecanismo clave. Algunos ejemplos son la formación de iminas y acetales, condensaciones aldólicas y de Claisen, y así sucesivamente. Si siente que he dejado alguno fuera o incluido uno que no debe ser un mecanismo clave, por favor hágamelo saber.
2. ***Cobertura actualizada.*** En la sexta y séptima ediciones, he actualizado varios términos que poco a poco han recibido aceptación entre los químicos orgánicos. Ejemplos son la *entalpía de disociación del enlace* que reemplaza la *energía de disociación del enlace* más ambigua y la más nueva transliteración de *Zaitsev* que reemplaza la an-

tigua de *Saytzeff*. He continuado la transición gradual a la nueva nomenclatura de la IUPAC con las localizaciones revisadas de los números, como en el hexa-1,3-dieno en vez de 1,3-hexadieno. También he completado la transición de kcal a kJ como las unidades de energía principal, dado que las unidades kJ se usan en todos los textos de química general actuales.

He agregado varias secciones a ediciones recientes para tratar material nuevo o de interés actual.

Capítulo 4: se agregó una sección sobre inhibidores de radicales libres para mostrar a los estudiantes cómo algunos de los inhibidores comunes rompen la reacción en cadena de los radicales libres y su importancia en la química y la bioquímica.

Capítulo 5: usando la definición de Mislow y Siegel (*J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319), introduje el término popular (con frecuencia definido de manera incorrecta) *estereocentro* y explico sus diferencias con los términos de la IUPAC: *centro de quiralidad* y *átomo de carbono asimétrico* (o *átomo de carbono quiral*). Estereocentro es mucho más amplio que el término más preciso *átomo de carbono asimétrico*, y asume que ya se conocen las propiedades estereoquímicas de la molécula (para saber cuáles enlaces darán origen a los estereoisómeros en su intercambio). El uso casual del término amplio *estereocentro* donde se requiere un término más preciso con frecuencia resulta en falacias lógicas (*J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 1793). Por ello he continuado alentando a los estudiantes a identificar los átomos de carbono asimétricos (inmediatamente aparentes) para usarlos como herramientas al examinar una molécula para determinar su estereoquímica.

Capítulo 8: se explica el trabajo de la reducción asimétrica, trabajo por el que Noyori y Knowles ganaron el premio Nobel, junto con sus implicaciones para la síntesis de fármacos enantioselectivos. Se ha agregado una nueva sección que cubre el mecanismo y los usos sintéticos de las metátesis de olefinas, enfatizando el trabajo realizado por Chauvin, Grubbs y Schrock quienes recientemente ganaron el premio Nobel.

Capítulo 12: se explica la espectroscopia IR por medio de la transformada de Fourier, junto con las razones de por qué esta técnica proporciona sensibilidad y resolución mejoradas sobre el método dispersivo.

Capítulo 13: se han convertido los espectros de RMN a espectros de campo alto (300 MHz) a partir de la excelente colección de Aldrich. Se han mejorado y hecho más claros los recuadros de expansión para asegurar que las separaciones individuales sean visibles. La técnica de DEPT se ha ampliado y utilizado en más problemas.

Capítulo 14: se explica la epoxidación asimétrica de Sharpless, ganador del premio Nobel, junto con los factores que potencian de manera selectiva la formación de un enantiómero del producto.

Capítulo 16: se ha agregado una sección que explica la aromaticidad de los fullerenos y su relación con otros alótropos del carbono.

Capítulo 24: se ha agregado una sección que explica los *priones*: proteínas que se piensa son infecciosas debido a la falta de plegado, que resulta en la aglutinación y la formación de placas. Este tema relaciona el de conformaciones de las proteínas de manera directa con la preocupación constante acerca de la enfermedad de las vacas locas.

3. ***Mapas de potencial electrostático.*** Se usan mapas de potencial electrostático (MPE) en casos donde podrían ayudar a los estudiantes a visualizar la distribución de la carga de una especie química de manera que se pueda explicar la naturaleza electrofílica o nucleofílica de un compuesto. Al introducir los MPE, he enfatizado su naturaleza cualitativa sin hacer hincapié en su derivación matemática. Como resultado, los he explicado y usado de manera muy parecida a como se introducen en los libros de texto de química general. En esta séptima edición se han agregado varios MPE nuevos.

Se ha editado todo el libro, muchas secciones fueron reorganizadas y reescritas para mejorar su claridad. Como en la primera edición, cada tema nuevo se introduce de manera cuidadosa y se explica con detenimiento. Muchas secciones introductorias se han vuelto a escribir para actualizarlas y hacerlas más accesibles a los estudiantes. Cuando fue posible, se agregaron o modificaron ilustraciones para ayudar a visualizar los conceptos físicos.

Se sigue poniendo énfasis en la *reactividad química*. Las reacciones químicas se introducen tan pronto como es posible, y cada grupo funcional se considera desde el punto de vista de su reactividad hacia los electrófilos, nucleófilos, oxidantes, reductores y otros reactivos. Se hace mucho hincapié en los mecanismos "que empujan electrones" como un medio de explicación y predicción de esta reactividad. Los conceptos estructurales como la estereoquímica y la espectroscopia se tratan a fondo como técnicas útiles que mejoran el estudio fundamental de la reactividad química.

Organización

Este libro mantiene la organización tradicional que se concentra en un grupo funcional mientras se compara y contrasta la reactividad de los diferentes grupos funcionales. Se enfatizan las reacciones, comenzando con las de ácido-base de Lewis, en el capítulo 1, continuando con la termodinámica y la cinética, en el capítulo 4, y cubriendo la mayor parte de las reacciones de sustitución, adición y eliminación importantes en los tres capítulos que siguen a la estereoquímica.

Las técnicas espectroscópicas [la espectrocospia infrarroja (IR), la espectometría de masas (EM) y la espectrocospia de resonancia magnética nuclear (RMN)] se ven en los capítulos 12 y 13, por lo que pueden incluirse en el primer semestre si lo desea. Esta pronta cobertura es necesaria para permitir el uso efectivo de la espectroscopia en el laboratorio. No obstante, se ha visto una gran cantidad de química orgánica antes de esta digresión en la determinación de la estructura. Los principios de la espectroscopia se practican y refuerzan en los últimos capítulos, donde las características espectrales de cada grupo funcional se resumen y refuerzan por medio de problemas prácticos.

Características clave

FLEXIBILIDAD DE LA COBERTURA

No existen dos profesores que enseñen la química orgánica exactamente de la misma manera. Este libro abarca todos los temas fundamentales con detalle, construyendo cada nuevo concepto sobre lo que se presentó antes. Se puede dar mayor o menor énfasis en muchos temas, dependiendo de la decisión del profesor. Ejemplos de estos temas son la espectroscopia de RMN del ^{13}C, la espectroscopia ultravioleta, la conservación de la simetría orbital, los aminoácidos y las proteínas, los ácidos nucleicos y los capítulos sobre temas especiales, lípidos y polímeros sintéticos.

Otra área de la flexibilidad está en los problemas. Los conjuntos muy diversos de problemas revisan el material desde varios puntos de vista, y se proporcionan más problemas de estudio de los que la mayoría de los estudiantes son capaces de completar. Esta enorme variedad permite al profesor seleccionar los problemas más apropiados para su curso.

TRATAMIENTO ACTUALIZADO

Además de las reacciones clásicas, este libro abarca muchas de las técnicas y reacciones más recientes utilizadas por los químicos practicantes. La teoría del orbital molecular se presenta al principio y se usa para explicar los efectos electrónicos en los sistemas conjugados y aromáticos, reacciones pericíclicas y espectroscopia ultravioleta. La espectroscopia de RMN del ^{13}C se trata como la herramienta de rutina en la que se ha convertido en la mayoría de los laboratorios de investigación, y la técnica de DEPT se introduce en esta edición. También se incluyen muchas de las técnicas sintéticas más nuevas, como la hidrogenación y la epoxidación asimétricas, el uso del triacetoxiborohidruro de sodio, la reducción de Birch, las oxidaciones de Swern, la alquilación de 1,3-ditianos, la metátesis de olefinas y las oxidaciones que usan clorocromato de piridinio.

MECANISMOS DE REACCIÓN

Los mecanismos de reacción son importantes en todas las áreas de la química orgánica, pero son difíciles para muchos estudiantes, quienes caen en la trampa de memorizar un mecanismo cuando no comprenden por qué procede de la manera en que lo hace. Este libro enfatiza los principios usados para predecir mecanismos. Las secciones de resolución de problemas desarrollan las técnicas básicas para abordar los problemas de mecanismos y trabajan para disminuir

al mínimo la rutina de la memorización. Estas técnicas destacan la decisión de si la reacción es de naturaleza ácida, básica o de radicales libres, rompiéndola luego en las interacciones de ácido-base de Lewis y usando "flechas que empujan electrones" para ilustrar estos pasos individuales. Los mecanismos importantes se realzan colocándolos en los recuadros de *Mecanismo* y *Mecanismo clave*.

INTRODUCCIÓN A LOS MECANISMOS USANDO LA HALOGENACIÓN DE RADICALES LIBRES

Durante varios años se han debatido las ventajas y desventajas del uso de la halogenación de radicales libres para introducir los mecanismos de reacción. La principal objeción a la halogenación de radicales libres es que no es una reacción sintética útil. Pero las reacciones útiles como la sustitución nucleofílica y las adiciones a alquenos se complican por la participación del disolvente y otros efectos. La halogenación de radicales libres en fase gaseosa permite un tratamiento más claro de la cinética y la termodinámica, siempre que se expliquen sus desventajas como una reacción sintética y que los estudiantes estén conscientes de las limitaciones.

SÍNTESIS ORGÁNICAS

A lo largo de este libro se hace hincapié en la síntesis orgánica, con explicaciones progresivas del proceso involucrado en el desarrollo de una síntesis. Se destaca el *análisis retrosintético* y el estudiante aprende a trabajar de manera inversa a partir del compuesto objetivo, y en forma directa a partir de las materias primas para encontrar un intermediario común.

Se han proporcionado los rendimientos comunes para muchas reacciones sintéticas, aunque espero que los estudiantes no hagan mal uso de estos números. Con mucha frecuencia los estudiantes consideran que el rendimiento de un compuesto producido en una reacción es una característica fija, de la misma manera que lo es el punto de fusión de un compuesto. En la práctica, varios factores afectan el rendimiento de los productos, y los valores bibliográficos para reacciones aparentemente similares con frecuencia difieren por un factor de 2 o más. Los rendimientos dados en este libro son los *comunes* que podría obtener un buen estudiante con una técnica excelente.

ESPECTROSCOPIA

La espectroscopia es una de las herramientas más importantes del químico orgánico. Este libro desarrolla la teoría para cada tipo de espectroscopia y explica las características espectrales. Las características más útiles y confiables se resumen en un número pequeño de reglas generales que permiten al estudiante interpretar la mayoría de los espectros sin buscar o memorizar grandes tablas de información. Para uso de referencia, se proporcionan como apéndices tablas completas de la información de RMN e IR, y una versión más completa de las reglas de Woodward-Fieser para el UV.

Este método es muy efectivo con la espectroscopia IR y de RMN, y con la espectrometría de masas. Se dan las reglas prácticas para ayudar a los estudiantes a ver qué información está disponible en el espectro y qué características espectrales corresponden con qué características estructurales. Los problemas resueltos muestran cómo se combina la información a partir de varios espectros para proponer una estructura. El objetivo es ayudar a los estudiantes a desarrollar un sentimiento intuitivo para el uso de la espectroscopia en la resolución de problemas estructurales.

NOMENCLATURA

A lo largo del libro se destaca la nomenclatura de la IUPAC, pero también se explica la nomenclatura común, la cual se usa para desarrollar la confianza de los estudiantes. El enseñar sólo la nomenclatura de la IUPAC podría justificarse en la teoría, pero pondría en desventaja a los estudiantes en estudios posteriores y al usar la bibliografía. La mayor parte de la bibliografía de química, biología y medicina usa nombres como metil etil cetona, ácido isovalérico, éter metil *tert*-butílico, ácido γ-aminobutírico y ε-caprolactama. Este libro señala por qué con frecuencia se prefiere la nomenclatura sistemática, aunque también promueve la familiaridad con los nombres comunes.

He disfrutado trabajar en esta nueva edición y he tratado de que no haya errores en el texto, pero no dudo de que se habrán ido algunos. Si encuentra un error o tiene sugerencias sobre cómo mejorar el libro, por favor hágamelo saber (L. G. Wade, Whitman College, Walla Walla, WA 99362: e-mail wadelg@whitman.edu). Los errores pueden corregirse rápido en la siguiente impresión. Ya he comenzado un archivo de cambios posibles y mejoras para la octava edición, y espero que muchos de los usuarios actuales contribuyan con sugerencias. Espero que este libro haga su trabajo más sencillo y ayude a que más estudiantes tengan éxito. Ésta es la razón más importante de por qué lo escribí.

RECURSOS PARA EL PROFESOR (EN INGLÉS)

En la página web del libro encontrará material de apoyo como preguntas CRS interactivas; lecturas en PowerPoint; el Test Bank, un banco de datos en archivos de Word; y el TestGen, una versión computarizada del Test Item File (archivo de pruebas) que permite a los profesores crear y ajustar exámenes de acuerdo con sus necesidades.

Agradecimientos

Pearson agradece a los centros de estudio y profesores usuarios de esta obra su apoyo y retroalimentación, elemento fundamental para esta nueva edición de *Química orgánica*.

ESPAÑA

Miguel Ángel Maestro Saavedra	Universidad de A Coruña
Ángel Manuel Montaña Pedrero	Universidad de Barcelona Departamento de Química Orgánica
Miguel Ferrero Fuertes	Universidad de Oviedo

MÉXICO

Distrito Federal

Enrique Solís García Irma Salgado Escobar	Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, campus Ciudad de México
Adonay Elías Jiménez Graciela Canseco Melchor María del Carmen Doria Serrano Martha Ibargüengoitia Correa Susana Ortiz de Elguea Ruigomez	Universidad Iberoamericana

Estado de México

Fredy Cuéllar Robles	Instituto Tecnológico de Toluca
Mónica Patricia Silva Jiménez	Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, campus Toluca Escuela de Ingeniería y Arquitectura
Gabriel Arturo Arroyo Razo José Luis Aguilera Fuentes Olivia Noguez Córdova	Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

Guanajuato

Teresa Sánchez Pérez	Instituto Tecnológico de Celaya

Hidalgo

Óscar Rodolfo Suárez Castillo	Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Jalisco

Virginia Marañón Ruiz	Centro Universitario de Los Lagos Universidad de Guadalajara

Nuevo León

Ramiro Quintanilla Licea	Universidad Autónoma de Nuevo León Facultad de Ciencias Biológicas
Norma Tiempos Flores Olivia Carolina Porras Andujo	Universidad Autónoma de Nuevo León Facultad de Ciencias Químicas

Puebla

Gloria Isabel Moreno Morales Lydia María Pérez Díaz	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla Facultad de Ingeniería Química
Felipe Córdova Lozano Miguel Ángel Méndez Rojas	Universidad de las Américas, Puebla

San Luis Potosí

Elisa Leyva Ramos	Universidad Autónoma de San Luis Potosí Facultad de Ciencias Químicas

Tamaulipas

Ramiro Garza Molina	Universidad Autónoma de Tamaulipas Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Rodhe

Veracruz

Gerardo Valerio Alfaro	Instituto Tecnológico de Veracruz

Reconocimientos

Me complace agradecer a tanta gente talentosa que ayudó con esta revisión. Sobre todo, a Jan Simek, autor del Manual de soluciones, quien constantemente me ha dado excelentes consejos y juicios razonables a lo largo de varias ediciones de este libro. En esta edición, Jan realizó aportaciones en todas las revisiones de los capítulos y ayudó con la escritura de la nueva sección sobre la metátesis de olefinas. También es coautor de la mayoría de los problemas nuevos y de todas las respuestas a los problemas seleccionados. Gracias en particular a John Murdzek y Ray Mullaney, quienes realizaron miles de sugerencias útiles a lo largo del proceso de escritura y revisión, y quienes ayudaron a dar forma a esta nueva edición.

Me gustaría agradecer a los revisores por su valiosa percepción y comentarios. Aunque no adopté todas sus sugerencias, la mayoría fueron útiles y contribuyeron a la calidad del producto final.

Revisores de la séptima edición

Jung-Mo Ahn	University of Texas at Dallas
Arthur J. Ashe	University of Michigan
Merritt B. Andrus	Brigham Young University
David Brown	St. John's University
Kristen Meisenheimer	Cal Polytechnic at San Luis Obispo
Stephen A. Miller	University of Florida
Guillermo Moyna	University of the Sciences in Philadelphia
Anthony J. Pearson	Case Western Reserve University
Stanley Raucher	University of Washington
David Son	Southern Methodist University
Joseph B. Wachter	Michigan State University

Revisores de la sexta edición

Bill Baker	University of South Florida
Barry Coddens	Northwestern University
Barbara Colonna	University of Miami
Chris Gorman	North Carolina State University
Geneive Henry	Susquehanna University
William Jenks	Iowa State University
Przemyslaw Maslak	Pennsylvania State University
Rabi Musah	University at Albany
Allan Pinhas	University of Cincinnati
Suzanne Ruder	Virginia Commonwealth University
Maria de Graca Vicente	Louisiana State University

Revisores del manuscrito de la sexta edición

David Alonso	Andrews University
Dan Becker	Loyola University
John Berger	Montclair State University
Bob Bly	University of South Carolina
Mary Boyd	Loyola University, Chicago
Hindy Bronstein	Fordham College at Lincoln Center
Philip Brown	North Carolina State University
Christine Brzezowski	University of Alberta
Patrick Buick	Florida Atlantic University
David Cantillo	Hillsborough Community College
Dee Ann Casteel	Bucknell University
Amber Charlebois	William Paterson University
Cai Chengzhi	University of Houston
Jamie Lee Cohen	Pace University
Richard Conley	Middlesex County College
Robert Crow	St. Louis College of Pharmacy
William Donaldson	Marquette University
Aouad Emmanuel	Rutgers University, Newark Campus
Malcolm Forbes	University of North Carolina, Chapel Hill
Anne Gaquere	State University of West Georgia
Rainer Glaser	University of Missouri, Columbia
Steven Graham	St. John's University, Jamaica
Fathi Halaweish	South Dakota State University
Julius Harp	North Carolina A&T University
Christine Hermann	Radford University
Kathy Hess	Cypress College
Steve Holmgren	Montana State University
Angela King	Wake Forest University
Vera Kolb	University of Wisconsin, Parkside
Paul Kropp	University of North Carolina, Chapel Hill
Scott Lewis	James Madison University
Guigen Li	Texas Tech University
Helena Malinakova	University of Kansas
Mark Mascal	University of California, Davis
John Masnovi	Cleveland State University
John McBride	Northwest Vista College
Martin McClinton	Brevard Community College
James R. McKee	University of the Sciences in Philadelphia
Gary Miracle	Texas Tech University
Gholam Mirafzal	Drake University
Tom Mitzel	Trinity College
David Modarelli	University of Akron
Andrew Morehead	East Carolina University
Richard Morrison	University of Georgia
Thomas Nalli	Winona State University
Michael Nee	University of California, Berkeley
Mark Niemczyk	Wheaton College
Glenn Nomura	Georgia Perimeter College
Patrick O'Connor	Rutgers University
Cyril Parkanyi	Florida Atlantic University
Anthony Pearson	Case Western Reserve University
John Penn	West Virginia University
James Poole	Ball State University
Owen Priest	Northwestern University
John Rainier	University of Utah
Kirk Schanze	University of Florida
David Shultz	North Carolina State University
Joseph Sloop	United States Military Academy
Luise Strange	Georgia Perimeter College
John Struss	University of Tampa
Joseph Tufariello	University at Buffalo
Kent Voelkner	Lake Superior State College
Dan Von Riesen	Roger Williams University
Sheild Wallace	Albuquerque Technical Vocational Institute
Lisa Whalen	University of New Mexico

Revisores de precisión de la sexta edición

Thomas Nalli	Winona State University
Susan Schelble	University of Colorado at Denver

Por último, deseo agradecer a la gente de Prentice Hall, cuya dedicación y flexibilidad contribuyeron para concluir satisfactoriamente este proyecto. A la editora asistente Carol DuPont y a la editora en jefe Nicole Folchetti por mantener el proyecto en marcha, asegurando que los recursos necesarios estuvieran disponibles y realizando muchos comentarios y sugerencias útiles. A la editora de producción Rebeca Dunn quien mantuvo el proceso de producción organizado, por buen camino y en los tiempos previstos. Ha sido un placer trabajar con todas estas personas tan profesionales y competentes.

L. G. Wade, Jr.
Walla Walla, Washington

¿Cómo puede ayudarle su texto a pensar en la química orgánica de manera diferente?

En las siguientes páginas encontrará un resumen breve de algunas de las características empleadas para guiarlo a lo largo de este curso.
Se proporcionan varios tipos de ayudas de estudio para enfatizar y revisar los puntos más importantes, y el texto usa una gama de colores que le dirá cómo identificar cada ayuda y su propósito.



Piense en azul

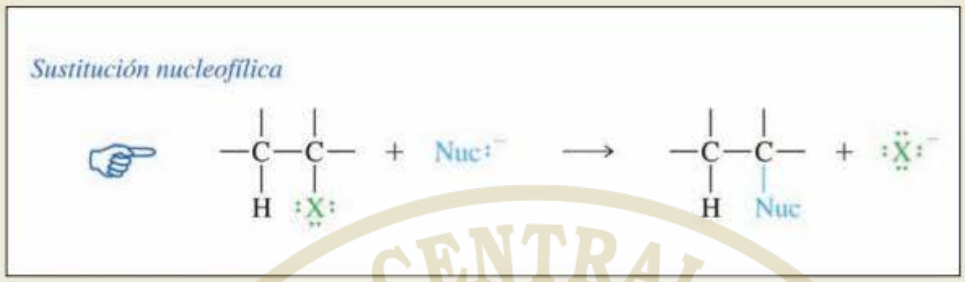
Eche un vistazo a las características en azul para ayudarle a organizar y revisar el material.

Piense en verde

Revise las características en verde que le ayudan a resolver problemas.

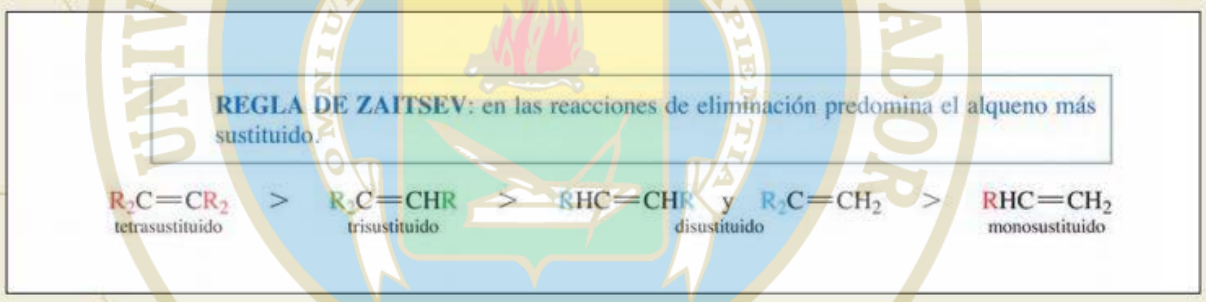
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

PIENSE EN Azul



Iconos de primera exposición

En este texto aparecen cientos de reacciones, y muchos tipos de reacciones aparecen varias veces. Los **iconos de primera exposición**, una mano azul apuntando, indican la introducción de una reacción importante. Cuando estudia estas reacciones, este icono le ayudará a saber cuándo está viendo una reacción por primera vez.



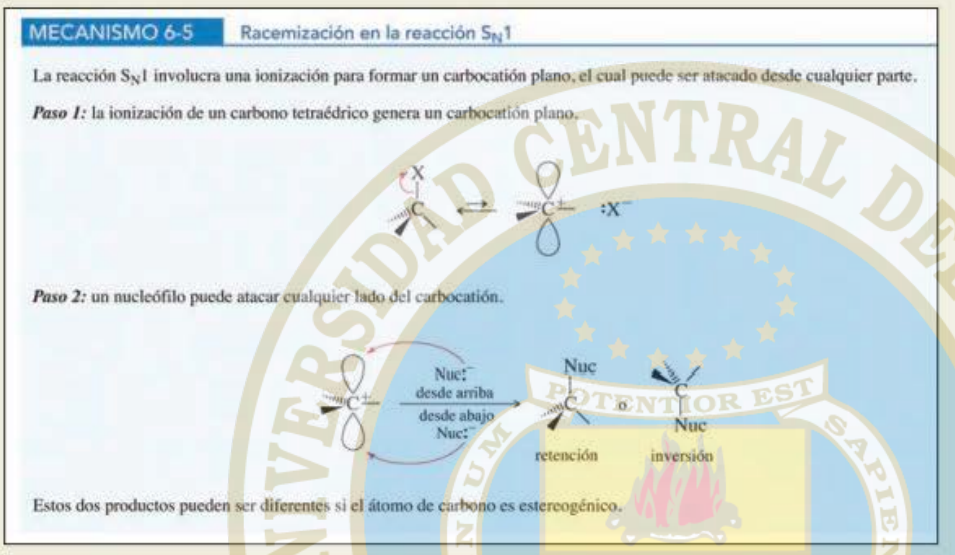
Reglas

Las reglas bien conocidas, las ideas importantes y las definiciones clave se resaltan en letras azules. Esto es primordial para la comprensión del material del capítulo correspondiente.

Más ayudas para organizar su estudio

- Los **resúmenes de reacciones** incluyen referencias cruzadas a reacciones que se explican en otra parte.
- Los **glosarios** al final de cada capítulo definen y explican los términos técnicos abordados y le ayudan a repasar el material del capítulo.
- Las **tablas de resumen** sirven para comparar y contrastar el material y lo conduce a un resumen conciso cuando existe una gran cantidad de información.

Este libro usa un esquema de colores para ayudarle a identificar cada ayuda y su propósito. Las características en **AZUL** le facilitan la organización y repaso del material.



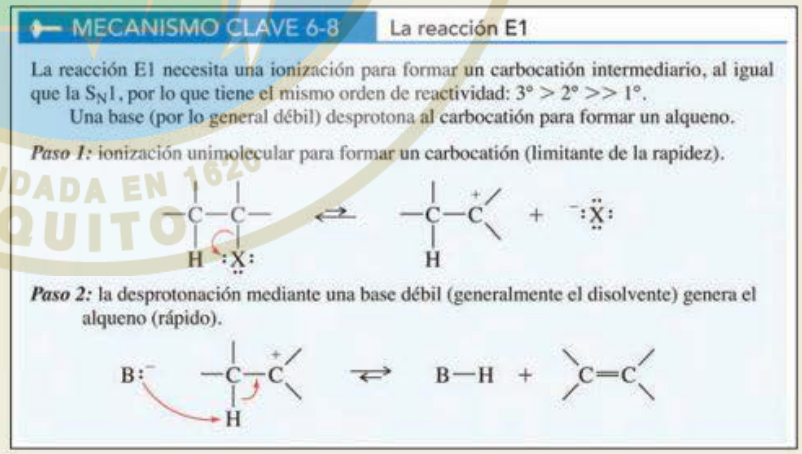
Recuadros de mecanismos

Los **recuadros de mecanismos** le ayudan a comprender cómo se llevan a cabo las reacciones, enfocándose en los pasos individuales de cada reacción. Tienen encabezados grandes en azul para que pueda localizarlos con facilidad a medida que hojea el libro.

Recuadros de mecanismos clave

Marcados por un icono de llave, los **MECANISMOS CLAVE** son los principios mecánicos fundamentales que vuelven a utilizarse durante el curso. Son las piezas que componen la mayoría de los demás mecanismos.

Encontrará una lista completa de estos mecanismos en la tabla de contenido de este libro.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

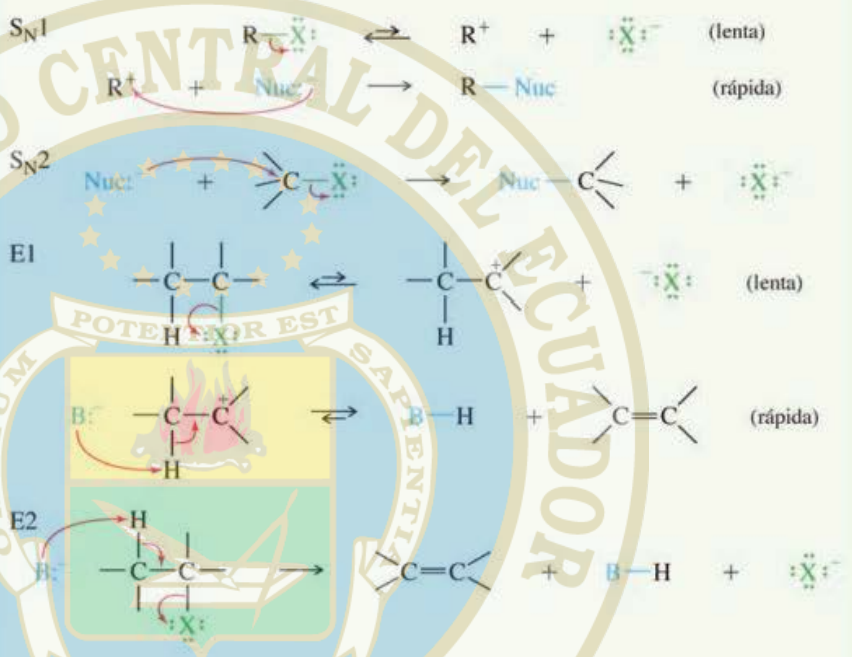
PIENSE EN Verde

Estrategias para resolver problemas

Abordar la resolución de problemas puede ser desafiante para muchos estudiantes, y estas estrategias le ayudan a dividir los problemas en piezas más sencillas. Se proporcionan métodos para resolver problemas complicados, como los que requieren proponer mecanismos y desarrollar síntesis de varios pasos. Sirven como un punto inicial, no una ruta garantizada para las respuestas.

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

PREDICCIÓN DE SUSTITUCIONES NUCLEOFÍLICAS Y ELIMINACIONES



Dado un conjunto de reactivos y disolventes, ¿cómo puede predecir qué productos resultarán y cuáles mecanismos estarán involucrados? ¿Debe memorizar toda esta teoría sobre sustituciones nucleofílicas y eliminaciones? En este punto, algunas veces los estudiantes se sienten abrumados.

Memorizar no es la mejor manera de abordar este material, ya que las respuestas no son absolutas y hay muchos factores involucrados. Además, el mundo real con sus reactivos y disolventes reales no es tan limpio como nuestras ecuaciones en el papel. La mayoría de los nucleófilos también son básicos, y la mayoría de las bases también son nucleofílicas. Muchos disolventes pueden solvatar iones o reaccionar como nucleófilos, o ambos. Revisaremos los factores más importantes que determinan la ruta de una reacción y los organizaremos en una secuencia que le permita predecir tanto como sea posible.

El primer principio que se debe comprender es que *no siempre podemos predecir un producto único o un mecanismo único*. Con frecuencia, lo mejor que podemos hacer es eliminar algunas de las posibilidades y hacer algunas buenas predicciones. Recuerde esta limitación, aquí hay algunas pautas generales:

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA

Cuando necesite ayuda para la resolución de problemas, busque las características en **VERDE**, como Estrategia para resolver problemas, Consejo para resolver problemas y Habilidades esenciales para resolver problemas.

Consejo para resolver problemas

Estas sugerencias aparecen al margen del texto y le recuerdan los hechos o principios que pueden ser de utilidad para la resolución de tipos comunes de problemas. Son consejos que le proporciona el autor a sus estudiantes para ayudarles a resolver problemas y repasar para los exámenes.

Consejo *para resolver problemas*

No intente memorizar todo lo que vio en este capítulo. Intente comprender lo que ocurre en las diferentes reacciones. Cierta memorización es necesaria, pero si sólo memoriza todo, no podrá predecir nuevas reacciones.

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 6

1. Nombrar correctamente los haluros de alquilo e identificarlos como primarios, secundarios o terciarios.
2. Predecir los productos de las reacciones S_N1, S_N2, E1 y E2, incluida su estereoquímica.
3. Plantear los mecanismos y perfiles de energía de las reacciones S_N1, S_N2, E1 y E2.
4. Predecir y explicar el reordenamiento de carbocationes en reacciones de primer orden.
5. Predecir cuáles sustituciones nucleofílicas o eliminaciones serán más rápidas, de acuerdo con las diferencias relacionadas con el sustrato, base/nucleófilo, grupo saliente o disolvente.
6. Predecir si una reacción será de primer o de segundo orden.
7. Cuando sea posible, predecir si predominará la sustitución nucleofílica o la eliminación.
8. Utilizar la regla de Zaitsev para predecir los productos principal y secundario de una eliminación.

Habilidades esenciales para resolver problemas

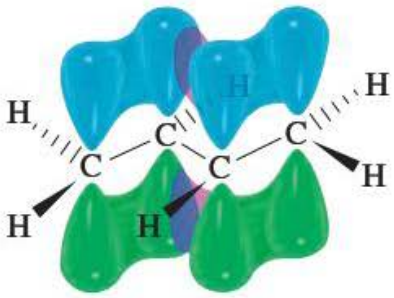
Esta lista, que se encuentra al final de cada capítulo, le recuerda las habilidades que necesita para resolver los problemas comunes asociados con ese material del capítulo. La lista puede señalar conceptos que debería repasar, o sugerir tipos de problemas y soluciones que no ha considerado. Esta lista con frecuencia es un buen preludio para resolver los problemas de final de capítulo.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM
SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO

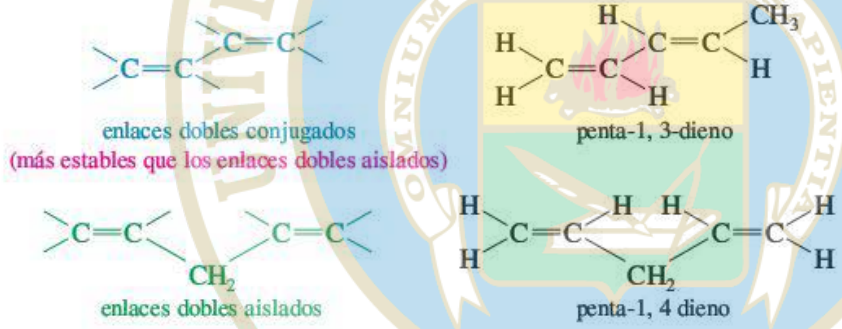
15

SISTEMAS CONJUGADOS, SIMETRÍA ORBITAL Y ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA



15-1 Introducción

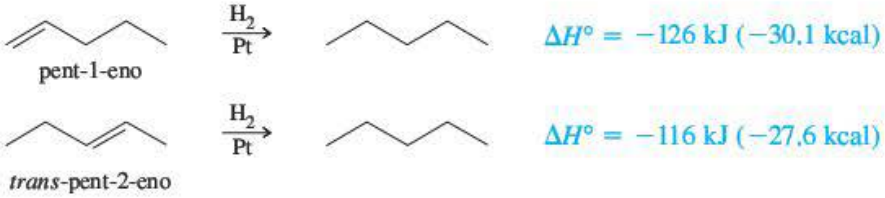
Los enlaces dobles pueden interactuar entre sí si están separados por un solo enlace. Se dice que tales enlaces dobles que interactúan son **conjugados**. Los enlaces dobles separados por dos o más enlaces sencillos tienen poca interacción y se les llama **enlaces dobles aislados**. Por ejemplo, el penta-1,3-dieno tiene enlaces dobles conjugados, mientras que el penta-1,4-dieno tiene enlaces dobles aislados.



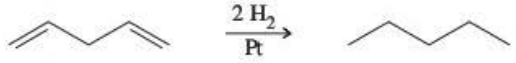
Debido a la interacción entre los enlaces dobles, los sistemas que contienen enlaces dobles conjugados tienden a ser más estables que los sistemas similares con enlaces dobles aislados. En este capítulo consideraremos las propiedades únicas de los sistemas conjugados, las razones teóricas de esta estabilidad extra y algunas de las reacciones características de las moléculas que contienen enlaces dobles conjugados. También estudiaremos la espectroscopia ultravioleta, una herramienta para la determinación de las estructuras de los sistemas conjugados.

15-2 Estabilidades de los dienos

En el capítulo 7 utilizamos los **calores de hidrogenación** para comparar las estabilidades relativas de los alquenos. Por ejemplo, los calores de hidrogenación del pent-1-eno y el *trans*-pent-2-eno muestran que el enlace doble disustituido en el *trans*-pent-2-eno es 10 kJ/mol (2.5 kcal/mol) más estable que el enlace doble monosustituido en el pent-1-eno.

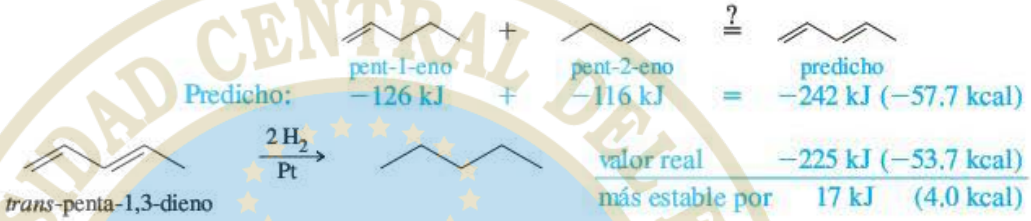


Cuando una molécula tiene dos enlaces dobles aislados, el calor de hidrogenación es cercano a la suma de los calores de hidrogenación para los enlaces dobles individuales. Por ejemplo, el calor de hidrogenación del penta-1,4-dieno es −252 kJ/mol (−60.2 kcal/mol), casi el doble que el del pent-1-eno.



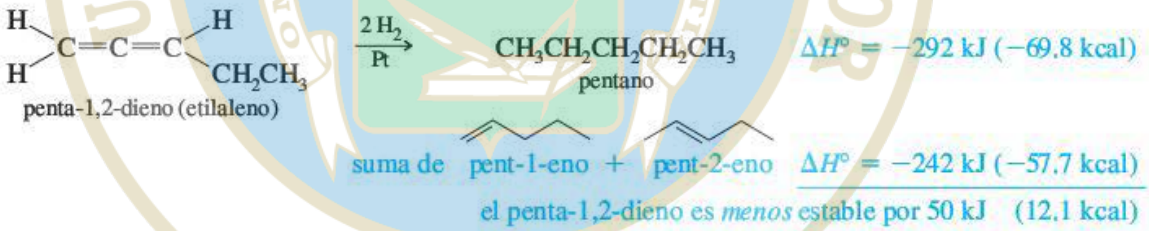
penta-1,4-dieno

Para los dienos conjugados, el calor de hidrogenación es menor que la suma para los enlaces dobles individuales. Por ejemplo, el *trans*-penta-1,3-dieno tiene un enlace doble monosustituido como el del pent-1-eno y un enlace doble disustituido como el del pent-2-eno. La suma de los calores de hidrogenación del pent-1-eno y del pent-2-eno es de −242 kJ (−57.7 kcal), pero el calor de hidrogenación del *trans*-penta-1,3-dieno sólo es de −225 kJ/mol (−53.7 kcal/mol), lo que muestra que el dieno conjugado tiene una estabilidad extra de casi 17 kJ/mol (4.0 kcal/mol).



trans-penta-1,3-dieno

¿Qué sucede si dos enlaces dobles están todavía más cercanos entre sí que en el caso conjugado? A los enlaces dobles sucesivos sin intervención de enlaces sencillos se les llaman **enlaces dobles acumulados**. Considere el penta-1,2-dieno, el cual contiene enlaces dobles acumulados. A tales sistemas de 1,2-dieno también se les llaman **alenos**, por el miembro más sencillo de la clase, el propa-1,2-dieno o "aleno", $H_2C{=}C{=}CH_2$. El calor de hidrogenación del penta-1,2-dieno es de −292 kJ/mol (−69.8 kcal/mol), un valor mayor que cualquiera de los otros pentadienos.



penta-1,2-dieno (etilaleno)

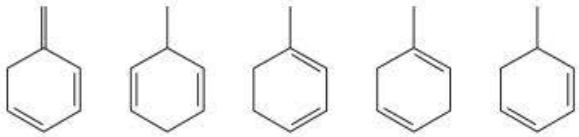
Debido a que el penta-1,2-dieno tiene un calor de hidrogenación mayor que el penta-1,4-dieno, concluimos que los enlaces dobles acumulados de los alenos son menos estables que los enlaces dobles aislados y mucho menos estables que los enlaces dobles conjugados. La figura 15-1 resume la estabilidad relativa de los dienos aislados, conjugados y acumulados, y la compara con la de los alquinos.

PROBLEMA 15-1

Clasifique cada grupo de compuestos en orden del incremento del calor de hidrogenación.

(a) hexa1,2-dieno; hexa-1,3,5-trieno; hexa-1,3-dieno; hexa-1,4-dieno; hexa-1,5-dieno; hexa-2,4-dieno

(b)



PROBLEMA 15-2

En una disolución ácida fuerte, el ciclohexa-1,4-dieno se tautomeriza a ciclohexa-1,3-dieno. Proponga un mecanismo para este reordenamiento y explique por qué es favorable de manera energética.

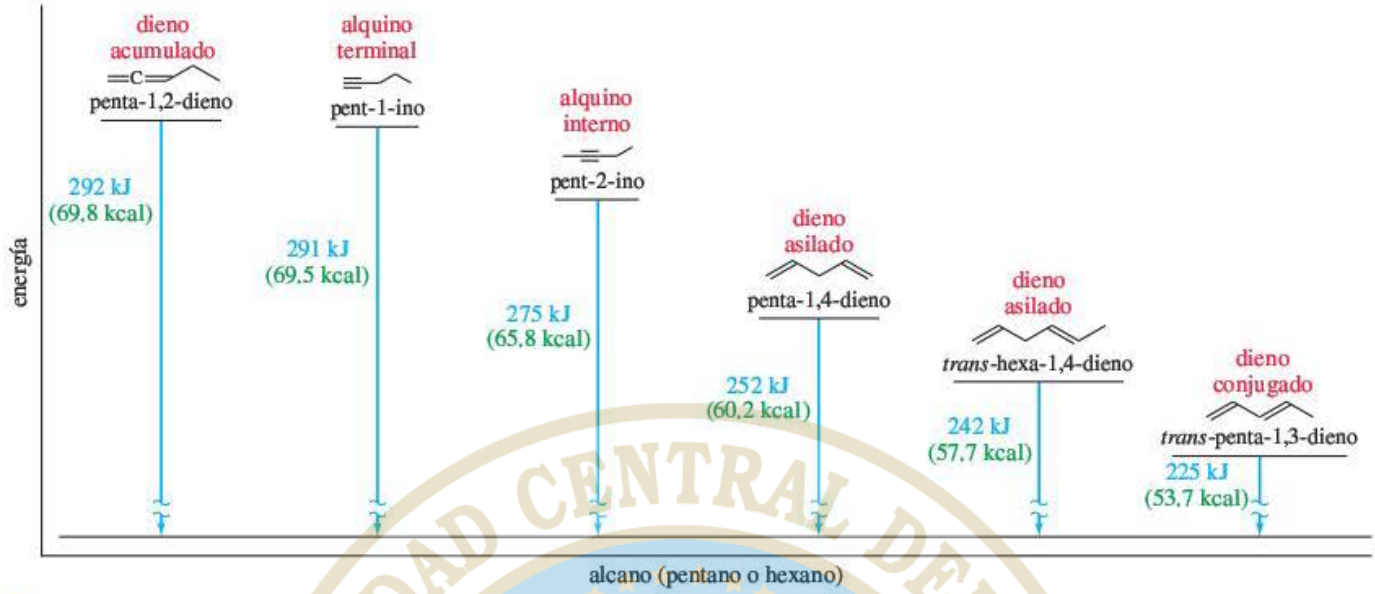


FIGURA 15-1
Energías relativas de los dienos conjugados, aislados y acumulados en comparación con los alquinos, con base en los calores de hidrogenación molares.

PROBLEMA 15-3

(Repaso) El átomo de carbono central de un aleno es un miembro de dos enlaces dobles y tiene un arreglo de orbitales interesante que mantiene los dos extremos de la molécula en ángulos rectos entre sí.
(a) Dibuje un diagrama de orbitales del aleno, que muestre por qué los dos extremos son perpendiculares.
(b) Dibuje los dos enantiómeros del penta-2,3-dieno. Un modelo puede ser útil.

15-3 Representación del orbital molecular de un sistema conjugado

La figura 15-1 muestra que el compuesto con enlaces dobles conjugados es 17 kJ/mol (4.0 kcal/mol) más estable que un compuesto similar con enlaces dobles aislados. A estos 17 kJ/mol de estabilidad extra en la molécula conjugada se le llama **energía de resonancia** del sistema. (Otros términos usados por algunos químicos son *energía de conjugación*, *energía de deslocalización* y *energía de estabilización*). Podemos explicar mejor esta estabilidad extra de los sistemas conjugados si examinamos sus **orbitales moleculares**. Comencemos con los orbitales moleculares del dieno conjugado más sencillo, el buta-1,3-dieno.

15-3A Estructura y enlace del buta-1,3-dieno

El calor de hidrogenación del buta-1,3-dieno es casi 17 kJ/mol (4.0 kcal/mol) menor que el doble para el but-1-eno, lo que muestra que el buta-1,3-dieno tiene una energía de resonancia de 17 kJ/mol. La figura 15-2 muestra la conformación más estable del buta-1,3-dieno. Observe que esta conformación es plana, con los orbitales *p* en los dos enlaces pi alineados.

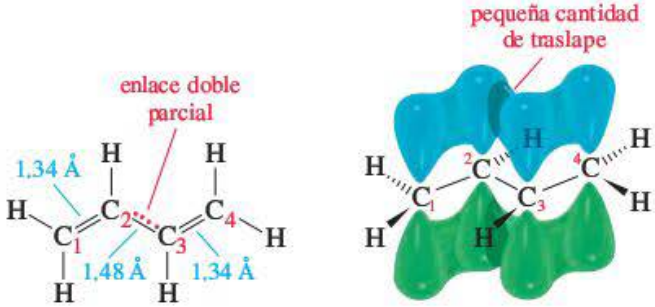


FIGURA 15-2
Estructura del buta-1,3-dieno en su conformación más estable. El enlace sencillo carbono-carbono central de 1.48 Å es más corto que los enlaces de 1.54 Å comunes de los alcanos, debido al carácter de su enlace doble parcial.

$$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{2\,H_2,\,Pt} CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 \qquad \Delta H^\circ = -237\ \text{kJ}\ (-56.6\ \text{kcal})$$

buta-1,3 dieno

$$H_2C{=}CH{-}CH_2{-}CH_3 \xrightarrow{H_2,\,Pt} CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 \qquad \Delta H^\circ = -127\ \text{kJ}\ (-30.3\ \text{kcal})$$

but-1-eno

$$\times\,2 = -254\ \text{kJ}\ (-60.6\ \text{kcal})$$

$$\text{energía de resonancia del buta-1,3-dieno} = 254\ \text{kJ} - 237\ \text{kJ} = 17\ \text{kJ}\ (4.0\ \text{kcal})$$

El enlace C2—C3 en el buta-1,3-dieno (1.48 Å) es más corto que el enlace sencillo carbono-carbono en un alcano (1.54 Å). Este enlace es ligeramente acortado por el aumento del carácter *s* de los orbitales híbridos sp^2, pero la causa más importante de este enlace corto es el traslape de sus enlaces pi y el carácter parcial de enlace doble. La conformación plana, con los orbitales *p* de los dos enlaces dobles alineados, permite el traslape entre los enlaces pi. En realidad, los electrones en los enlaces dobles están **deslocalizados** sobre la molécula entera, creando algún traslape pi y enlace pi en el enlace C2—C3. La longitud de este enlace es intermediario entre la longitud normal de un enlace sencillo y la de un enlace doble.

Las estructuras de Lewis no son adecuadas para representar moléculas deslocalizadas como el buta-1,3-dieno. Para representar de manera exacta el enlace en los sistemas conjugados, debemos considerar los orbitales moleculares que representan el sistema conjugado pi completo y no sólo un enlace a la vez.

15-3B Construcción de los orbitales moleculares del buta-1,3-dieno

Los cuatro átomos de carbono del buta-1,3-dieno tienen hibridación sp^2, y (en la conformación plana) tienen orbitales *p* traslapados. Analicemos cómo construimos los orbitales moleculares (OM) del etileno a partir de los orbitales atómicos *p* de los dos átomos de carbono (figura 15-3). Cada orbital *p* consiste en dos lóbulos, con fases opuestas de la función de onda en los dos lóbulos. Los signos de más y menos utilizados al trazar estos orbitales indican la *fase de la función de onda*, **no las cargas eléctricas**. Para aminorar la confusión, se colorearán de azul los lóbulos en los orbitales moleculares para la fase positiva y de verde para la fase negativa, con el fin de enfatizar la diferencia de fases.

En el **orbital molecular de enlace** pi del etileno, los lóbulos que se traslapan en la región de enlace entre los núcleos están en fase; es decir, tienen el mismo signo (traslapes + con + y traslapes − con −). A esta consolidación se le llama **traslape constructivo**. El traslape constructivo es una característica importante de los orbitales moleculares de enlace.

Por otro lado, en el **orbital molecular de antienlace** pi (indicado por *) los lóbulos de fase opuesta (con signos opuestos, + con −) se traslapan en la región de enlace. Este **traslape destructivo** ocasiona la cancelación de la función de onda en la región de enlace. A medio

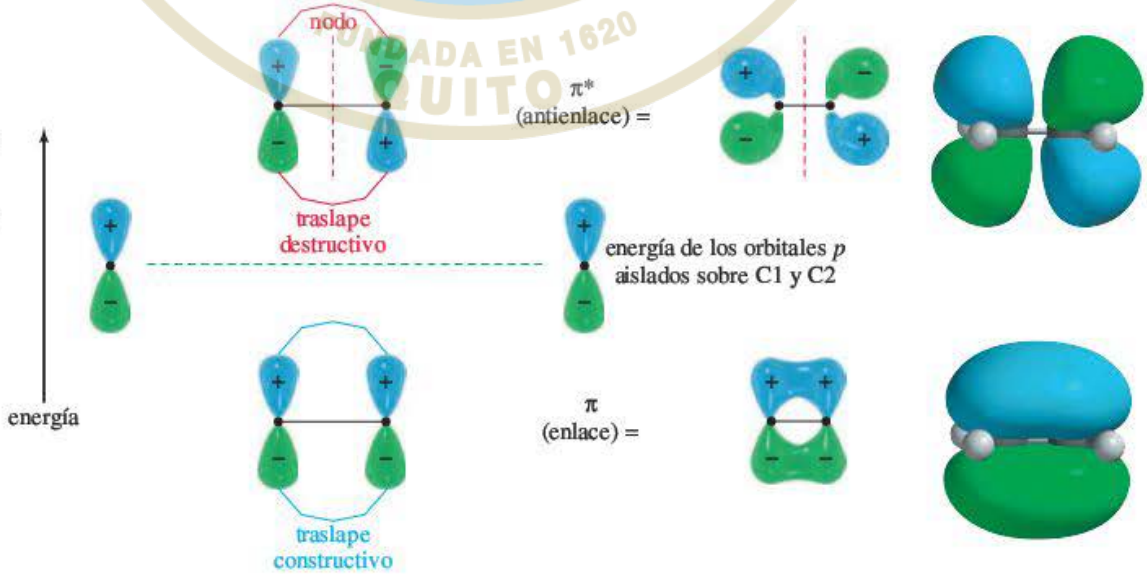


FIGURA 15-3
Orbitales moleculares pi del etileno. El orbital de enlace pi se forma por el traslape constructivo de los orbitales *p* no híbridos sobre los átomos de carbono con hibridación sp^2. El traslape destructivo de estos orbitales *p* forma el orbital de antienlace pi. La combinación de dos orbitales atómicos debe dar exactamente dos orbitales moleculares.

camino entre los núcleos, este OM de antienlace tiene un **nodo**: una región de densidad electrónica cero donde las fases positiva y negativa se cancelan de manera exacta.

Los electrones tienen una energía más baja en el **OM de enlace** que en los orbitales *p* originales y una energía más alta en el **OM de antienlace**. En el estado basal del etileno, están dos electrones en el OM de enlace, pero el OM de antienlace está vacío. Las moléculas estables suelen tener OM de enlace llenos y OM de antienlace vacíos.

En la figura 15-3 se ilustran varios principios importantes. El traslape constructivo da como resultado una interacción de enlace; el traslape destructivo da como resultado una interacción de antienlace. También, el número de orbitales moleculares siempre es igual al número de orbitales atómicos utilizados para formar los OM. Estos orbitales moleculares tienen energías que están distribuidas de manera simétrica sobre y debajo de la energía de los orbitales *p* iniciales. La mitad son OM de enlace y la mitad son OM de antienlace.

Consejo *para resolver problemas*

Las moléculas estables suelen tener OM de enlace llenos y OM de antienlace vacíos.

Ahora estamos preparados para construir los orbitales moleculares del buta-1,3-dieno. Los orbitales *p* sobre C1 a C4 se traslapan, dando un sistema extendido de cuatro orbitales *p* que forman cuatro orbitales moleculares pi. Dos OM son de enlace y dos son de antienlace. Para representar los cuatro orbitales *p*, trazamos cuatro orbitales *p* en una línea. Aunque el buta-1,3-dieno no es lineal, esta representación sencilla de línea recta facilita el trazado y visualización de los orbitales moleculares.



El orbital molecular de energía más baja siempre consiste por completo en interacciones de enlace. Tal orbital se indica trazando todas las fases positivas de los orbitales *p* traslapados de manera constructiva en una cara de la molécula, y las fases negativas traslapándose de manera constructiva en la otra cara. La figura 15-4 muestra el OM de energía más baja para el buta-1,3-dieno. Este OM coloca la densidad electrónica sobre los cuatros orbitales *p*, con un poco más sobre C2 y C3. (En estas figuras, los orbitales *p* mayores y menores se utilizan para mostrar qué átomos tienen más de la densidad electrónica en un OM particular).

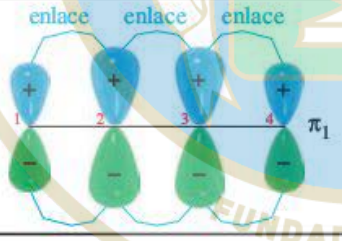


FIGURA 15-4
OM de enlace π_1 del buta-1,3-dieno. Este orbital de energía más baja tiene interacciones de enlace entre todos los átomos de carbono adyacentes. Se etiqueta π_1 debido a que es un orbital de enlace pi y tiene la energía más baja.

Este orbital con la energía más baja es demasiado estable por dos razones: hay tres interacciones de enlace y los electrones están deslocalizados sobre cuatro núcleos. Este orbital ayuda a demostrar por qué el sistema conjugado es más estable que dos enlaces dobles aislados. También muestra algún carácter del enlace pi entre C2 y C3, el cual disminuye la energía de la conformación plana y ayuda a explicar la longitud corta de enlace de C2—C3.

Como con el etileno, el segundo orbital molecular (π_2) del butadieno (figura 15-5) tiene un nodo vertical en el centro de la molécula. Este OM representa el cuadro clásico de un dieno.

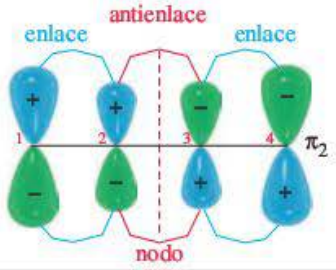


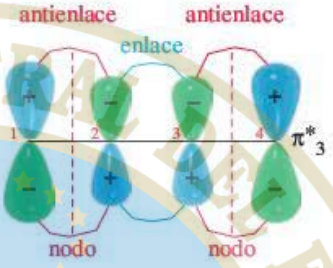
FIGURA 15-5
OM de enlace π_2 del buta-1,3-dieno. El segundo OM tiene un nodo en el centro de la molécula. Hay interacciones de enlace en los enlaces C1—C2 y C3—C4, y hay una interacción de antienlace (más débil) entre C2 y C3. Este orbital π_2 es de enlace, pero no es tan fuertemente de enlace como el π_1.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1620

Hay interacciones de enlace en los enlaces C1—C2 y C3—C4, y una interacción de antienlace (más débil) entre C2 y C3.

El orbital π_2 tiene dos interacciones de enlace y una de antienlace, por lo que se espera que sea un orbital de enlace (2 de enlace − 1 de antienlace = 1 de enlace). Éste no es un enlace tan fuerte ni es tan bajo en energía como el orbital totalmente de enlace π_1. La adición y sustracción de las interacciones de enlace y antienlace no es un método confiable para el cálculo de las energías de los orbitales moleculares, pero es de utilidad para predecir si un orbital dado es de enlace o antienlace, y para clasificar los orbitales en orden de su energía.

El tercer OM del butadieno (π_3^*) tiene dos nodos (figura 15-6). Existe una interacción de enlace en el enlace C2—C3 y existen dos interacciones de antienlace, una entre C1 y C2, y la otra entre C3 y C4. Éste es un orbital de antienlace (*) y está vacío en el estado basal.

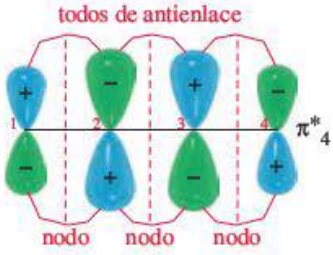


■ **FIGURA 15-6**
OM de antienlace π_3^* del buta-1,3-dieno. El tercer OM tiene dos nodos, lo que da dos interacciones de antienlace y una interacción de enlace. Éste es un orbital de antienlace y está vacío en el estado basal.

El cuarto, y último, orbital molecular (π_4^*) del buta-1,3-dieno tiene tres nodos y es de antienlace por completo (figura 15-7). Este OM tiene la energía más alta y está desocupado en el estado basal de la molécula. Este OM de energía más alta (π_4^*) es común. Para la mayoría de los sistemas, el OM de energía más alta tiene interacciones de antienlace entre todos los pares de átomos adyacentes.

El butadieno tiene cuatro electrones pi (dos electrones en cada uno de los dos enlaces dobles en la estructura de Lewis) para colocarse en los cuatro OM recién descritos. Cada OM puede acomodar dos electrones, y los OM de energía más baja son los primeros en llenarse. Por tanto, los cuatro electrones pi entran en π_1 y π_2. La figura 15-8 muestra la configuración electrónica del buta-1,3-dieno. Ambos OM de enlace están llenos y ambos OM de antienlace están vacíos. Las moléculas más estables tienen este arreglo de orbitales de enlace llenos y de orbitales de antienlace vacíos. La figura 15-8 también compara las energías relativas de los OM del etileno con los OM del butadieno para mostrar que el sistema conjugado del butadieno es ligeramente más estable que dos enlaces dobles de etileno.

El carácter del enlace doble parcial entre C2 y C3 en el buta-1,3-dieno explica por qué la molécula es más estable en una conformación plana. En realidad hay dos conformaciones planas que permiten el traslape entre C2 y C3. Estas conformaciones surgen por el giro alrededor del enlace C2—C3 y se consideran análogos del enlace sencillo de los isómeros *trans* y *cis* alrededor de un enlace doble. Por tanto, se les llaman **conformaciones *s-trans*** ("sencillo"-*trans*) y ***s-cis*** ("sencillo"-*cis*).



■ **FIGURA 15-7**
Orbital molecular de antienlace π_4^* del buta-1,3-dieno. El OM de energía más alta tiene tres nodos y tres interacciones de antienlace. Es fuertemente de antienlace y está vacío en el estado basal.

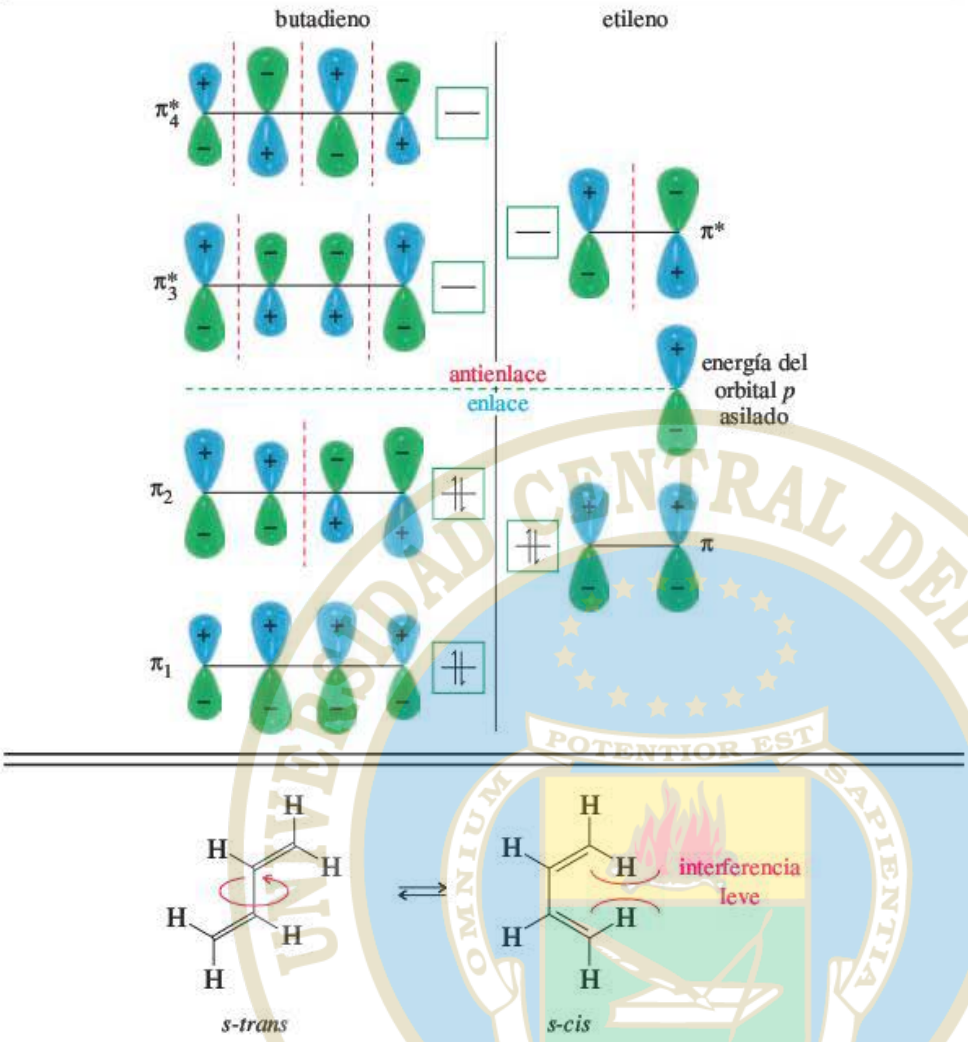


FIGURA 15-8
Configuraciones electrónicas del etileno y el buta-1,3-dieno. En el buta-1,3-dieno y el etileno, los OM de enlace están llenos y los de antienlace están vacíos. La energía promedio de los electrones es un poco menor en el butadieno. Esta energía más baja es la estabilización por resonancia del dieno conjugado.

La conformación *s-trans* es 12 kJ/mol (2.8 kcal/mol) más estable que la conformación *s-cis*, la cual muestra interferencia entre los dos átomos de hidrógeno más cercanos. La barrera de giro para estos confórmeros (giro alrededor del enlace C2—C3) sólo es de alrededor de 20 kJ/mol (5 kcal/mol) en comparación con 250 kJ/mol (60 kcal/mol) para el giro de un enlace doble en un alqueno. Los confórmeros *s-cis* y *s-trans* del butadieno (y todas las conformaciones torcidas intermedias) se interconvierten de manera sencilla a temperatura ambiente.

15-4 Cationes alílicos

Los compuestos conjugados experimentan una variedad de reacciones, muchas de las cuales involucran intermediarios que conservan parte de la estabilización por resonancia del sistema conjugado. Los intermediarios comunes incluyen sistemas alílicos, de manera particular cationes y radicales alílicos. Estos cationes y radicales alílicos se estabilizan por deslocalización. Primero, consideramos algunas reacciones que involucran cationes y radicales alílicos, después (sección 15-8) deducimos la representación del orbital molecular de su enlace.

En el capítulo 7 se vio que al grupo $—CH_2—CH=CH_2$ se le llama **grupo alilo**. Muchos nombres comunes utilizan esta terminología.



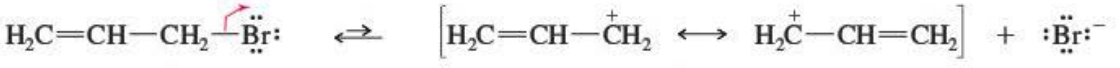
$H_2C=CH—CH_2Br$
bromuro de alilo

$H_2C=CH—CH_2OH$
alcohol alílico

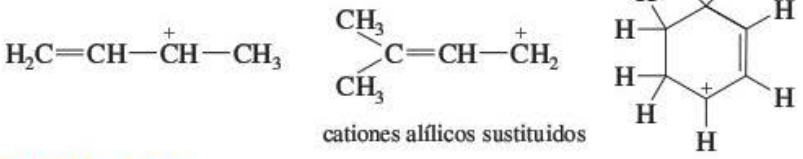

alilbenceno

Cuando el bromuro de alilo se calienta con un buen disolvente de ionización, se ioniza al **catión alilo**, un grupo alilo con una carga positiva. A los análogos más sustituidos se les llaman **catio-**

nes alílicos. Todos los cationes alílicos se estabilizan por la resonancia con el enlace doble adyacente, la cual deslocaliza la carga positiva sobre los dos átomos de carbono.



bromuro de alilo — catión alilo



cationes alílicos sustituidos

PROBLEMA 15-4

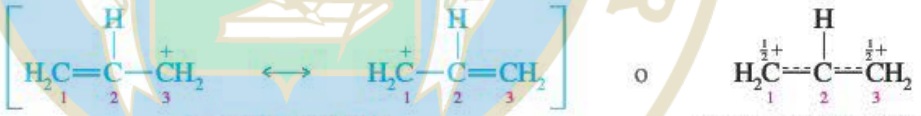
Dibuje otra forma de resonancia para cada uno de los cationes alílicos sustituidos mostrados en la figura anterior, que muestre cómo la carga positiva es compartida por otro átomo de carbono. En cada caso, enuncie si su segunda forma de resonancia es un contribuidor de resonancia más importante o menos importante que la primera estructura. (¿Cuál estructura coloca la carga positiva sobre el átomo de carbono más sustituido?).

PROBLEMA 15-5

Cuando el 3-bromo-1-metilciclohexeno experimenta solvólisis en etanol caliente, se forman dos productos. Proponga un mecanismo que justifique estos productos.



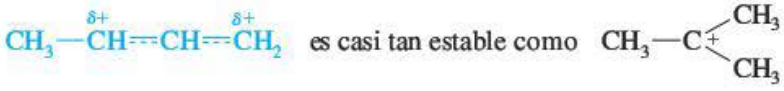
Podemos representar un ion deslocalizado como el catión alilo por medio de formas de resonancia, como se muestra a la izquierda en la siguiente figura, o por medio de una estructura combinada, como se muestra a la derecha. Aunque la estructura combinada es más concisa, algunas veces es confusa debido a que intenta transmitir toda la información implicada mediante dos o más formas de resonancia.



formas de resonancia — representación combinada

Debido a su estabilización por resonancia, el catión alilo (primario) es casi tan estable como un carbocatión secundario sencillo, como el catión isopropilo. Los cationes alílicos más sustituidos tienen al menos un átomo de carbono secundario que tiene parte de la carga positiva. Son casi tan estables como los carbocationes terciarios sencillos como el catión *ter*-butilo.

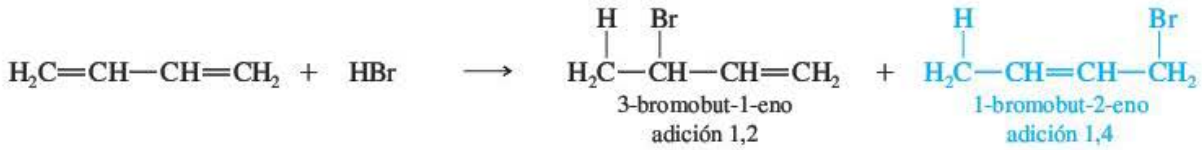
Estabilidad de los carbocationes



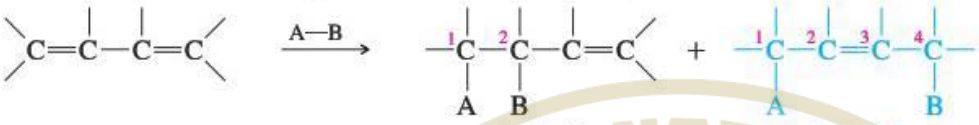
es casi tan estable como

15-5 Adiciones 1,2 y 1,4 a dienos conjugados

Las adiciones electrofílicas a dienos conjugados por lo regular involucran cationes alílicos como intermediarios. A diferencia de los carbocationes sencillos, un catión alílico puede reaccionar con un nucleófilo en cualquiera de sus centros positivos. Consideremos la adición de HBr al buta-1, 3-dieno, una adición electrofílica que produce una mezcla de dos isómeros constitucionales. Un producto, 3-bromobut-1-eno, resulta de la adición de Markovnikov a través de uno de los enlaces dobles. En el otro producto, 1-bromobut-2-eno, el enlace doble se desplaza a la posición C2—C3.



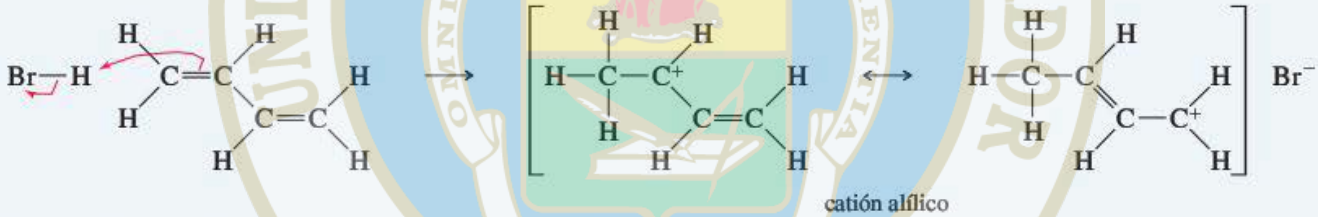
El primer producto resulta de la adición electrofílica del HBr a través de un enlace doble. A este proceso se le llama **adición 1,2** ya sea que estos dos átomos de carbono estén o no numerados como 1 y 2 en la nomenclatura del compuesto. En el segundo producto, se adiciona el protón y el ion bromuro en los extremos del sistema conjugados a los átomos de carbono con una relación 1,4. A tal adición se le llama **adición 1,4** ya sea que estos dos átomos de carbono estén o no numerados como 1 y 4 en la nomenclatura del compuesto.



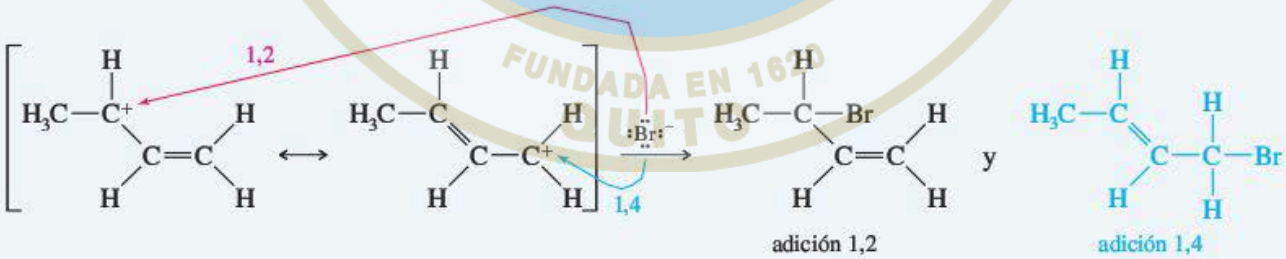
El mecanismo es similar a las otras adiciones electrofílicas a alquenos. El protón es el electrófilo adicionado al alqueno para obtener el carbocatión más estable. La protonación del buta-1, 3-dieno da un catión alílico, el cual se estabiliza mediante la deslocalización por resonancia de la carga positiva sobre dos átomos de carbono. El bromuro puede atacar este intermediario estabilizado por resonancia en cualquiera de los dos átomos de carbono que comparten la carga positiva. El ataque en el carbono secundario da una adición 1,2; el ataque en el carbono primario da una adición 1,4.

MECANISMO 15-1 Adiciones 1,2 y 1,4 a un dieno conjugado

Paso 1: La protonación de uno de los enlaces dobles forma un catión alílico estabilizado por resonancia.



Paso 2: Un nucleófilo ataca a cualquier átomo de carbono electrofílico.



La clave para la formación de estos dos productos es la presencia de un enlace doble en posición para formar un catión alílico estabilizado. Es probable que las moléculas que tienen tales enlaces dobles reaccionen por medio de intermediarios estabilizados por resonancia.

PROBLEMA 15-6

El tratamiento de un haluro de alquilo con $AgNO_3$ en medio alcohólico con frecuencia estimula la ionización.

$$Ag^+ + R{-}Cl \longrightarrow AgCl + R^+$$

Cuando el 4-cloro-2-metilhex-2-eno reacciona con $AgNO_3$ en etanol, se forman dos éteres isoméricos. Sugiera las estructuras y proponga un mecanismo para su formación.

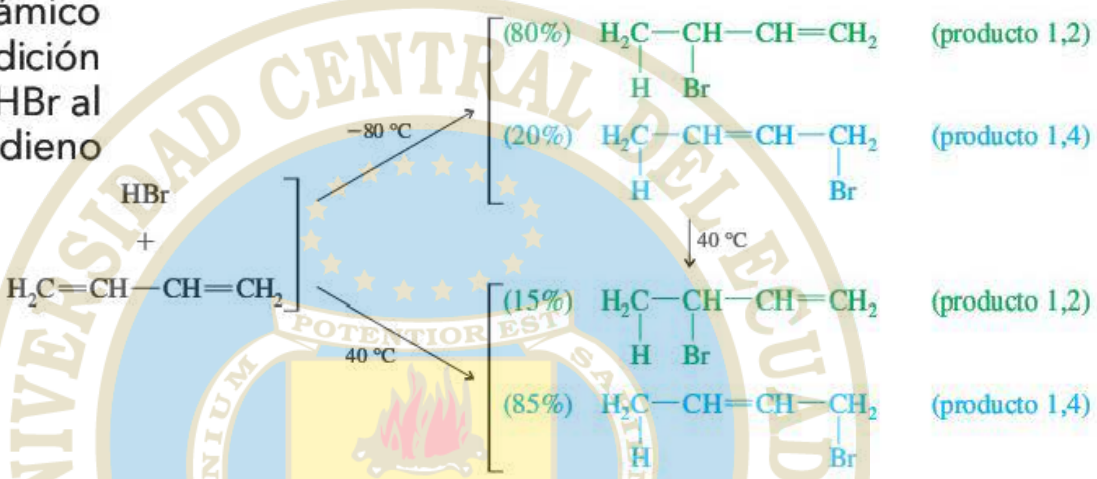
PROBLEMA 15-7

Proponga un mecanismo para cada reacción que muestre de manera explícita cómo se forman las mezclas de productos observadas.

(a) 3-metilbut-2-en-1-ol + HBr → 1-bromo-3-metilbut-2-eno + 3-bromo-3-metilbut-1-eno
(b) 2-metilbut-3-en-2-ol + HBr → 1-bromo-3-metilbut-2-eno + 3-bromo-3-metilbut-1-eno
(c) ciclopenta-1,3-dieno + Br_2 → 3,4-dibromociclopent-1-eno + 3,5-dibromociclopent-1-eno
(d) 1-clorobut-2-eno + $AgNO_3$, H_2O → but-2-en-1-ol + but-3-en-2-ol
(e) 3-clorobut-1-eno + $AgNO_3$, H_2O → but-2-en-1-ol + but-3-en-2-ol

15-6 Control cinético y control termodinámico en la adición de HBr al 1,3-butadieno

Una de las peculiaridades interesantes de la reacción del buta-1,3-dieno con HBr es el efecto de la temperatura de los productos. Si se permite que los reactivos reaccionen de manera breve a −80 °C, predomina el producto de adición 1,2. Sin embargo, si después se permite que esta mezcla de reacción se caliente a 40 °C o si la reacción original se lleva a cabo a 40 °C, la composición favorece al producto de adición 1,4.



Esta variación en la composición del producto nos recuerda que el producto más estable no siempre es el producto principal. De los dos productos, se espera que el 1-bromobut-2-eno (el producto 1,4) sea el más estable, dado que tiene el enlace doble más sustituido. Esta predicción está sustentada por el hecho de que este isómero predomina cuando la mezcla de reacción se calienta a 40 °C y se permite que se equilibre.

Un diagrama de energía de reacción para el segundo paso de esta reacción (figura 15-9) ayuda a mostrar por qué se favorece un producto a temperaturas bajas y otro a temperaturas más altas. El catión alílico se encuentra en el centro del diagrama; puede reaccionar hacia la izquier-

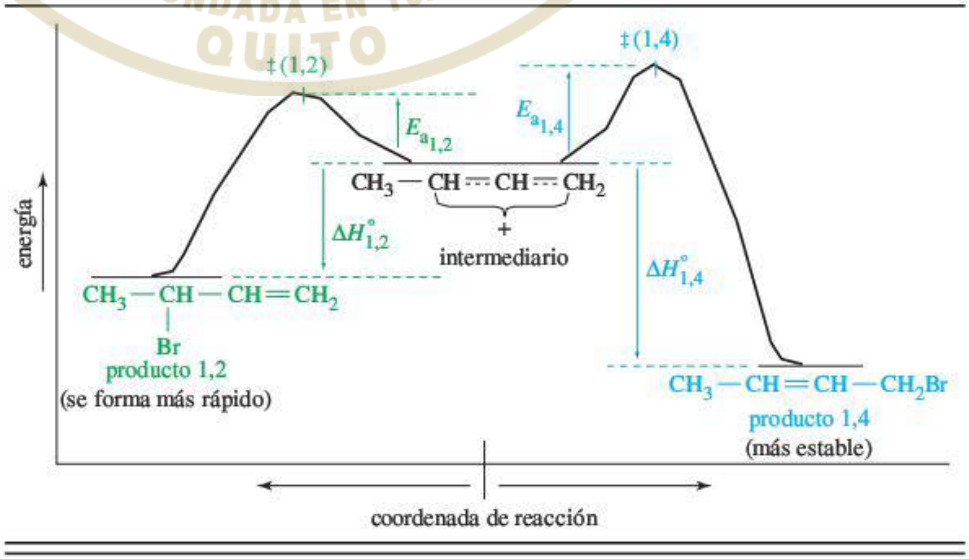
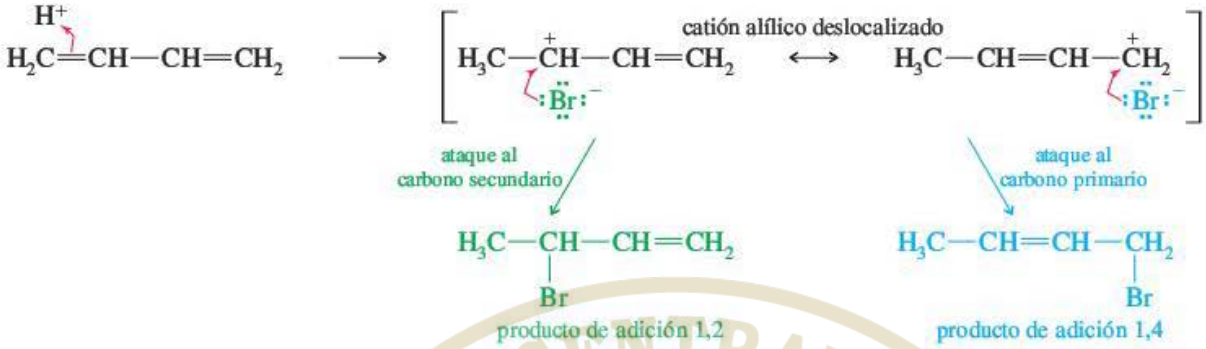


FIGURA 15-9
Diagrama de energía de reacción para el segundo paso de la adición de HBr al buta-1,3-dieno. El carbocatión alílico (centro) puede reaccionar en cualquiera de sus átomos de carbono electrofílicos. El estado de transición (‡) que conduce a una adición 1,2 tiene una energía más baja que el que conduce a la adición 1,4, por lo que el producto 1,2 se forma más rápido (producto cinético). Sin embargo, el producto 1,2 no es tan estable como el producto 1,4. Si se alcanza el equilibrio, predomina el producto 1,4 (producto termodinámico).

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1826
QUITO

da para dar el producto 1,2 o hacia la derecha para dar el producto 1-4. El producto inicial depende de dónde el bromuro ataca al catión alílico estabilizado por resonancia. El bromuro puede atacar a cualquiera de los dos átomos de carbono que comparten la carga positiva. El ataque al carbono secundario da una adición 1,2, y el ataque al carbono primario da una adición 1,4.



Control cinético a −80 °C El estado de transición para una adición 1,2 tiene una energía más baja que el estado de transición para una adición 1,4, lo que da a la adición 1,2 una energía de activación más baja (E_a). Esto no es sorprendente, porque la adición 1,2 resulta del ataque del bromuro al carbono secundario más sustituido, que lleva más de la carga positiva debido a que está mejor estabilizado que el carbono primario. Dado que una adición 1,2 tiene una energía de activación más baja que la adición 1,4, la adición 1,2 tiene lugar de manera más rápida (a *todas* las temperaturas).

El ataque por bromuro en el catión alílico es un proceso totalmente exotérmico, por lo que la reacción inversa tiene una energía de activación grande. A −80 °C, pocas colisiones ocurren con esta gran energía y la rapidez de la reacción inversa es prácticamente cero. Bajo estas condiciones, el producto que predomina es el que se forma más rápido. Debido a que la cinética de la reacción determina los resultados, a esta situación se le conoce como **control cinético** de la reacción. Al producto 1,2, favorecido bajo estas condiciones, se le llama **producto cinético**.

Control termodinámico a 40 °C A 40 °C, una fracción significativa de las colisiones moleculares tiene la energía suficiente para que ocurran las reacciones inversas. Observe que la energía de activación para la inversa de la adición 1,2 es menor que la de la inversa de la adición 1,4. Aunque el producto 1,2 se sigue formando más rápido, también se revierte más rápido al catión alílico que al producto 1,4. A 40 °C, se establece un equilibrio y la energía relativa de cada especie determina su concentración. El producto 1,4 es la especie más estable y predomina. Dado que la termodinámica determina los resultados, a esta situación se le llama **control termodinámico** (o **control al equilibrio**) de la reacción. Al producto 1,4, favorecido bajo estas condiciones, se le llama **producto termodinámico**.

Se verán muchas reacciones adicionales cuyos productos pueden determinarse por medio de control cinético o por medio de control termodinámico, dependiendo de las condiciones. En general, las reacciones que no se invierten con facilidad están controladas de manera cinética debido a que no se establece el equilibrio. En las reacciones controladas de manera cinética, predomina el producto con el estado de transición de energía más baja. Las reacciones que son fácilmente reversibles son controladas de manera termodinámica, a menos que suceda algo que evite que se logre el equilibrio. En las reacciones controladas de manera termodinámica, predomina el producto de energía más baja.

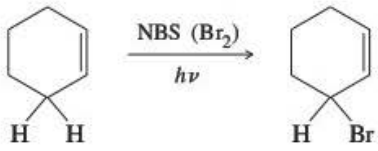
PROBLEMA 15-8

Cuando se adiciona Br_2 al buta-1,3-dieno a −15 °C, la mezcla de los productos contiene 60 por ciento del producto A y 40 por ciento del producto B. Cuando la misma reacción ocurre a 60 °C, la proporción de los productos es 10 por ciento A y 90 por ciento B.

(a) Proponga estructuras para los productos A y B. (*Pista:* en muchos casos, un carbocatión alílico es más estable que un ion bromonio).
(b) Proponga un mecanismo que explique la formación de A y B.
(c) Muestre por qué predomina A a −15 °C, pero predomina B a 60 °C.
(d) Si tuviera una disolución de A puro y su temperatura se elevara a 60 °C, ¿qué esperaría que suceda? Proponga un mecanismo que respalde su predicción.

15-7 Radicales alílicos

Al igual que los cationes alílicos, los radicales alílicos se estabilizan por medio de deslocalización por resonancia. Por ejemplo, el mecanismo 15-2 muestra el mecanismo de la bromación por radicales libres del ciclohexeno. La situación ocurre por completo en la posición alílica, donde la abstracción de un hidrógeno da un radical alílico estabilizado por resonancia como el intermediario.



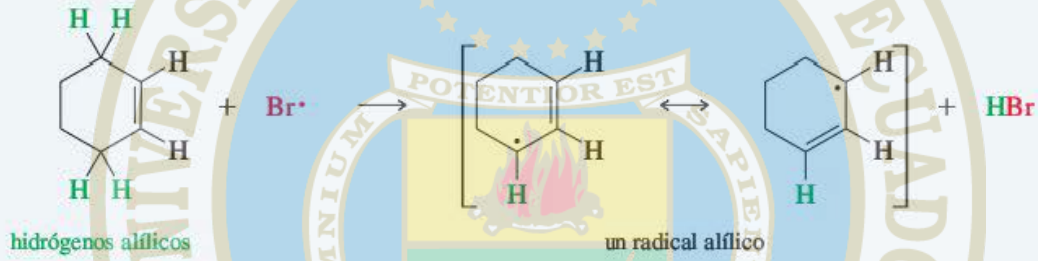
MECANISMO 15-2 Bromación alílica por radicales libres

Iniciación: Formación de radicales.

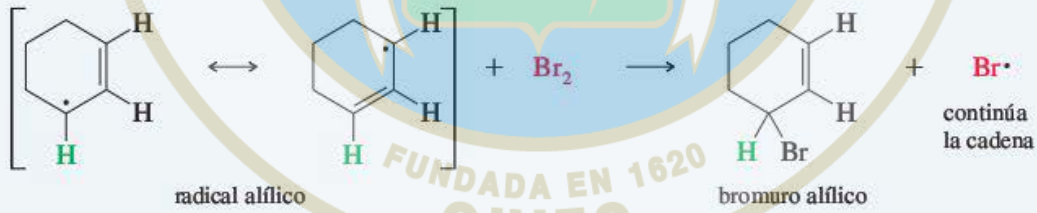


Propagación: Cada etapa consume un radical y forma otro radical que conduce a los productos.

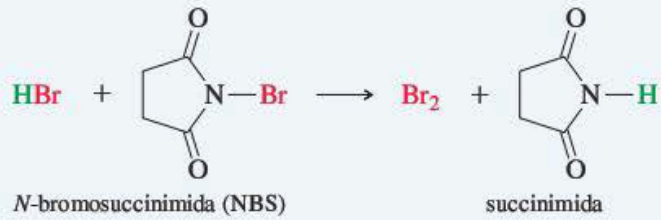
Primer paso de propagación: El radical bromo abstrae un hidrógeno alílico para producir un radical alílico.



Segundo paso de propagación: El radical alílico a su vez reacciona con una molécula de bromo para formar un bromuro de alilo y un nuevo átomo de bromo, el cual continúa la cadena.



Regeneración del Br_2: La *N*-bromosuccinimida (NBS) reacciona con el HBr para regenerar la molécula de bromo utilizada en el paso de bromación alílica.



Estabilidad de radicales alílicos ¿Por qué sucede que (en el primer paso de propagación) un radical bromo abstrae sólo un átomo de hidrógeno alílico y no uno de cada sitio secundario? Se prefiere la abstracción de los hidrógenos alílicos debido a que el radical libre alílico está estabilizado por resonancia. A continuación se compraran las entalpías de las disociaciones de

enlaces requeridas para generar varios radicales libres. Observe que el radical alilo (un radical libre primario) es en realidad 13 kJ/mol (3 kcal/mol) *más* estable que el radical butilo terciario.

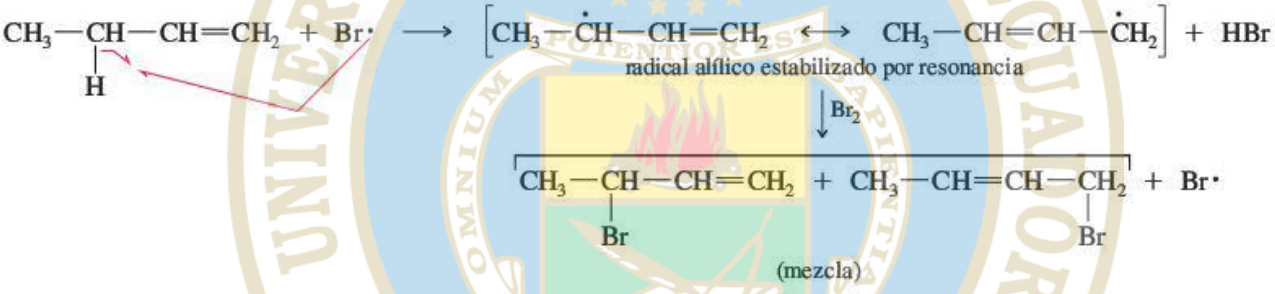
Primario:	$CH_3CH_2—H$	$\longrightarrow$	$CH_3CH_2\cdot$	+	$H\cdot$	$\Delta H = +410$ kJ (+98 kcal)
Secundario:	$(CH_3)_2CH—H$	$\longrightarrow$	$(CH_3)_2CH\cdot$	+	$H\cdot$	$\Delta H = +393$ kJ (+94 kcal)
Terciario:	$(CH_3)_3C—H$	$\longrightarrow$	$(CH_3)_3C\cdot$	+	$H\cdot$	$\Delta H = +381$ kJ (+91 kcal)
Alilo:	$H_2C{=}CH—CH_2—H$	$\longrightarrow$	$H_2C{=}CH—CH_2\cdot$	+	$H\cdot$	$\Delta H = +368$ kJ (+88 kcal)

El radical alílico ciclohex-2-enilo tiene su electrón sin aparear deslocalizado sobre los dos átomos de carbono secundarios, por lo que es incluso más estable que el radical alilo no sustituido. El segundo paso de propagación puede ocurrir en cualquiera de los carbonos radicales, pero en este caso simétrico, cualquier posición da 3-bromociclohexeno como producto. Los compuestos menos simétricos con frecuencia dan mezclas de productos que resultan a partir de un **desplazamiento alílico**. En el producto, el enlace doble puede aparecer en cualquiera de las posiciones que ocupa en las formas de resonancia del radical alílico. Un desplazamiento alílico en una reacción de radicales es similar a la adición 1,4 de un reactivo electrofílico como la del HBr a un dieno (sección 15-5).

Consejo *para resolver problemas*

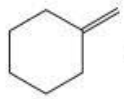
Estabilidad de los radicales libres:
$\cdot CH_3 < 1° < 2° < 3° <$ alílico, bencílico

Los siguientes pasos de propagación muestran cómo resulta una mezcla de productos a partir de la bromación alílica de radicales libres del but-1-eno.



PROBLEMA 15-9

Cuando se trata el metilenciclohexano con una concentración baja de bromo bajo irradiación por medio de una lámpara solar, se forman dos productos de sustitución.



metilenciclohexano

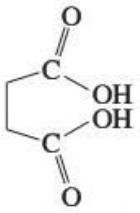
$+ \ Br_2 \xrightarrow{h\nu}$ dos productos de sustitución $+$ HBr

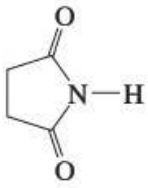
(a) Proponga estructuras para estos dos productos.
(b) Proponga un mecanismo que explique su formación.

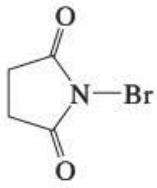
Bromación mediante NBS A concentraciones más altas, el bromo se *adiciona* a través de los enlaces dobles (por medio de un ion bromonio) para dar dibromuros saturados (sección 8-8). En la bromación alílica recién mostrada, el bromo *sustituye* un átomo de hidrógeno. La clave para conseguir la sustitución es tener una concentración baja de bromo, junto con luz o radicales libre para iniciar la reacción. Los radicales libres son altamente reactivos e incluso una concentración pequeña de radicales puede producir una reacción en cadena rápida.

Tan sólo la adición de bromo podría elevar demasiado la concentración, lo que resultaría en la adición iónica de bromo a través del enlace doble. Una fuente conveniente de bromo para la bromación alílica es la *N*-bromosuccinimida (NBS), un derivado bromado de la succinimida. La succinimida es una amida cíclica del diácido de cuatro átomos de carbono ácido succínico.

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA EQUINOCCIAL · OMNIUM POTENTIOR SAPIENTIA · FUNDADA EN 1620 · QUITO

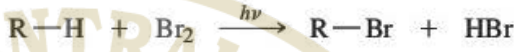

ácido succínico


succinimida


N-bromosuccinimida (NBS)

La NBS proporciona una concentración baja pero constante de Br_2 debido a que reacciona con el HBr liberado en la sustitución, convirtiéndole de vuelta a Br_2. Esta reacción también elimina el subproducto HBr, evitando que se adicione al enlace doble por medio de su propia reacción en cadena de radicales libres.

Paso 1: Sustitución alílica por radicales libres (mecanismo 15-2)



Paso 2: La NBS convierte el subproducto HBr de vuelta a Br_2.


NBS succinimida

La reacción de la NBS se lleva a cabo de una manera inteligente. El compuesto alílico se disuelve en tetracloruro de carbono y se adiciona un equivalente de NBS. La NBS es más densa que el CCl_4 y no muy soluble en él, por lo que se sedimenta en el fondo de la disolución del CCl_4. La reacción se inicia utilizando una lámpara solar para iluminación o un iniciador radical como el peróxido. La NBS *parece* elevarse de manera gradual a la parte superior de la capa de CCl_4. En realidad se convierte a succinimida, la cual es menos densa que el CCl_4. Una vez que toda la succinimida sólida se ha elevado a la parte superior, se apaga la lámpara solar, se filtra la disolución para eliminar la succinimida y se evapora el CCl_4 para recuperar el producto.

PROBLEMA 15-10

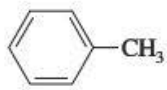
Cuando se adiciona *N*-bromosuccinimida al hex-1-eno en CCl_4 y se hace incidir una lámpara solar sobre la mezcla, resultan tres productos.

(a) Proporcione las estructuras de estos tres productos.

(b) Proponga un mecanismo que explique la formación de estos tres productos.

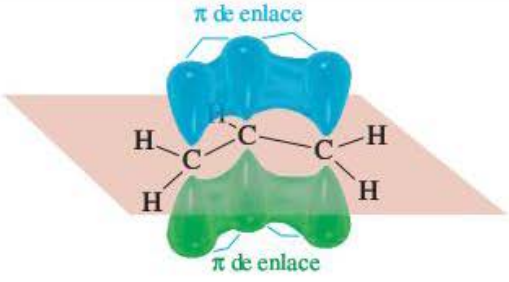
PROBLEMA 15-11

Prediga el(los) producto(s) de la reacción inicializada por luz con NBS en CCl_4 para las siguientes materias primas.

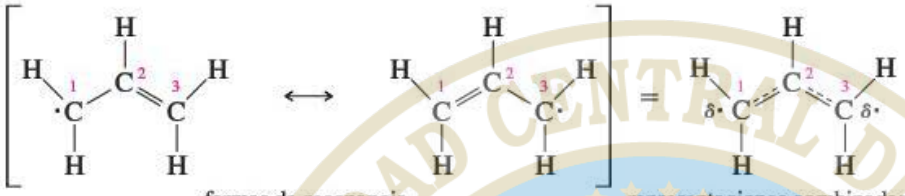
(a) ciclopenteno **(b)** 2,3-dimetilbut-2-eno **(c)** 
tolueno

15-8 Orbitales moleculares del sistema alílico

Veamos con más detalle la estructura electrónica de los sistemas alílicos utilizando el radical alilo como ejemplo. Una forma de resonancia muestra el electrón radical sobre C1, con un enlace pi entre C2 y C3. La otra muestra el electrón del radical sobre C3 y un enlace pi entre C1 y C2. Estas dos formas de resonancia indican que hay medio enlace pi entre C1 y C2, y medio enlace pi entre C2 y C3, con la mitad del electrón del radical sobre C1 y la mitad sobre C3.



■ **FIGURA 15-10**
Estructura geométrica del catión alilo, radical alilo y anión alilo.



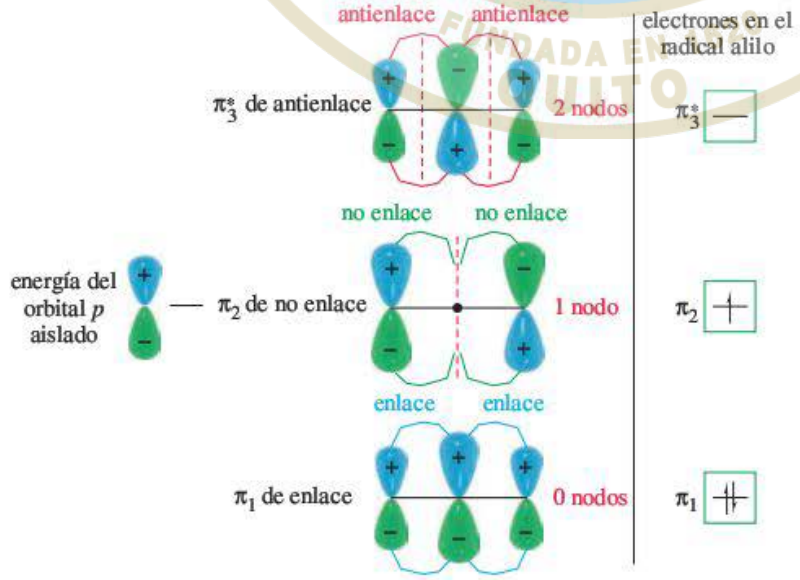
Recuerde que ninguna forma de resonancia tiene una existencia independiente. Un compuesto tiene características de todas sus formas de resonancia a la vez, pero no "resonantes" entre ellas. Los orbitales *p* de los tres átomos de carbono deben ser paralelos para tener un traslape simultáneo de los enlaces pi entre C1 y C2, y entre C2 y C3. En la figura 15-10 se muestra la estructura geométrica del sistema alílico. El catión alilo, el radica alilo y el anión alilo tienen esta misma estructura geométrica, sólo difieren en el número de electrones pi.

Al igual que los cuatro orbitales *p* del buta-1,3-dieno se traslapan para formar cuatro orbitales moleculares, los tres orbitales atómicos *p* del sistema alilo se traslapan para formar tres orbitales moleculares, mostrados en la figura 15-11. Estos tres OM comparten varias características importantes con los OM del sistema del butadieno. El primer OM es completamente de enlace, el segundo tiene un nodo y el tercero tiene dos nodos y (debido a que es el OM de energía más alta) es completamente de antienlace.

Al igual que con el butadieno, esperamos que la mitad de los OM sean de enlace y la mitad de antienlace; sin embargo, con un número impar de OM no pueden dividirse de manera

Consejo *para resolver problemas*

Al trazar los OM pi, asuma primero que un número de orbitales *p* se combina para dar el mismo número de OM: la mitad de enlace y la mitad de antienlace. Si hay un número impar de OM, el de en medio es de no enlace. El OM de energía más baja no tiene nodos; cada OM más alto tiene un nodo más.
El OM de energía más alta es de antienlace por completo, con un nodo en cada traslape.
En un sistema estable, los OM de enlace están llenos y los OM de antienlace están vacíos.



■ **FIGURA 15-11**
Los tres orbitales moleculares del sistema alilo. El OM de energía más baja (π_1) no tiene nodos y es completamente de enlace. El orbital intermediario (π_2) es de no enlace, teniendo un nodo simétrico que coincide con el átomo de carbono central. El OM de energía más alta (π_3^*) tiene dos nodos y es completamente de antienlace. En el radical alilo, π_1 está lleno. El electrón sin aparear está en π_2, teniendo su densidad electrónica por completo sobre C1 y C3.

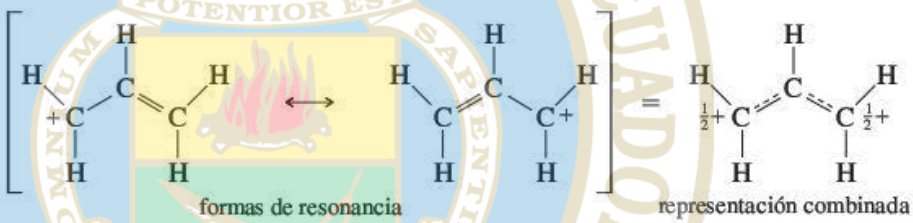
simétrica. Uno de los OM debe aparecer a la mitad de los niveles de energía, ni de enlace ni de antienlace. Éste es un **orbital molecular de no enlace**. Los electrones en un orbital de no enlace tienen la misma energía que en un orbital *p* aislado.

La estructura del orbital de no enlace (π_2) puede parecer extraña debido a que hay densidad electrónica cero en el orbital *p* central (C2). Éste es el caso debido al cual π_2 debe tener un nodo y sólo la posición simétrica para un nodo está en el centro de la molécula, atravesando C2. A partir de esta estructura podemos decir que π_2 debe ser de no enlace, debido a que C1 y C3 tienen traslape cero con C2. El total es de enlace cero, lo que implica un orbital de no enlace.

15-9 Configuraciones electrónicas del radical, catión y anión alilo

La columna a la derecha de la figura 15-11 muestra la estructura electrónica para el radical alilo, con tres electrones pi en los orbitales moleculares más bajos disponibles. Dos electrones están en el OM totalmente de enlace (π_1), que representa el enlace pi compartido entre el enlace C1—C2 y C2—C3. El par sin aparear entra a π_2 con densidad electrónica cero en el átomo de carbono central (C2). Esta representación del OM concuerda con la representación de la resonancia que muestra el electrón del radical compartido equitativamente por C1 y C3, pero no por C2. Las representaciones de la resonancia y del OM predicen de manera exitosa que el radical reaccionará en cualquiera de los átomos de carbono de los extremos, C1 o C3.

La configuración electrónica del catión alilo (figura 15-12) difiere de la del radical alilo; carece del electrón sin aparear en π_2, el cual tiene la mitad de su densidad electrónica sobre C1 y la mitad sobre C3. De hecho, se ha eliminado la mitad de un electrón de cada uno de C1 y C3, mientras que C2 permanece sin cambio. Esta representación del OM es consistente con la representación de la resonancia que muestra la carga positiva compartida por C1 y C3.



La figura 15-12 también muestra la configuración electrónica del anión alilo, el cual difiere del radical alilo en que tiene un electrón adicional en π_2, el orbital de no enlace con su densidad electrónica dividida entre C1 y C3.

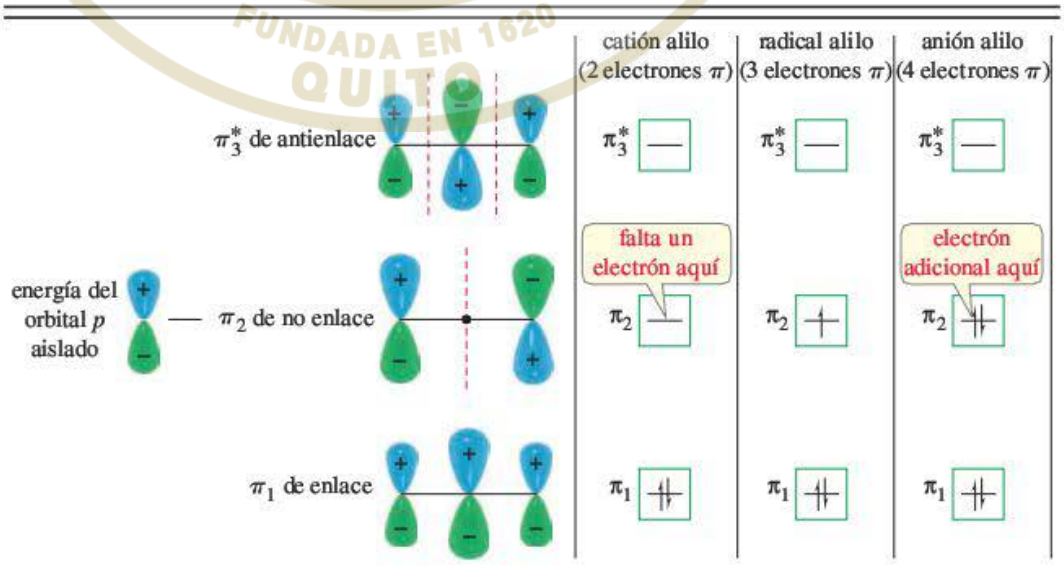
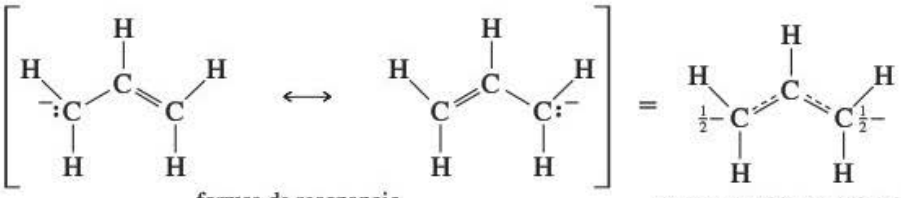


FIGURA 15-12
Comparación de la estructura electrónica del radical alilo con el catión alilo y el anión alilo. El catión alilo no tiene electrón en π_2, dejando la mitad de la carga positiva en C1 y C3. El anión alilo tiene dos electrones en π_2, lo que da media carga negativa a C1 y C3.



Esta representación del orbital molecular del anión alilo es consistente con las formas de resonancia mostradas anteriormente, con una carga negativa y un par de electrones no enlazado (o solitario) repartido equitativamente entre C1 y C3.

PROBLEMA 15-12

La adición de 1-bromobut-2-eno al metal magnesio en un éter seco da como resultado la formación de un reactivo de Grignard. La adición de agua a este reactivo de Grignard da una mezcla de but-1-eno y but-2-eno (cis y trans). Cuando el reactivo de Grignard se prepara utilizando 3-bromobut-1-eno, la adición de agua produce exactamente la misma mezcla de productos en las mismas proporciones. Explique este resultado curioso.

15-10 Reacciones de desplazamiento S_N2 de haluros y tosilatos alílicos

Los haluros y tosilatos alílicos muestran un aumento de reactividad hacia las reacciones de desplazamiento nucleofílicas por medio del mecanismo S_N2. Por ejemplo, el bromuro de alilo reacciona con los nucleófilos por medio del mecanismo S_N2 casi 40 veces más rápido que el bromuro de *n*-propilo.

La figura 15-13 muestra cómo este aumento en la rapidez puede explicarse mediante la deslocalización alílica de los electrones en el estado de transición. El estado de transición para la reacción S_N2 parece un átomo de carbono trigonal con un orbital *p* perpendicular a los tres sustituyentes. Los electrones del nucleófilo de ataque están formando un enlace utilizando un lóbulo del orbital *p* mientras que los electrones del grupo que sale están dejando el otro lóbulo. Cuando el sustrato es alílico, el estado de transición recibe una estabilización por resonancia a través de la conjugación con los orbitales *p* del enlace pi. Esta estabilización disminuye la energía del estado de transición, lo que resulta en una energía de activación más baja y un aumento en la rapidez.

El aumento de la reactividad de los haluros y tosilatos alílicos los hace particularmente atractivos como electrófilos para las reacciones S_N2. Los haluros alílicos son tan reactivos que

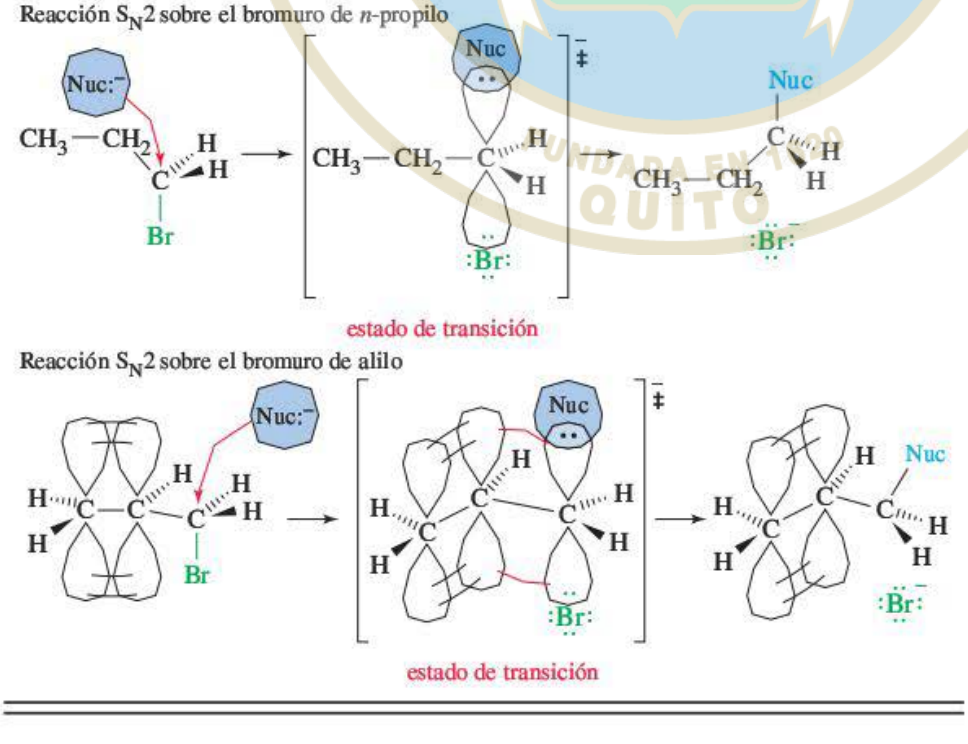


FIGURA 15-13
Deslocalización alílica en el estado de transición S_N2. El estado de transición para la reacción S_N2 del bromuro de alilo con un nucleófilo se estabiliza mediante la conjugación del enlace doble con el orbital *p* que está presente de manera momentánea en el átomo de carbono reactivo. El traslape resultante disminuye la energía del estado de transición, aumentando la rapidez de la reacción.

se acoplan con los reactivos de Grignard y organolitio, una reacción que no funciona bien con los haluros no activados.

$$\underset{\text{bromuro de alilo}}{H_2C{=}CH{-}CH_2Br} + \underset{\textit{n}\text{-butillitio}}{CH_3(CH_2)_3{-}Li} \longrightarrow \underset{\text{hept-1-eno (85\%)}}{H_2C{=}CH{-}CH_2{-}(CH_2)_3CH_3} + LiBr$$

PROBLEMA 15-13

Muestre cómo podría sintetizar los siguientes compuestos comenzando con haluros de alquilo, alquenilo o arilo que contengan cuatro átomos de carbono o menos.

(a) 3-fenilprop-1-eno **(b)** 5-metilhex-2-eno ***(c)** dec-5-eno

15-11 La reacción de Diels-Alder

En 1928, los químicos alemanes Otto Diels y Kurt Alder descubrieron que los alquenos y alquinos con grupos atractores de densidad electrónica se adicionan a dienos conjugados para formar anillos con seis miembros. La **reacción de Diels-Alder** ha demostrado ser una herramienta de síntesis útil que proporciona una de las mejores maneras de preparar anillos con seis miembros con una funcionalidad diversa y estereoquímica controlada. Diels y Alder fueron galardonados por su trabajo con el Premio Nobel en 1950.

Reacción de Diels-Alder:

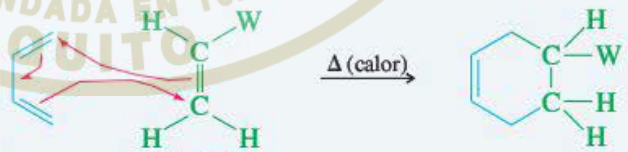


A la reacción de Diels-Alder se le llama **cicloadición [4 + 2]** debido a que se forma un anillo por la interacción de los cuatro electrones pi en el dieno con dos electrones pi del alqueno o alquino. Dado que el alqueno o alquino pobre en densidad electrónica es propenso a reaccionar con un dieno, se le llama **dienófilo** ("amante de dienos"). De hecho, la reacción de Diels-Alder convierte dos enlaces pi en dos enlaces sigma. Se puede simbolizar la reacción de Diels-Alder utilizando tres flechas para mostrar el movimiento de los tres pares de electrones. Este movimiento de electrones es **concertado**, con tres pares de electrones moviéndose de manera simultánea.

MECANISMO CLAVE 15-3 Reacción de Diels-Alder

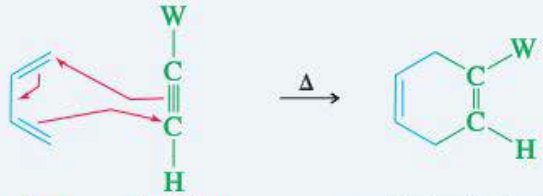
La reacción de Diels-Alder es un mecanismo concertado de un paso.

Un dieno reacciona con un alqueno pobre en densidad electrónica para formar un nuevo anillo de ciclohexeno.



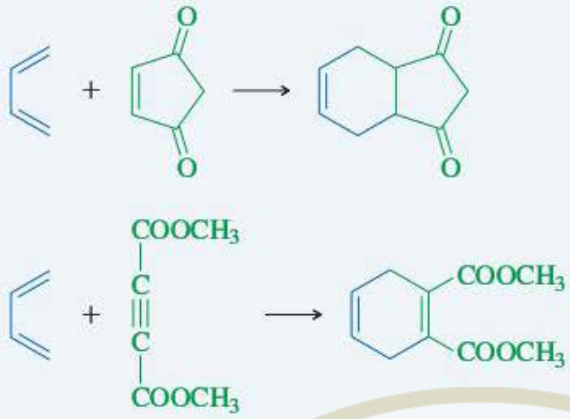
dieno rico en densidad electrónica — dienófilo pobre en densidad electrónica — un anillo de ciclohexeno

Un dieno reacciona con un alquino pobre en densidad electrónica para formar un ciclohexadieno.



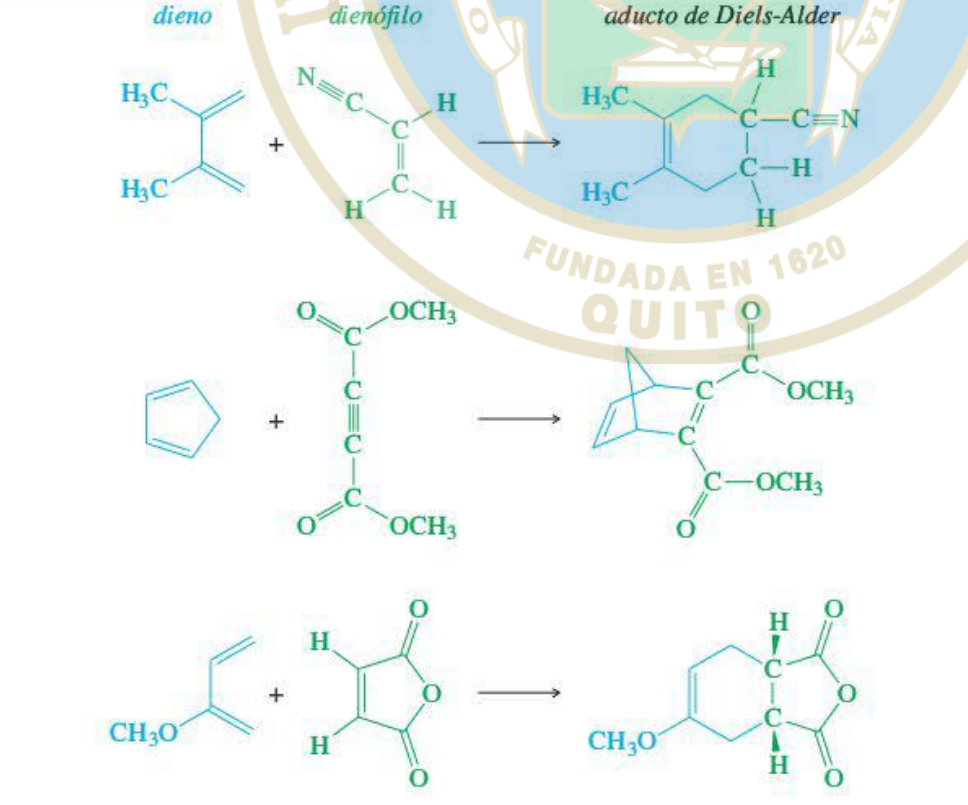
dieno — dienófilo — un anillo de ciclohexa-1,4-dieno

EJEMPLOS:



La reacción de Diels-Alder es parecida a una reacción nucleófilo-electrófilo. El dieno es rico en densidad electrónica y el dienófilo es pobre en ésta. Los dienos sencillos como el buta-1,3-dieno son lo suficientemente ricos en densidad electrónica para ser dienos efectivos en la reacción de Diels-Alder. La presencia de grupos donadores de densidad electrónica (—D), como los grupos alquilo o los grupos alcoxi (—OR), pueden aumentar aún más la reactividad del dieno.

Sin embargo, los alquenos y alquinos sencillos como el eteno y el etino son dienófilos malos. Una buen dienófilo por lo regular tiene uno o más grupos atractores de densidad electrónica (—W) que sustraen la densidad electrónica del enlace pi. Los dienófilos por lo común tienen grupos que contienen carbonilo (C═O) o grupos ciano (—C≡N) para aumentar su reactividad en la reacción de Diels-Alder. La figura 15-14 muestra algunas reacciones de Diels-Alder representativas que involucran una variedad de diferentes dienos y dienófilos.



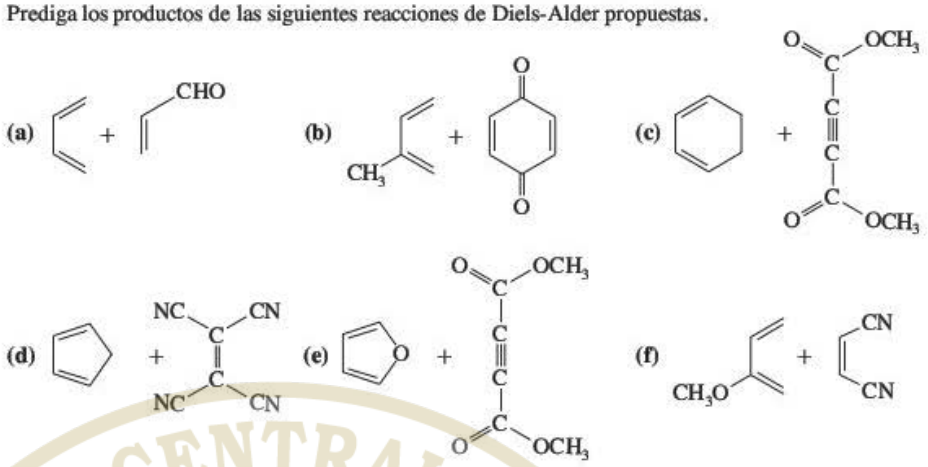
■ **FIGURA 15-14**
Ejemplos de la reacción de Diels-Alder. Los sustituyentes donadores de densidad electrónica activan al dieno; los sustituyentes atractores de densidad electrónica activan el dienófilo.

Consejo *para resolver problemas*

Un producto de Diels-Alder siempre contiene un anillo más que los reactivos. Los dos extremos del dieno forman nuevos enlaces con los extremos del dienófilo. El enlace central (anteriormente sencillo) del dieno se vuelve un enlace doble. El enlace doble del dienófilo se vuelve un enlace sencillo (o su enlace triple se vuelve un enlace doble).

PROBLEMA 15-14

Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder propuestas.

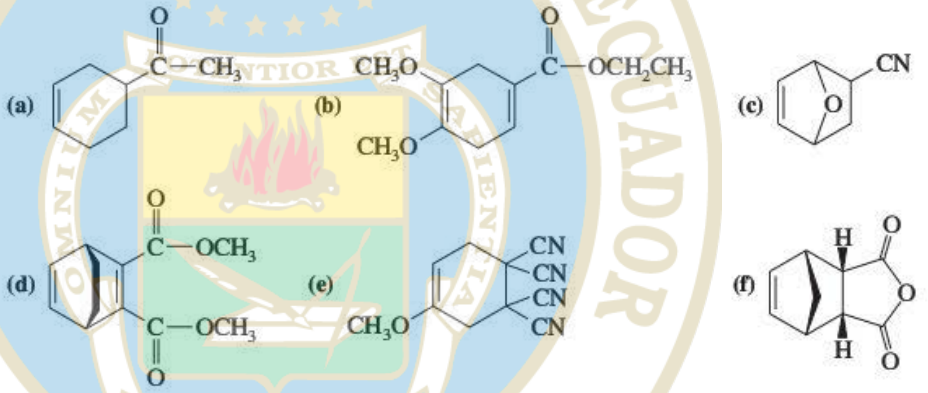


Consejo *para resolver problemas*

Para desconstruir un producto de Diels-Alder, busque el enlace doble en el centro de lo que era el dieno. Justo en frente, en el anillo, está el enlace del dienófilo, por lo regular con grupos atractores de densidad electrónica. (Si es un enlace sencillo, el dienófilo tendría un enlace doble; si fuera doble, el dienófilo tendría un enlace triple). Rompa los dos enlaces que unen el dieno y el dienófilo, y restaure los dos enlaces dobles del dieno y el enlace doble (o triple) del dienófilo.

PROBLEMA 15-15

¿Cuáles dienos y dienófilos reaccionarían para dar los siguientes productos de Diels-Alder?



15-11A Requerimientos estereoquímicos del estado de transición en la reacción de Diels-Alder

El mecanismo de la reacción de Diels-Alder es un movimiento cíclico concertado de seis electrones: cuatro en el dieno y dos en el dienófilo. Para que los tres pares de electrones se muevan de manera simultánea, el estado de transición debe tener una geometría que permita el traslape de los dos orbitales *p* en los extremos del dieno con los del dienófilo. La figura 15-15 muestra la geometría requerida del estado de transición. La geometría del estado de transición en la reacción de Diels-Alder explica por qué algunos isómeros reaccionan de manera diferente a otros y permite predecir la estereoquímica de los productos.

Tres características estereoquímicas de la reacción de Diels-Alder están controladas por los requerimientos del estado de transición:

Conformación *s-cis* del dieno El dieno debe estar en la conformación *s-cis* para reaccionar. Cuando el dieno se encuentra en la conformación *s-trans*, los orbitales *p* en los extremos están muy separados como para traslaparse con los orbitales *p* del dienófilo. La conformación *s-trans* por lo regular tiene una energía más baja que la *s-cis*, pero esta diferencia en energía no es suficiente para evitar que la mayoría de los dienos experimenten reacciones de Diels-Alder. Por ejemplo, la conformación *s-trans* del butadieno sólo es 9.6 kJ/mol (2.3 kcal/mol) menor en energía que la conformación *s-cis*.

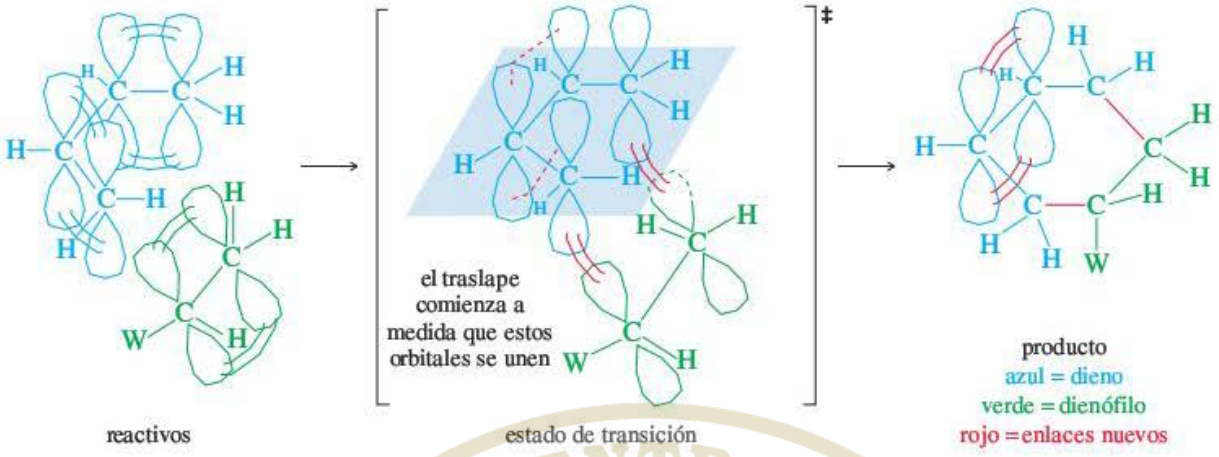
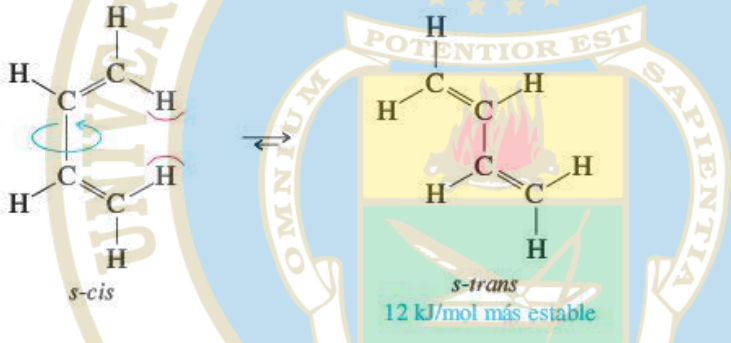


FIGURA 15-15
Geometría del estado de transición en la reacción de Diels-Alder. La reacción de Diels-Alder tiene un mecanismo concertado, con todas las formaciones y rupturas de enlaces llevándose a cabo en un solo paso. Tres pares de electrones se mueven de manera simultánea, lo que requiere un estado de transición con traslape entre los orbitales *p* de los extremos del dieno con los del dienófilo.



Las características estructurales que ayudan o impiden que el dieno alcance la conformación *s-cis* afectan su habilidad para participar en las reacciones de Diels-Alder. La figura 15-16 muestra que los dienos con grupos funcionales que impiden la conformación *s-cis* reaccionan de manera más lenta que el butadieno. Los dienos con grupos funcionales que impiden la conformación *s-trans* reaccionan más rápido que el butadieno.

Debido a que el ciclopentadieno está fijo en la conformación *s-cis*, es altamente reactivo en la reacción de Diels-Alder. De hecho, es tan reactivo que a temperatura ambiente, el ciclopentadieno reacciona lentamente con sí mismo para formar diciclopentadieno. El ciclopentadieno se regenera por el calentamiento del dímero a alrededor de 200 °C. A esta temperatura, se

Rapidez de la reacción de Diels-Alder comparada con la del buta-1,3-dieno

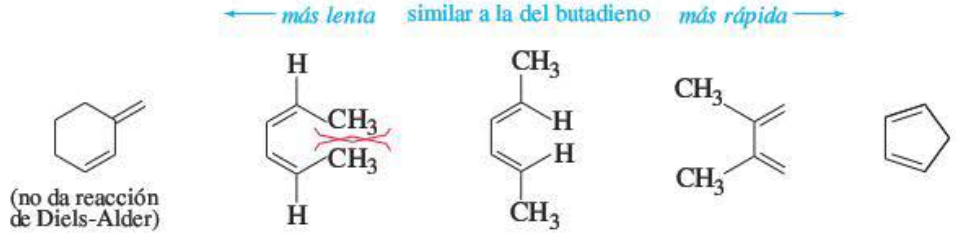
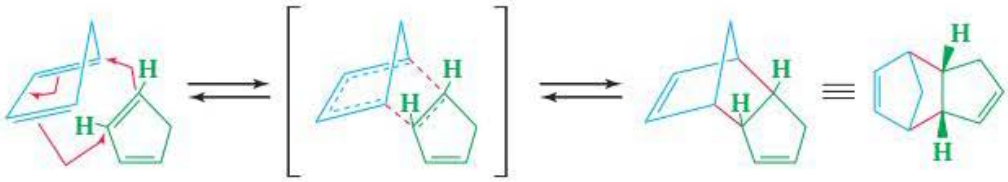
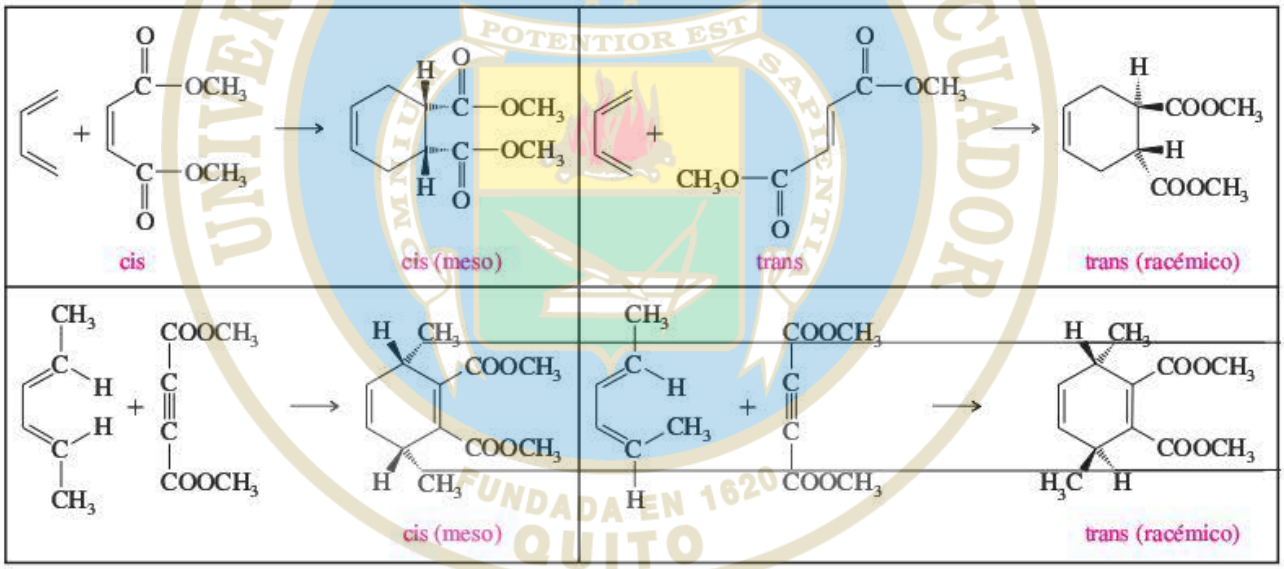


FIGURA 15-16
Los dienos que adoptan fácilmente la conformación *s-cis* experimentan la reacción de Diels-Alder de manera más rápida.

invierte la reacción de Diels-Alder y el monómero más volátil ciclopentadieno se destila en un matraz frío. El monómero puede almacenarse de manera indefinida a temperaturas del hielo seco.



Estereoquímica sin La reacción de Diels-Alder es una adición sin con respecto al dieno y el dienófilo. El dienófilo se adiciona a una cara del dieno y el dieno se adiciona a una cara del dienófilo. Como puede observarse a partir del estado de transición en la figura 15-15, no hay oportunidad para que cualquiera de los sustituyentes cambie su posición estereoquímica durante el curso de la reacción. Los sustituyentes que están en el mismo lado del dieno o dienófilo serán cis en el anillo recién formado. Los siguientes ejemplos muestran los resultados de esta adición sin.



Regla endo Cuando el dienófilo tiene un enlace pi en su grupo atractor de densidad electrónica (como en un grupo carbonilo o un grupo ciano), los orbitales *p* en ese grupo atractor de densidad electrónica se aproximan a uno de los átomos de carbono centrales (C2 o C3) del dieno. Esta proximidad da como resultado un traslape secundario: un traslape de los orbitales *p* del grupo atractor de densidad electrónica con los orbitales *p* del C2 y el C3 del dieno (figura 15-17). El traslape secundario ayuda a estabilizar el estado de transición.

La influencia del traslape secundario fue observada por primera vez en reacciones utilizando el ciclopentadieno para formar sistemas de anillo bicíclicos. En un producto bicíclico (llamado *norborneno*), el sustituyente atractor de densidad electrónica ocupa la posición estereoquímica más cercana a los átomos centrales del dieno. A esta posición se le llama **posición endo** debido a que el sustituyente parece estar dentro de la cavidad formada por el anillo de seis miembros del norborneno. A esta preferencia estereoquímica del sustituyente atractor de densidad electrónica de orientarse hacia la posición endo se le llama **regla endo**.

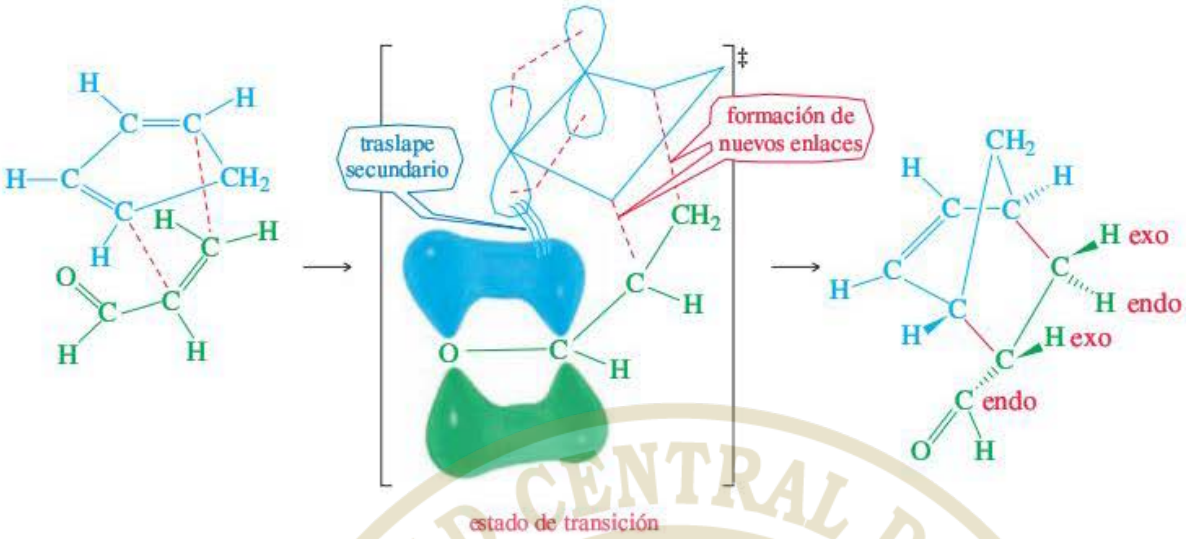
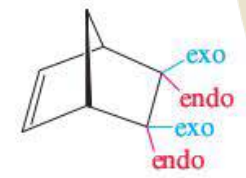
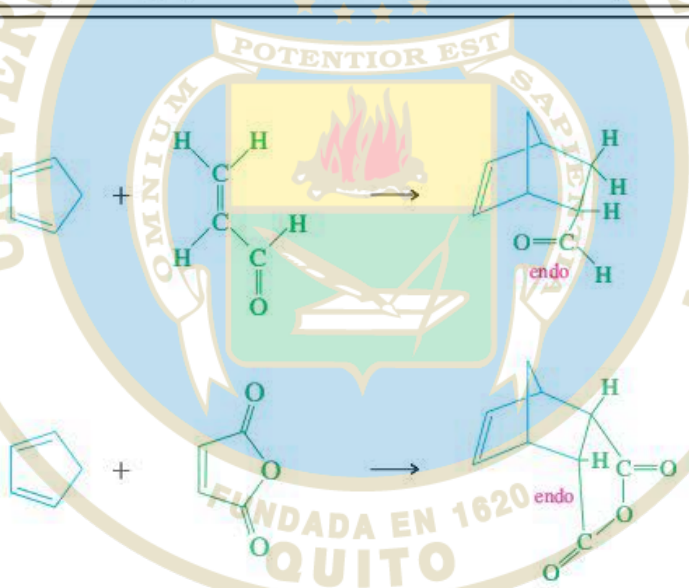


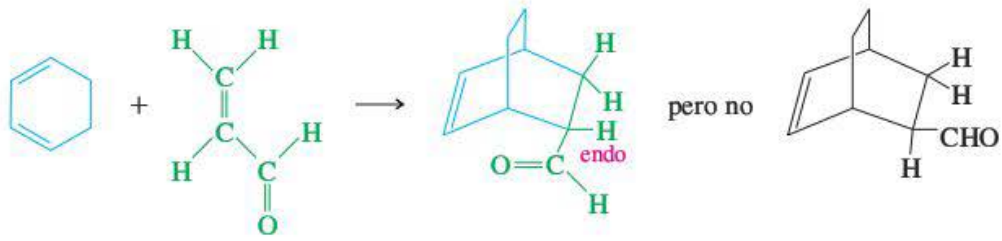
FIGURA 15-17
En la mayoría de las reacciones de Diels-Alder, hay un *traslape secundario* entre los orbitales *p* del grupo atractor de densidad electrónica y uno de los átomos de carbono centrales del dieno. El traslape secundario estabiliza el estado de transición y favorece a los productos que tienen grupos atractores de densidad electrónica en las posiciones *endo*.

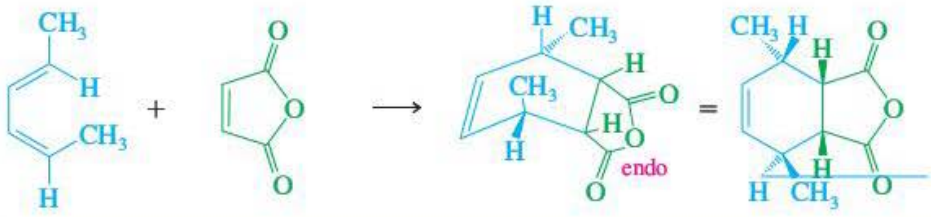


posiciones estereoquímicas del norborneno



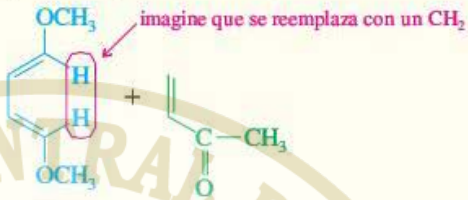
La regla endo es útil para predecir los productos de muchos tipos de reacciones de Diels-Alder, independientemente de si utilizan un ciclopentadieno para formar sistemas de norborneno. Los siguientes ejemplos muestran el uso de la regla endo con otros tipos de reacciones de Diels-Alder.





PROBLEMA RESUELTO 15-1

Utilice la regla endo para predecir el producto de la siguiente cicloadición.

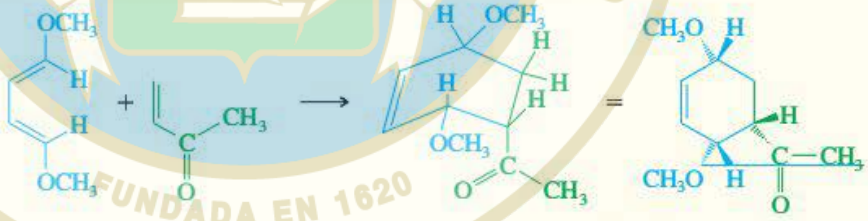


SOLUCIÓN

Imagine este dieno como un ciclopentadieno sustituido; se formará el producto endo.

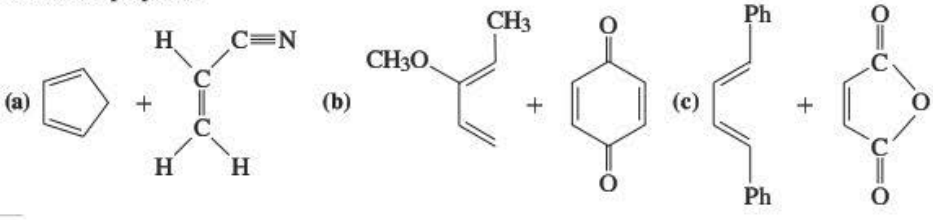


En la reacción imaginaria, reemplazamos a los dos hidrógenos internos con el resto del anillo de ciclopentadieno. Ahora los colocamos de nuevo y dibujamos el producto real.



PROBLEMA 15-16

Prediga el producto principal para cada reacción de Diels-Alder propuesta. Incluya la estereoquímica donde sea apropiado.

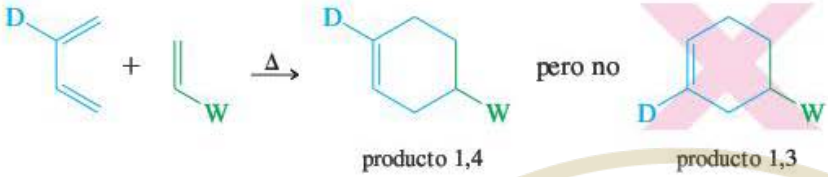


15-11B Reacciones de Diels-Alder que utilizan reactivos no simétricos

Aun cuando el dieno y el dienófilo están sustituidos de manera no simétrica, la reacción de Diels-Alder por lo regular da un sólo producto (o un producto principal) en vez de una mezcla aleatoria.

Por lo regular podemos predecir el producto principal considerando cómo los sustituyentes polarizan al dieno y al dienófilo en sus formas de resonancia de carga separada. Si después se ordenan los reactivos para unir el carbono cargado más negativamente en el dieno (rico en densidad electrónica) con el carbono cargado más positivamente en el dienófilo (pobre en densidad electrónica), podemos predecir la orientación correcta. Los siguientes ejemplos muestran que un sustituyente donador de densidad electrónica (D) en el dieno y un sustituyente atractor de densidad electrónica (W) en el dienófilo muestran en general una relación 1,2 o 1,4 en el producto.

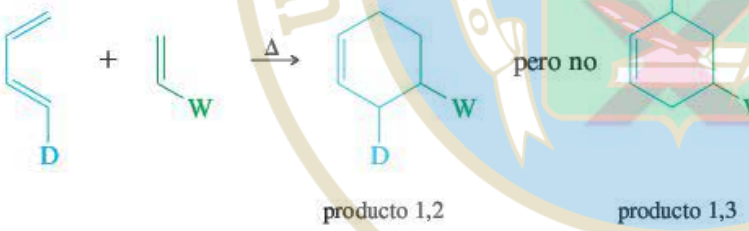
Formación del producto 1,4



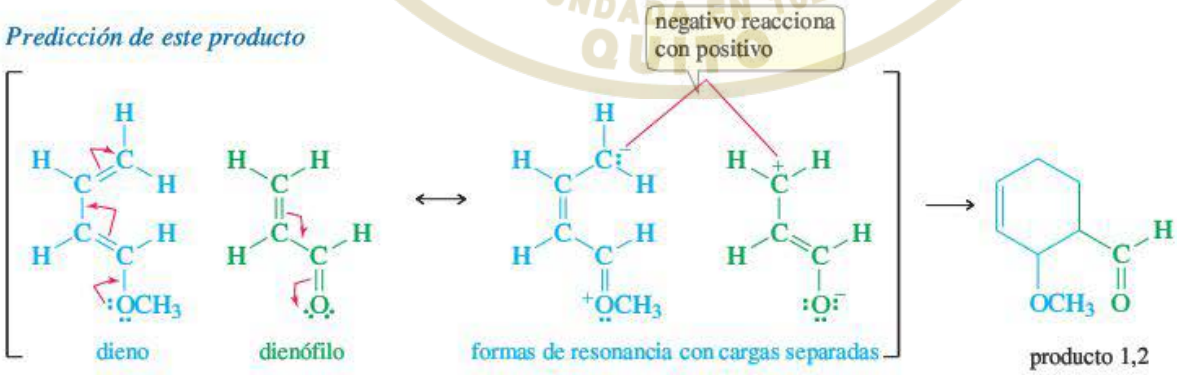
Predicción de este producto



Formación del producto 1,2



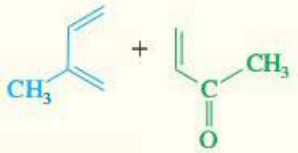
Predicción de este producto

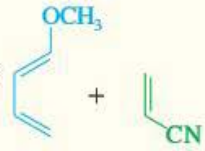


En la mayoría de los casos, ni siquiera es necesario dibujar las formas de resonancia con cargas separadas para determinar qué orientación de los reactivos se prefiere. Podemos predecir los productos principales de las reacciones de Diels-Alder no simétricas con sólo recordar que los grupos donadores de densidad electrónica del dieno y los grupos atractores de densidad electrónica del dienófilo tienen una relación 1,2 o 1,4 en los productos, pero no una relación 1,3.

PROBLEMA RESUELTO 15-2

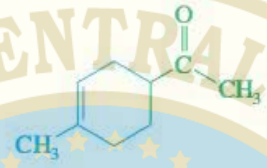
Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder propuestas.

(a) 

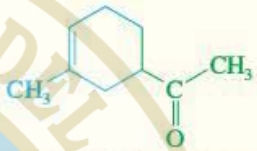
(b) 

SOLUCIÓN

(a) El grupo metilo es un donador de densidad electrónica débil en el dieno y el grupo carbonilo es un atractor de densidad electrónica en el dienófilo. Las dos orientaciones posibles colocan a estos grupos en una relación 1,4 o 1,3. Seleccionamos la relación 1,4 para el producto predicho. (Los resultados experimentales muestran una preferencia 70:30 para el producto 1,4).

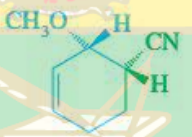


relación 1,4 (principal) (70%)

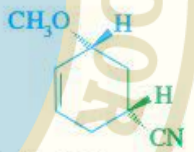


relación 1,3 (secundario) (30%)

(b) El grupo metoxilo (—OCH_3) es un donador de densidad electrónica fuerte en el dieno y el grupo ciano (—C≡N) es un atractor de densidad electrónica en el dienófilo. Dependiendo de la orientación de la adición, el producto tiene una relación 1,2 o 1,3 de estos dos grupos. Seleccionamos la relación 1,2 y la regla endo predice una estereoquímica *cis* de los dos sustituyentes.



relación 1,2 (producto)



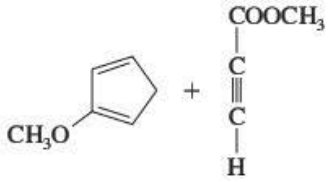
relación 1,3 (no se forma)

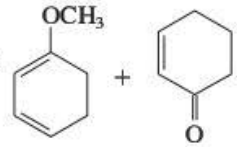
PROBLEMA 15-17

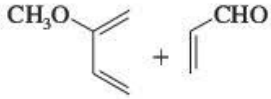
En el problema resuelto 15-2, tan sólo predijimos que los productos tendrían una relación 1,2 o 1,4 de los sustituyentes apropiados. Dibuje las formas de resonancia con cargas separadas de los reactivos que soporten estas predicciones.

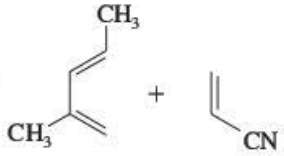
PROBLEMA 15-18

Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder.

(a) 

(b) 

(c) 

*(d) 

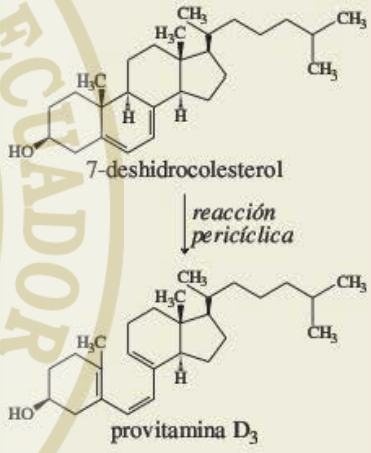
15-12 Reacción de Diels-Alder como ejemplo de una reacción pericíclica

La reacción de Diels-Alder es una **cicloadición**. Se combinan dos moléculas en una **reacción concertada** de un paso para formar un nuevo anillo. Las cicloadiciones como la de Diels-Alder son una clase de las **reacciones pericíclicas**, las cuales involucran la formación y ruptura concertada de enlaces dentro de un anillo cerrado de orbitales que interactúan. La figura 15-15 (página 685) muestra un ciclo cerrado de orbitales que interactúan en el estado de transición de Diels-Alder. Cada átomo de carbono del nuevo anillo tiene un orbital involucrado en este ciclo cerrado.

Una reacción pericíclica concertada tiene un solo estado de transición, cuya energía de activación puede ser suministrada por calor (inducción térmica) o por luz ultravioleta (inducción fotoquímica). Algunas reacciones pericíclicas sólo proceden bajo inducción térmica y otras sólo lo hacen bajo inducción fotoquímica. Algunas reacciones pericíclicas se llevan a cabo bajo condiciones térmicas y fotoquímicas, pero los dos conjuntos de condiciones conducen a productos distintos.

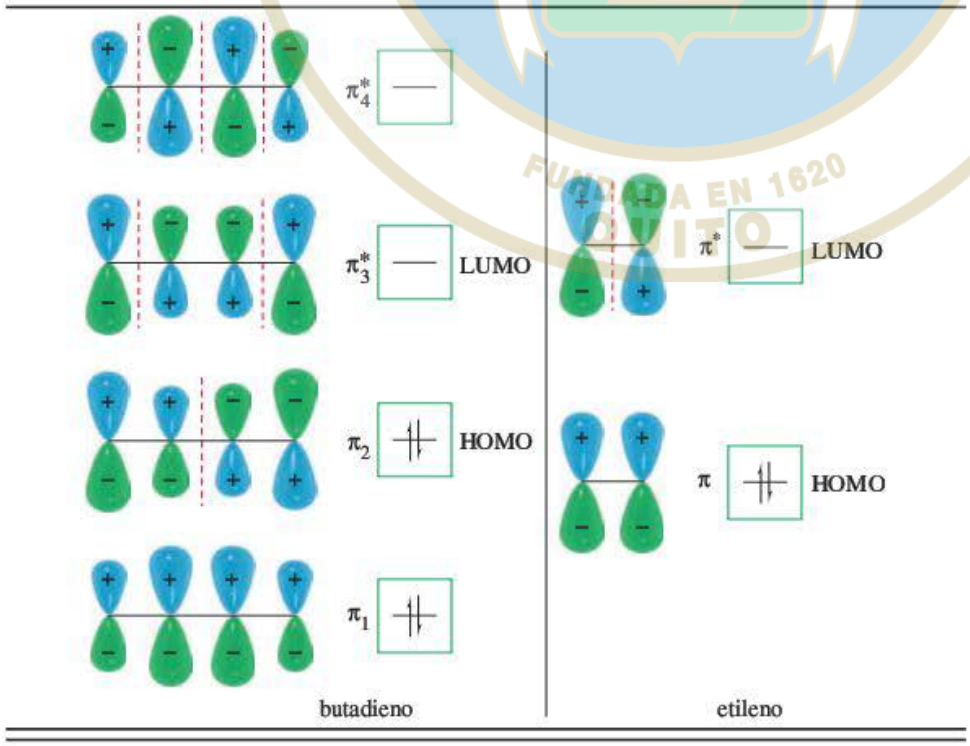
Por muchos años, las reacciones pericíclicas fueron poco comprendidas e impredecibles. Alrededor de 1965, Robert. B. Woodward y Roald Hoffmann desarrollaron una teoría para predecir los resultados de las reacciones pericíclicas considerando la simetría de los orbitales moleculares de los reactivos y productos. Su teoría, llamada **conservación de la simetría orbital**, enuncia que los orbitales moleculares de los reactivos deben fluir sin complicaciones hacia los OM de los productos sin ningún cambio drástico en la simetría. En este caso, habrá interacciones de enlace que ayuden a estabilizar el estado de transición. Sin estas interacciones de enlace en el estado de transición, la energía de activación es mucho más alta y la reacción cíclica concertada no puede llevarse a acabo. La conservación de la simetría se ha utilizado en el desarrollo de "reglas" para predecir cuáles reacciones pericíclicas son factibles y qué productos resultaran. Con frecuencia a estas reglas se les llaman **reglas de Woodward-Hoffmann**.

El precursor para la vitamina D experimenta una reacción pericíclica de apertura de anillo en la piel después de la exposición a los rayos ultravioletas del sol. En climas fríos, los niños que tienen poca exposición a la luz solar con frecuencia no pueden sintetizar o consumir suficiente vitamina D y como resultado desarrollan raquitismo. Los aceites de hígado de pescado son fuentes ricas de vitamina D.



15-12A Conservación de la simetría orbital en la reacción de Diels-Alder

No desarrollaremos todas las reglas de Woodward-Hoffmann, pero mostraremos cómo los orbitales moleculares pueden indicar si se llevará a cabo una cicloadición. La reacción de Diels-Alder sencilla de butadieno con etileno sirve como primer ejemplo. En la figura 15-18 se representan los orbitales moleculares del butadieno y el etileno. El butadieno, con cuatro orbitales atómicos *p*, tiene cuatro orbitales moleculares: dos OM de enlace (llenos) y dos OM de antienlace (vacíos). El etileno, con dos orbitales atómicos *p*, tiene dos OM: un OM de enlace (lleno) y un OM de antienlace (vacío).



■ **FIGURA 15-18**
Orbitales moleculares del butadieno y etileno.

En la reacción de Diels-Alder, el dieno actúa como el nucleófilo rico en densidad electrónica y el dienófilo actúa como el electrófilo pobre en densidad electrónica. Si imaginamos que el dieno contribuye con un par de electrones al dienófilo, los electrones de energía más alta del dieno requieren una menor energía de activación para tal donación. Los electrones en el orbital ocupado de energía más alta, llamado **orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO**, por sus siglas en ingles), son los más importantes debido a que son los más débiles que se tienen. El HOMO del butadieno es π_2 y su simetría determina el curso de la reacción.

El orbital en el etileno que recibe estos electrones es el orbital de energía más baja disponible, el **orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO**, por sus siglas en inglés). En el etileno, el LUMO es el orbital de antienlace π^*. Si los electrones en el HOMO del butadieno pueden fluir sin complicaciones hacia el LUMO del etileno, puede tener lugar una reacción concertada.

La figura 15-19 muestra que el HOMO del butadieno tiene la simetría correcta para traslaparse en fase con el LUMO del etileno. El tener la simetría correcta significa que los orbitales que forman los nuevos enlaces pueden traslaparse de manera constructiva; positivo con positivo y negativo con negativo. Estas interacciones de enlace estabilizan el estado de transición y estimulan la reacción concertada. Este resultado favorable predice que la reacción es **permitida por simetría**. La reacción de Diels-Alder es común, y esta teoría predice de manera correcta un estado de transición favorable.

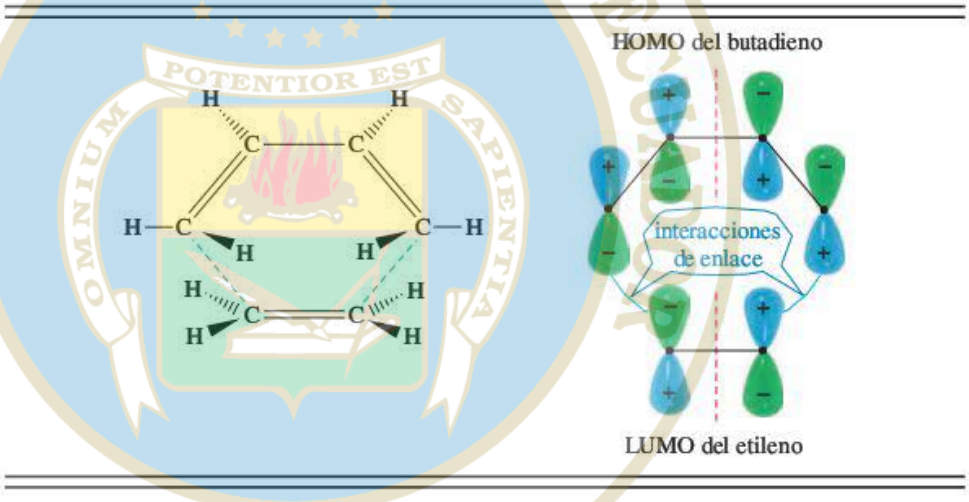
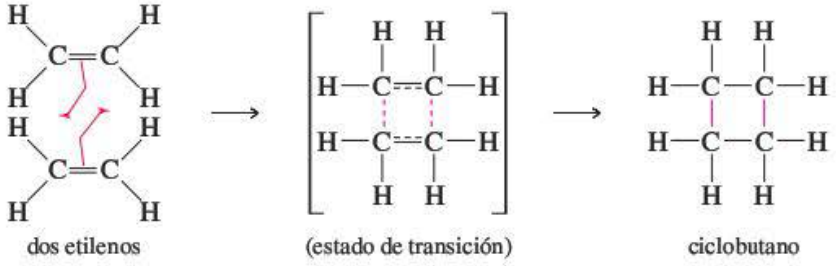


FIGURA 15-19
Reacción permitida por simetría. El HOMO del butadieno forma un traslape de enlace con el LUMO del etileno porque los orbitales tienen una simetría similar. Por tanto, esta reacción es permitida por simetría.

15-12B La cicloadición "prohibida" [2 + 2]

Si una cicloadición produce un traslape de orbitales en fase positiva con orbitales en fase negativa (traslape destructivo), se generan interacciones de antienlace. Las interacciones de antienlace elevan la energía de activación, por lo que la reacción se clasifica como **prohibida por simetría**. La cicloadición térmica [2 + 2] de dos etilenos para formar ciclobutano es una reacción prohibida por simetría.



Esta cicloadición [2 + 2] requiere que el HOMO de uno de los etilenos se traslape con el LUMO del otro. La figura 15-20 muestra que resulta una interacción de antienlace a partir de este traslape, elevando la energía de activación. Para que resulte una molécula de ciclobutano, uno de los OM tendría que cambiar su simetría. La simetría orbital no se conservaría, por lo que la reacción está prohibida por simetría. Tal reacción prohibida por simetría en algunas ocasiones puede hacerse que se lleve a cabo, pero no puede llevarse a cabo de la manera pericíclica concertada que se muestra en la figura.

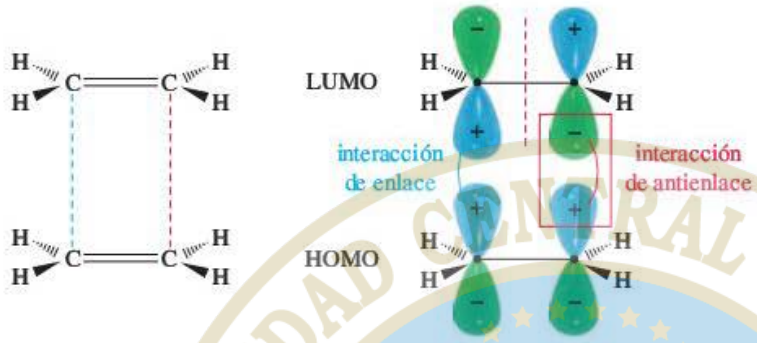


FIGURA 15-20
Reacción prohibida por simetría. El HOMO y el LUMO de dos moléculas de etileno tienen simetrías distintas y se traslapan para formar una interacción de antienlace. Por lo tanto, la cicloadición concertada [2 + 2] está prohibida por simetría.

15-12C Inducción fotoquímica de las cicloadiciones

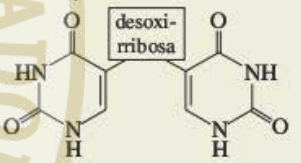
Cuando se utiliza luz ultravioleta en vez de calor para inducir reacciones pericíclicas, estas predicciones deben invertirse. Por ejemplo, la cicloadición [2 + 2] de dos etilenos está "permitida" de manera fotoquímica. Cuando un fotón con la energía correcta golpea al etileno, uno de los electrones pi se excita al siguiente orbital molecular de mayor energía (figura 15-21). Este orbital de mayor energía, anteriormente LUMO, está ahora ocupado: Es el nuevo HOMO*, el HOMO de la molécula excitada.

El HOMO* de la molécula de etileno excitada tiene la misma simetría que el LUMO de un etileno en estado basal. Una molécula excitada puede reaccionar con una molécula en estado basal para formar ciclobutano (figura 15-22). Por lo tanto, la cicloadición [2 + 2] está *permitida de manera fotoquímica pero prohibida de manera térmica*. En la mayoría de los casos, las reacciones permitidas de manera fotoquímica están prohibidas de manera térmica, y las reacciones permitidas de manera térmica están prohibidas de manera fotoquímica.

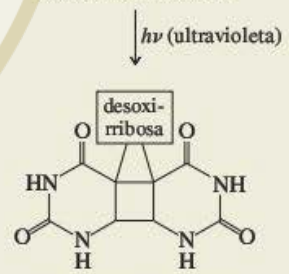
PROBLEMA 15-19

Muestre que la reacción de Diels-Alder [4 + 2] está prohibida de manera fotoquímica.

La exposición del ADN a la luz ultravioleta induce una reacción de cicloadición [2 + 2] entre los enlaces dobles de las timinas adyacentes. El dímero de timina resultante, que contiene un anillo de ciclobutano, evita la reproducción del ADN y puede conducir al desarrollo de cáncer de piel.



dos nucleótidos de timina adyacentes en el ADN



dos nucleótidos de timina adyacentes en el ADN

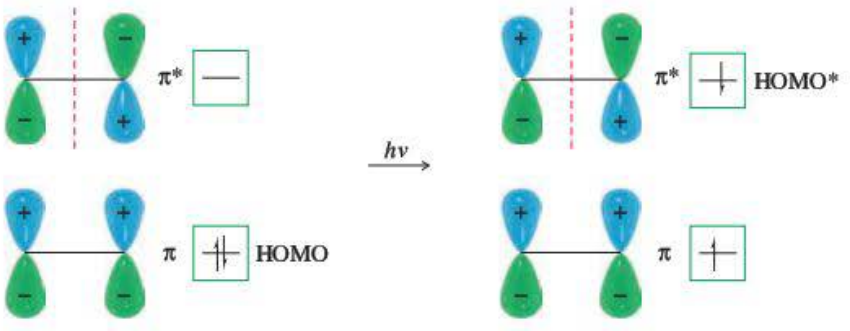
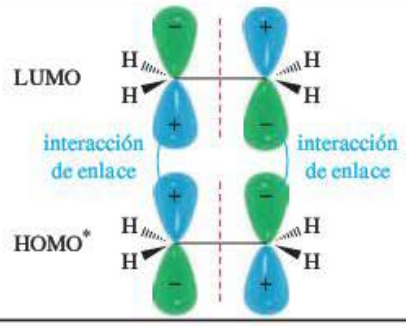


FIGURA 15-21
Efecto de la luz ultravioleta sobre el etileno. La luz ultravioleta excita a uno de los electrones pi del etileno al orbital de antienlace. El orbital de antienlace ahora está ocupado, por lo que es el nuevo HOMO*.

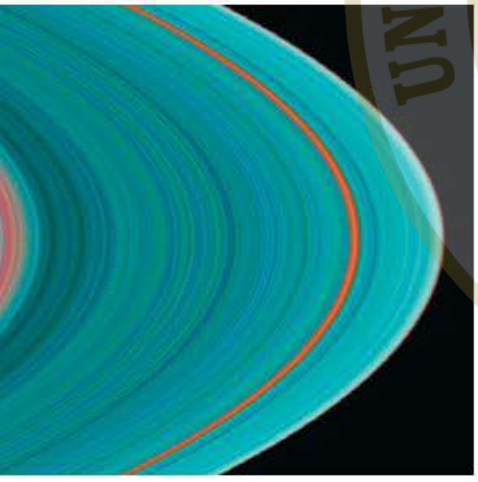


■ **FIGURA 15-22**
Cicloadición fotoquímica [2 + 2]. El HOMO* del etileno excitado se traslapa de manera favorable con el LUMO de la molécula no excitada (en estado basal). Esta reacción es permitida por simetría.

PROBLEMA 15-20

(a) Muestre que la cicloadición [4 + 4] de dos moléculas de butadieno para formar cicloocta-1,5-dieno está prohibida de manera térmica pero permitida de manera fotoquímica.
(b) Existe una cicloadición permitida de manera térmica diferente de dos moléculas de butadieno. Muestre esta reacción y explique por qué está permitida de manera térmica. (*Pista:* considere la dimerización del ciclopentadieno).

15-13 Espectroscopia de absorción en el ultravioleta



La nave espacial Cassini tomó esta imagen de los anillos de Saturno utilizando el espectrógrafo de imagen ultravioleta. Muestra que hay más hielo (turquesa) que rocas y polvo (anaranjado) en las partes exteriores de los anillos.

Ya se han explicado tres técnicas analíticas poderosas que utilizan los químicos orgánicos. La espectroscopia infrarroja (IR, capítulo 12) observa las vibraciones de los enlaces moleculares, proporcionando información acerca de la naturaleza del enlace y los grupos funcionales en una molécula. La espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN, capítulo 13) detecta transiciones nucleares, proporcionando información acerca del entorno electrónico y molecular de los núcleos. A partir del espectro de RMN podemos determinar la estructura de los grupos alquilo presentes y con frecuencia deducir los grupos funcionales. Un espectrómetro de masas (EM, capítulo 12) bombardea las moléculas con electrones, ocasionando que se descompongan de maneras predecibles. Las masas del ion molecular y los fragmentos proporcionan una masa molecular (y quizás una fórmula molecular) al igual que información estructural acerca del compuesto original.

Ahora estudiaremos la **espectroscopia ultravioleta** (UV), la cual detecta las transiciones electrónicas de los sistemas conjugados y ofrece información acerca de la longitud y estructura de la parte conjugada de una molécula. La espectroscopia UV da información más especializada que la IR y la RMN, y se utiliza menos que las otras técnicas.

15-13A Región espectral

Las frecuencias ultravioletas corresponden a las longitudes de onda más cortas y a energías mucho más altas que las infrarrojas (tabla 15-1). La región ultravioleta (UV) es un intervalo de frecuencias que va más allá de la visible: *ultra*, que significa más allá, y *violeta*, la luz visible con frecuencia más alta. Las longitudes de onda de la región UV están dadas en unidades de nanómetros (nm; 10^{-9} m). Los espectrofotómetros UV comunes operan en el intervalo de 200 a 400 nm (2×10^{-5} a 4×10^{-5} cm), que corresponde a las energías de fotones de alrededor de 300 a 600 kJ/mol (70 a 140 kcal/mol). Estos espectrofotómetros con frecuencia se

TABLA 15-1
Comparación de las longitudes de onda infrarrojas y ultravioletas

Región espectral	Longitud de onda, λ	Intervalo de energía, kJ/mol (kcal/mol)
ultravioleta	200–400 nm ($2–4 \times 10^{-5}$ cm)	300–600 (70–140)
visible	400–800 nm ($4–8 \times 10^{-5}$ cm)	150–300 (35–70)
infrarojo	2.5–25 μm ($2.5–25 \times 10^{-4}$ cm)	4.6–46 (1.1–11)

extienden a la región visible (mayor longitud de onda, menor energía) y se les llaman **espectrofotómetros UV-visibles**. Las energías UV-visibles corresponden a las transiciones electrónicas: la energía necesaria para excitar un electrón de un orbital molecular a otro.

Consejo *para resolver problemas*

La espectroscopia IR también detecta enlaces dobles conjugados por medio de sus frecuencias de estiramiento disminuidas.

1640–1680 cm^{-1}	Aislado
1620–1640 cm^{-1}	Conjugado
1600 cm^{-1}	Aromático

15-13B Luz ultravioleta y transiciones electrónicas

Las longitudes de onda de la luz UV absorbida por una molécula se determinan mediante las diferencias en energía electrónica entre los orbitales en la molécula. Los enlaces sigma son muy estables y los electrones en los enlaces sigma por lo regular no se ven afectados por longitudes de onda de luz UV arriba de los 200 nm. Los enlaces pi tienen electrones que se excitan de manera más fácil a orbitales de mayor energía. Es muy probable que los sistemas conjugados tengan orbitales vacíos de baja energía, y las transiciones electrónicas hacia estos orbitales producen absorciones características en el ultravioleta.

Por ejemplo, el etileno tiene dos orbitales pi: el orbital de enlace (π, el HOMO) y el orbital de antienlace (π^*, el LUMO). El estado basal tiene dos electrones en el orbital de enlace y ninguno en el orbital de antienlace. Un fotón con la cantidad correcta de energía puede excitar un electrón del orbital de enlace (π) al orbital de antienlace (π^*). A esta transición de un orbital de enlace π a un orbital de antienlace π^* se le llama *transición* $\pi \rightarrow \pi^*$ (figura 15.23).

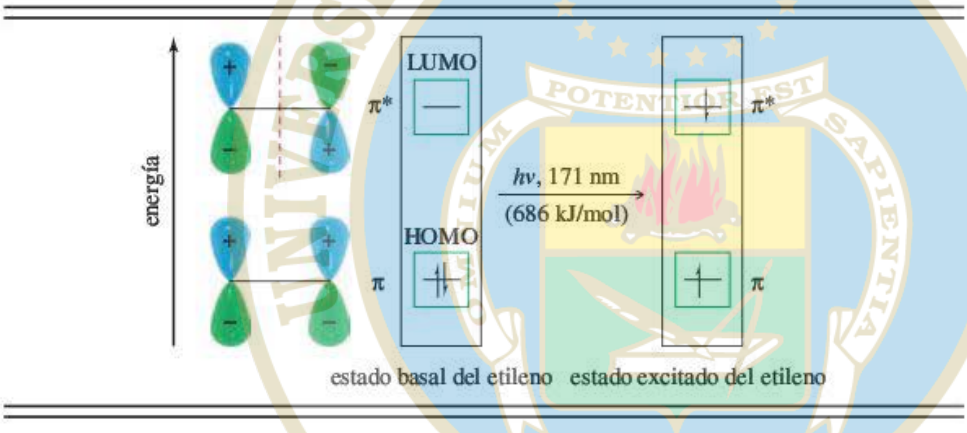


FIGURA 15-23
La absorción de un fotón de 171 nm excita un electrón del OM de enlace π del etileno al OM de antienlace π^*. Esta absorción requiere luz de mayor energía (longitud de onda más corta) que el intervalo cubierto por un espectrofotómetro UV común.

La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del etileno requiere la absorción de luz en 171 nm (686 kJ/mol o 164 kcal/mol). La mayoría de los espectrofotómetros UV no pueden detectar esta absorción debido a que es obscurecida por la absorción que ocasiona el oxígeno en el aire. Sin embargo, en los sistemas conjugados hay transiciones electrónicas con energías más bajas que corresponden a longitudes de onda mayores a 200 nm. La figura 15-24 compara las energías de OM del etileno con las del butadieno para mostrar que el HOMO y el LUMO del butadieno son más cercanos en energía que los del etileno. El HOMO del butadieno es más alto en energía que el HOMO del etileno, y el LUMO del butadieno es más bajo en energía que el LUMO del etileno. Ambas diferencias reducen la energía relativa de la transición $\pi_2 \rightarrow \pi_3^*$. La absorción resultante es en 217 nm (540 kJ/mol o 129 kcal/mol), la cual puede medirse utilizando un espectrofotómetro UV estándar.

Al igual que los dienos conjugados absorben a mayores longitudes de onda que los alquenos sencillos, los trienos conjugados absorben incluso a mayores longitudes de onda. En general, la diferencia en energía entre el HOMO y el LUMO disminuye a medida que la longitud de la conjugación aumenta. Por ejemplo, en el hexa-1,3,5-trieno (figura 15-25), el HOMO es π_3 y el LUMO es π_4^*. El HOMO en el hexa-1,3,5-trieno es ligeramente mayor en energía que el del buta-1,3-dieno, y el LUMO es ligeramente menor en energía. De nuevo, la reducción de energías entre el HOMO y el LUMO da una absorción de menor energía y una mayor longitud de onda. La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ principal en el hexa-1,3,5-trieno ocurre en 258 nm (452 kJ/mol o 108 kcal/mol).

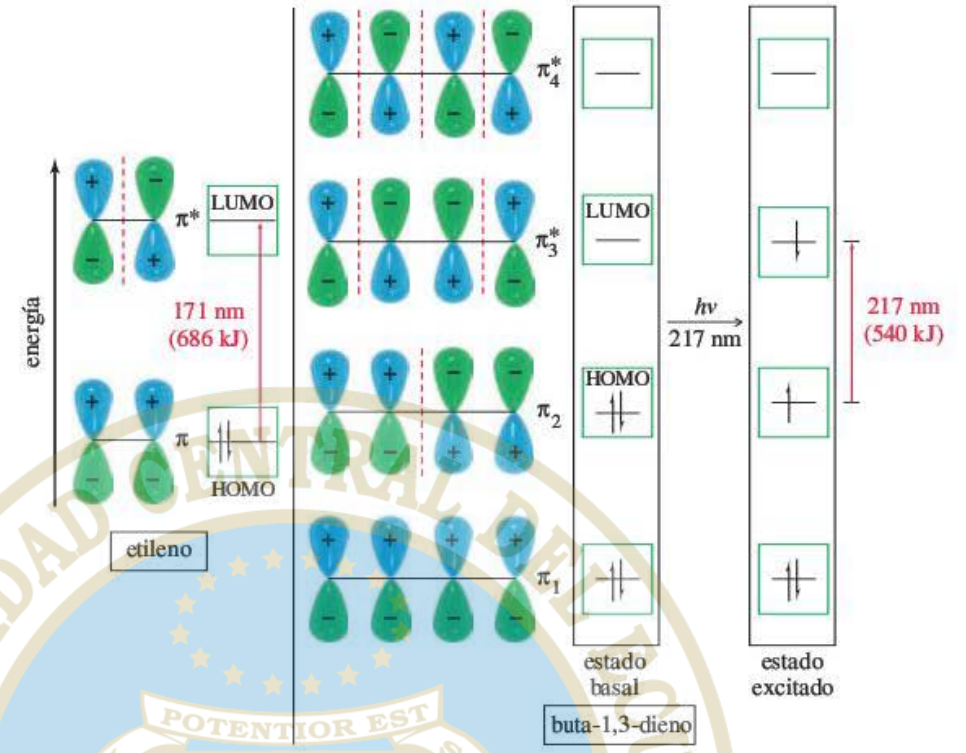


FIGURA 15-24
Comparación de las diferencias en energía HOMO-LUMO. En el buta-1,3-dieno la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ absorbe en una longitud de onda de 217 nm (540 kJ/mol) en comparación con 171 nm (686 kJ/mol) para el etileno. Esta absorción a mayor longitud de onda (menor energía) resulta a partir de una diferencia menor en energía entre el HOMO y el LUMO en el butadieno que en el etileno.

Podemos resumir los efectos de la conjugación sobre la longitud de onda de la absorción UV enunciando una regla general: *Un compuesto que contiene una cadena más larga de enlaces dobles conjugados absorbe luz a mayor longitud de onda*. El β-caroteno, el cual tiene 11 enlaces dobles conjugados en su sistema pi, absorbe a 454 nm, muy adentro de la región visible del espectro, que corresponde a la absorción de luz azul. La luz blanca a partir de la

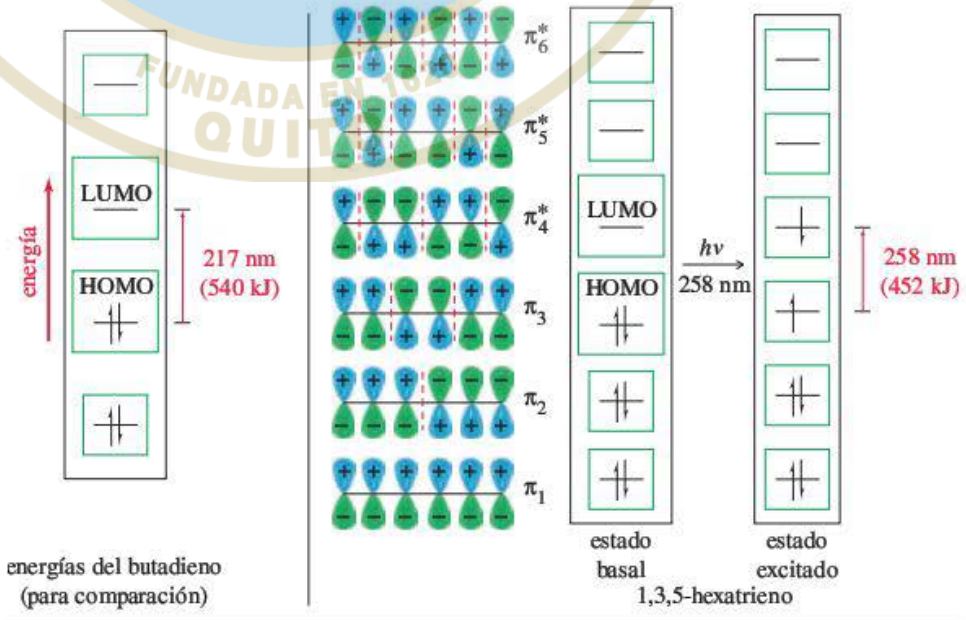
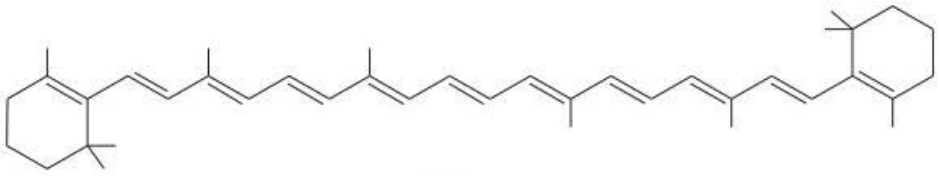


FIGURA 15-25
El hexa-1,3,5-trieno tiene una diferencia en energía (452 kJ/mol) entre sus HOMO y LUMO menor que el del buta-1,3-dieno (540 kJ/mol). La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ que corresponde a esta diferencia en energía absorbe a una mayor longitud de onda: 258 nm, en comparación con 217 nm para el buta-1,3-dieno.

cual se ha eliminado la luz azul aparece anaranjada. El β-caroteno es el compuesto principal responsable de dar el color anaranjado a las zanahorias. Los derivados de caroteno proveen muchos de los colores que se observan en las frutas, vegetales y hojas en otoño.



β-caroteno



Los derivados del caroteno absorben luz a diferentes longitudes de onda, dependiendo de la longitud del sistema conjugado y de la presencia de otros grupos funcionales.

Debido a que no tienen interacción entre sí, los enlaces dobles aislados no contribuyen al desplazamiento de la absorción UV a mayores longitudes de onda. Sus reacciones y absorciones UV son como las de los alquenos sencillos. Por ejemplo, el penta-1,4-dieno absorbe a 178 nm, un valor que es común de los alquenos sencillos en vez de los dienos conjugados.



15-13C Obtención del espectro ultravioleta

Para medir el espectro ultravioleta (o UV-visible) de un compuesto, se disuelve la muestra en un disolvente (con frecuencia etanol) que no absorba sobre 200 nm. La disolución de la muestra se coloca en una celda de cuarzo, y parte del disolvente se coloca en una **celda de referencia**. Un espectrofotómetro ultravioleta opera comparando la cantidad de luz transmitida a través de la muestra (el **haz de la muestra**) con la cantidad de luz en el **haz de referencia**. El haz de referencia pasa a través de la celda de referencia para compensar cualquier absorción de luz por la celda y el disolvente.

El espectrofotómetro (figura 15-26) tiene una *fuente* que emite todas las frecuencias de la luz UV (arriba de 200 nm). Esta luz pasa a través de un *monocromador*, el cual utiliza una reja o prisma de difracción para dispersar la luz en un espectro y seleccionar una longitud de onda. Esta luz de una sola longitud de onda se separa en dos haces, con un haz que pasa a través de la celda de la muestra y otro que pasa a través de la celda de referencia (disolvente). El detector mide de manera continua la relación de la intensidad del haz de referencia (I_r) comparada con la del haz de la muestra (I_m). Como el espectrofotómetro escanea las longitudes de onda en la región UV, una impresora dibuja una gráfica (llamada *espectro*) de la absorbancia de la muestra como una función de la longitud de onda.

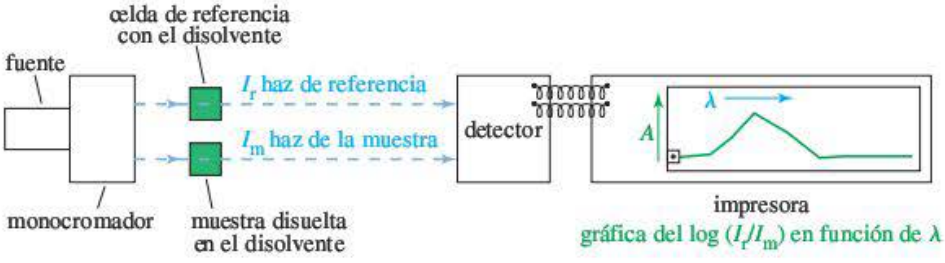


FIGURA 15-26
Diagrama esquemático de un espectrofotómetro ultravioleta. En el espectrofotómetro ultravioleta, un monocromador selecciona una longitud de onda de luz, la cual se separa en dos haces. Un haz pasa a través de la celda de la muestra, mientras que el otro pasa a través de la celda de referencia. El detector mide la relación de los dos haces y la impresora grafica esta relación como una función de la longitud de onda.

La *absorbancia*, A, de la muestra a una longitud de onda particular está regida por la *ley de Beer*.

$$\text{Ley de Beer:} \quad A = \log\left(\frac{I_r}{I_m}\right) = \varepsilon c l$$

donde

c = concentración de la muestra en moles por litro
l = longitud de la trayectoria de la luz a través de la celda en centímetros
ε = **absortividad molar** (o **coeficiente de extinción molar**) de la muestra

El coeficiente de extinción molar ε, asociado con una longitud de onda de máxima absorbancia $\lambda_{máx}$, es muy útil para determinar las concentraciones de los fármacos. Por ejemplo, la concentración de la tetraciclina se mide a 380 nm donde el valor de la absortividad molar es de 16,200.

La absortividad molar (ε) es una medida de qué tan intensa es la absorción de luz de la muestra a esa longitud de onda.

Si la muestra absorbe luz a una longitud de onda particular, el haz de la muestra (I_m) es menos intenso que el haz de referencia (I_r), y la relación I_r/I_m es mayor a 1. La relación es igual a 1 cuando no hay absorción. Por lo tanto, la absorbancia (el logaritmo de la relación) es mayor a cero cuando la muestra absorbe, y es igual a cero cuando no lo hace. Un espectro UV es una gráfica de A, la absorbancia de la muestra, como una función de la longitud de onda.

Los espectros UV-visible tienden a mostrar picos y valles amplios. Los datos espectrales más característicos de una muestra son las siguientes:

1. La(s) longitud(es) de onda de la absorbancia máxima, llamada $\lambda_{máx}$.
2. El valor de la absortividad molar ε en cada máximo.

Dado que los espectros UV-visible son amplios y carentes de detalles, muy rara vez se imprimen como los espectros reales. La información espectral se da como una lista del valor o valores de $\lambda_{máx}$ junto con la absortividad molar para cada valor de $\lambda_{máx}$.

En la figura 15-27 se muestra el espectro UV del isopreno (2-metilbuta-1,3-dieno). Este espectro podría resumirse de la manera siguiente:

$$\lambda_{máx} = 222 \text{ nm} \qquad \varepsilon = 20{,}000$$

El valor de $\lambda_{máx}$ se lee de manera directa a partir del espectro, pero la absortividad molar ε debe calcularse a partir de la concentración de la disolución y la longitud de la trayectoria de la celda. Para una concentración de isopreno de 4×10^{-5} M y una celda de 1 cm, la absortividad molar se encuentra reordenando la ley de Beer ($A = \varepsilon c l$).

$$\varepsilon = \frac{A}{cl} = \frac{0.8}{4 \times 10^{-5}} = 20{,}000$$

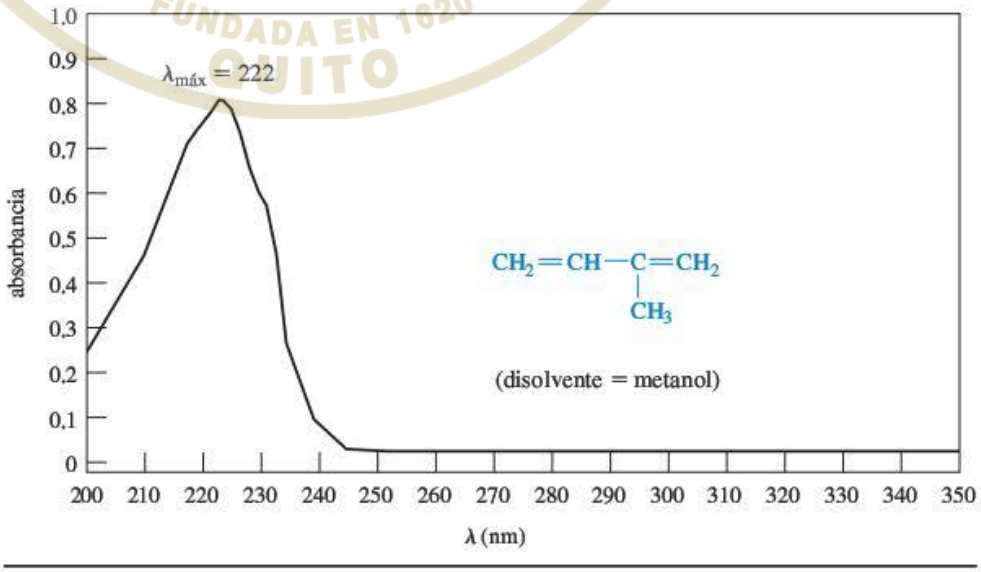


FIGURA 15-27
El espectro UV del isopreno disuelto en metanol muestra $\lambda_{máx} = 222$ nm, $\varepsilon = 20{,}000$.

Las absortividades molares en el intervalo de 5000 a 30,000 son comunes para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los sistemas conjugados de polienos. Tales absortividades molares grandes son útiles, dado que los espectros pueden obtenerse con cantidades muy pequeñas de la muestra. Por otro lado, las muestras y los disolventes para la espectroscopia UV deben ser extremadamente puros. Una impureza minúscula con una gran absortividad molar puede oscurecer con facilidad el espectro del compuesto deseado.

PROBLEMA 15-21

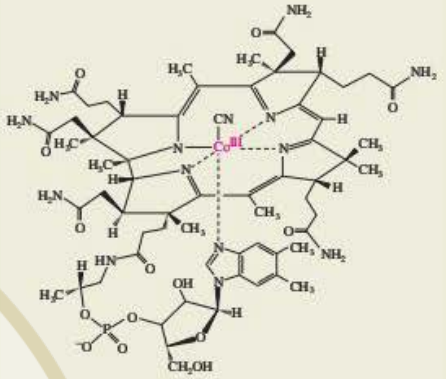
Se disuelve un miligramo de un compuesto de masa molecular de 160 en 10 mL de etanol y se vierte la disolución en una celda UV de 1 cm. Se toma el espectro UV y hay una absorción a $\lambda_{máx} = 247$ nm. La absorbancia máxima en 247 nm es de 0.50. Calcule el valor de ε para esta absorción.

15-13D Interpretación de los espectros UV-visibles

Los valores de $\lambda_{máx}$ y ε para las moléculas conjugadas dependen de la naturaleza exacta del sistema conjugado y sus sustituyentes. R. B. Woodward y L. F. Fieser desarrollaron un conjunto amplio de correlaciones entre las estructuras moleculares y los máximos de absorción, llamado **reglas de Woodward-Fieser**. En el apéndice 3 se resumen estas reglas. Sin embargo, para la mayoría de los propósitos podemos utilizar algunas generalizaciones sencillas para calcular valores aproximados de $\lambda_{máx}$ para tipos de sistemas comunes. La tabla 15-2 proporciona los valores de $\lambda_{máx}$ para varios tipos de alquenos aislados, dienos conjugados, trienos conjugados y un tetraeno conjugado.

Los ejemplos en la tabla 15-2 muestran que la adición de otro enlace doble conjugado a un sistema conjugado tiene un gran efecto sobre $\lambda_{máx}$. Al ir del etileno (171 nm) al buta-1,3-dieno (217 nm) al hexa-1,3,5-trieno (258 nm) al octa-1,3,5,7-tetraeno (290 nm), los valores de $\lambda_{máx}$ aumentan aproximadamente de 30 a 40 nm para cada enlace doble que extiende el sistema conjugado. Los grupos alquilo aumentan el valor de $\lambda_{máx}$ 5 nm por grupo alquilo. Por ejemplo, el 2,4-dimetilpenta-1,3-dieno tiene el mismo sistema conjugado que el buta-1,3-dieno, pero con tres grupos alquilo adicionales (encerrados en un círculo en la siguiente figura). Su máximo de absorción está en 232 nm, una longitud de onda 15 nm mayor que $\lambda_{máx}$ para el buta-1,3-dieno (217 nm).

En su síntesis de la vitamina B_{12}, Woodward y Eschenmoser aplicaron la excelente sensibilidad de la espectroscopia UV para seguir sus reacciones. Utilizando el UV, fueron capaces de detectar los cambios estructurales en cantidades de microgramos de sus intermediarios sintéticos.



vitamina B_{12}

TABLA 15-2

Máximos de absorción ultravioleta de algunas moléculas representativas

Aislado



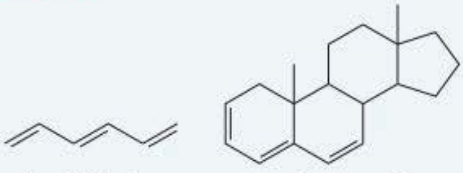
	etileno	ciclohexeno	hexa-1,4-dieno
$\lambda_{máx}$:	171 nm	182 nm	180 nm

Dienos conjugados



	buta-1,3-dieno	hexa-2,4-dieno	ciclohexa-1,3-dieno	3-metilenciclohexeno
$\lambda_{máx}$:	217 nm	227 nm	256 nm	232 nm

Trienos conjugados



	hexa-1,3,5-trieno	un trieno esteroide
$\lambda_{máx}$:	258 nm	304 nm

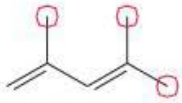
Tetraeno conjugado



octa-1,3,5,7-tetraeno, 290 nm



buta-1,3-dieno
$\lambda_{máx}$ = 217 nm



2,4-dimetilpenta-1,3-dieno
3 grupos alquilo adicionales $\lambda_{máx}$ = 232 nm

Diferencia estructural	*Efecto sobre* $\lambda_{máx}$
C=C conjugado adicional	30–40 nm mayor
sustituyente alquilo adicional	aproximadamente 5 nm mayor

Consejo *para resolver problemas*

Algunas buenas reglas prácticas: Un C=C conjugado adicional aumenta $\lambda_{máx}$ alrededor de 30 a 40 nm; un grupo alquilo adicional la aumenta 5 nm. Valores base útiles:



217 nm 256 nm 232 nm

PROBLEMA RESUELTO 15-3

Clasifique los siguientes dienos en orden creciente de sus valores de $\lambda_{máx}$. (Sus máximos de absorción reales son de 185 nm, 235 nm, 273 nm y 300 nm).

SOLUCIÓN

$\lambda_{máx}$: 185 nm 235 nm 273 nm 300 nm



Estos compuestos son un dieno aislado, dos dienos conjugados y un trieno conjugado. El dieno aislado tendrá el valor más bajo de $\lambda_{máx}$ (185 nm), cercano al del ciclohexeno (182 nm).

El segundo compuesto parece un 3-metilenciclohexeno (232 nm) con un sustituyente alquilo adicional (encerrado en un círculo). Su máximo de absorción debe ser de alrededor de (232 + 5) nm, y 235 nm debe ser el valor correcto.

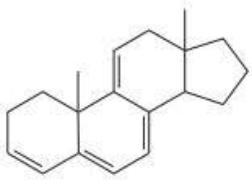
El tercer compuesto parece un ciclohexa-1,3-dieno (256 nm), pero con un sustituyente alquilo adicional (encerrado en un círculo) que incrementa el valor de $\lambda_{máx}$, por lo que 273 debe ser el valor correcto.

El cuarto compuesto parece un ciclohexa-1,3-dieno (256 nm), pero con un enlace doble conjugado adicional (encerrado en un círculo) y otro grupo alquilo (encerrado en un círculo). Se predice un valor de $\lambda_{máx}$ de alrededor de 35 nm más alto que el del ciclohexa-1,3-dieno, por lo que 300 nm debe ser el valor correcto.

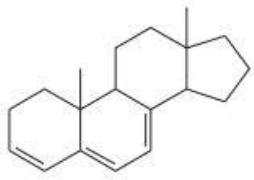
PROBLEMA 15-22

Utilizando los ejemplos en la tabla 15-2 para guiarse, relacione cinco de los siguientes máximos de absorción UV ($\lambda_{máx}$) con los compuestos correspondientes: (1) 232 nm; (2) 256 nm; (3) 273 nm; (4) 292 nm; (5) 313 nm; (6) 353 nm.

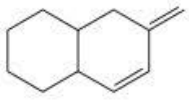
(a)



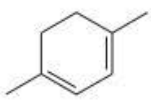
(b)



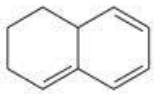
(c)



(d)



(e)



Glosario 15

absortividad molar, ε (coeficiente de extinción molar) Medida de la intensidad en que un compuesto absorbe luz a una longitud de onda particular. Está definida por la *ley de Beer*,

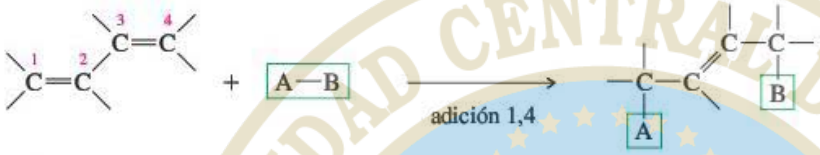
$$A = \log\left(\frac{I_r}{I_m}\right) = \varepsilon c l$$

donde A es la absorbancia, I_r y I_m son las cantidades de la luz que pasa a través de los haces de referencia y de la muestra, c es la concentración de la muestra en moles por litro y l es la longitud de la trayectoria de la luz a través de la celda. (p. 698)

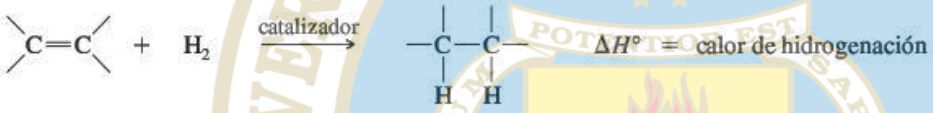
adición 1,2 Una adición en la que dos átomos o grupos se añaden a átomos adyacentes. (p. 673)



adición 1,4 Una adición en la que dos átomos o grupos se añaden a átomos que tienen una relación 1,4. (p. 673)



calor de hidrogenación Entalpía de reacción que acompaña la adición de hidrógeno a un mol de un compuesto insaturado. (p. 665)



cicloadición Reacción de dos alquenos o polienos para formar un producto cíclico. Las cicloadiciones con frecuencia se llevan a cabo a través de una interacción concertada de los electrones pi en dos moléculas insaturadas. (p. 691)

conformación *s*-cis Conformación parecida a la *cis* en un enlace sencillo de un dieno o polieno conjugado. (p. 670)

conformación *s*-trans Conformación parecida a la *trans* en un enlace sencillo de un dieno o polieno conjugado. (p. 670)



conformación *s*-cis conformación *s*-trans

conservación de la simetría orbital Teoría de las reacciones pericíclicas que afirma que los OM de los reactivos deben fluir sin complicaciones hacia los OM de los productos sin ningún cambio drástico en la simetría. Es decir, deben existir interacciones de enlace que ayuden a estabilizar el estado de transición. (p. 691)

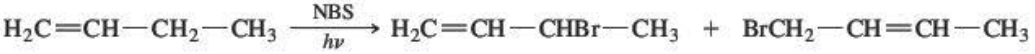
control cinético Distribución del producto que se rige por la rapidez con la que se forman varios productos. (p. 675)

producto cinético: producto que se forma más rápido; el producto principal bajo control cinético.

control termodinámico (control de equilibrio) La distribución de los productos se rige por las estabilidades de los productos. El control termodinámico opera cuando se permite que la mezcla de reacción alcance el equilibrio. (p. 675)

producto termodinámico: producto más estable; el producto principal bajo el control termodinámico.

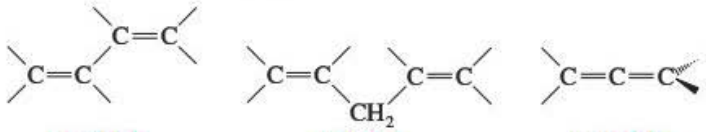
desplazamiento alílico Isomerización de un enlace doble que ocurre a través de la deslocalización de un intermediario alílico. (p. 677)



producto del desplazamiento alílico

energía de resonancia Estabilización extra provista por la deslocalización, en comparación con una estructura localizada. Para los dienos y polienos, la energía de resonancia es la estabilidad extra de los sistemas conjugados en comparación con la energía de un compuesto con un número equivalente de enlaces dobles aislados. (p. 667)

enlaces dobles conjugados Enlaces dobles que se alternan con enlaces sencillos, con interacción por el traslape de los orbitales *p* en los enlaces pi. (p. 665)



aleno (cumuleno): compuesto que contiene enlaces dobles carbono-carbono acumulados.
enlaces dobles acumulados: enlaces dobles sucesivos sin intervención de enlaces sencillos.
enlaces dobles aislados: enlaces dobles separados por dos o más enlaces sencillos. Los enlaces dobles aislados reaccionan de manera independiente, como lo hacen en un alqueno sencillo.

espectroscopia UV-visible La medición de la absorción de luz ultravioleta y visible como una función de la longitud de onda. La luz ultravioleta consiste en longitudes de onda que van de 100 a 400 nm. La luz visible es de aproximadamente 400 nm (violeta) a 750 nm (roja). (p. 694)

grupo alilo Nombre común para el grupo prop-2-enilo, $—CH_2—CH═CH_2$ (p.671)

haz de referencia Segundo haz en el espectrofotómetro que pasa a través de una **celda de referencia** que sólo contiene el disolvente. El **haz de la muestra** se compara con este haz para compensar cualquier absorción por la celda o el disolvente. (p. 697)

HOMO Acrónimo para **orbital molecular de mayor energía ocupado**. En un estado fotoquímico excitado, este orbital se representa como HOMO*. (p. 691)

LUMO Acrónimo para el **orbital molecular de menor energía desocupado**. (p. 691)

nodo Región de un orbital molecular con densidad electrónica cero. (p. 669)

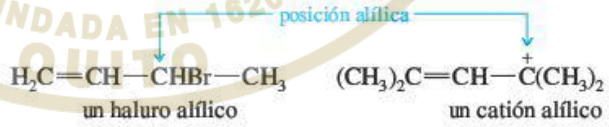
orbital deslocalizado Orbital molecular que resulta a partir de la combinación de tres o más orbitales atómicos. Cuando se llena, estos orbitales dispersan la densidad electrónica sobre todos los átomos involucrados. (p. 668)

orbitales moleculares (OM) Orbitales que incluyen más de un átomo en una molécula. Los orbitales moleculares pueden ser de enlace, de antienlace o de no enlace. (p. 667)

orbitales moleculares de antienlace: OM que son de mayor energía que los orbitales atómicos aislados a partir de los cuales se forman. Los electrones en estos orbitales tienden a separar los átomos.
orbitales moleculares de enlace: OM que son de menor energía que los orbitales atómicos asilados a partir de los cuales se forman. Los electrones en estos orbitales sirven para mantener los átomos juntos.
orbitales moleculares de no enlace: OM con la misma energía que los orbitales atómicos aislados a partir de los cuales se forman. Los electrones en estos orbitales no tienen efecto sobre el enlace entre los átomos. (p. 680)

permitida por simetría Los OM de los reactivos pueden fluir hacia los OM de los productos en un paso concertado de acuerdo con las reglas de la conservación de la simetría orbital. En una cicloadición permitida por simetría, hay un traslape constructivo (fase + con fase +, fase − con fase −) entre el HOMO de una molécula y el LUMO de la otra. (p. 692)

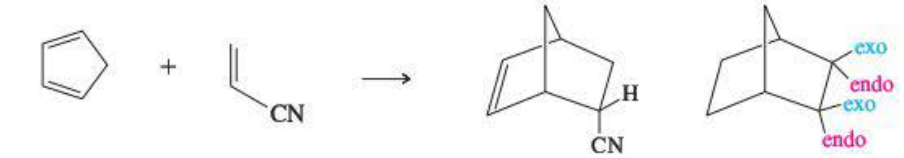
posición alílica Átomo de carbono siguiente a un enlace doble carbono-carbono. El término se utiliza en la nomenclatura de compuestos, como un **haluro alílico**, o para referirse a intermediarios reactivos, como un **catión alílico**, un **radical alílico** o un **anión alílico**. (p. 671)



prohibida por simetría Los OM de los reactivos son de simetrías incorrectas para que fluyan a los de los productos en un paso concertado. (p. 692)

reacción concertada Reacción en la que la formación y ruptura de enlaces se llevan a cabo en un solo paso. Las reacciones E2, SN2 y de Diels-Alder son ejemplos de reacciones concertadas. (p. 682)

reacción de Diels-Alder Síntesis de anillos con seis miembros por medio de una **cicloadición [4 + 2]**. Esta notación significa que cuatro electrones pi en una molécula interactúan con dos electrones pi en la otra molécula para formar un nuevo anillo. (p. 682)



dienófilo: componente con dos electrones pi que reaccionan con un dieno en la reacción de Diels-Alder.
regla endo: preferencia estereoquímica para los sustituyentes pobres en densidad electrónica en el dienófilo de asumir **posiciones endo** en un producto bicíclico de Diels-Alder. (p. 686)
traslape secundario: traslape de los orbitales *p* del grupo atractor de densidad electrónica del dienófilo con los de uno de los átomos centrales (C2 o C3) del dieno. Este traslape ayuda a estabilizar el estado de transición. Con dienos cíclicos, favorece los productos endo. (p. 686)
reacción pericíclica Reacción que involucra la reorganización concertada de electrones dentro de un ciclo cerrado de orbitales interactivos. Las cicloadiciones son una clase de reacciones pericíclicas. (p. 691)
reglas de Woodward-Fieser Conjunto de reglas que correlacionan los valores de $\lambda_{máx}$ en el espectro UV-visible con las estructuras de los sistemas conjugados (p. 699 y apéndice 3)
reglas de Woodward-Hoffmann Conjunto de reglas de simetría que predicen si una reacción pericíclica particular está permitida o prohibida por simetría. (p. 691)
traslape constructivo Traslape de los orbitales que contribuye al enlace. Traslape de lóbulos con fases similares (fase + con fase + o fase − con fase −) por lo regular es un traslape constructivo. (p. 668)
traslape destructivo Traslape de los orbitales que contribuye al antienlace. El traslape de lóbulos con fases opuestas (fase + con fase −) por lo general es un traslape destructivo. (p. 668)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 15

1. Mostrar cómo se construyen los orbitales moleculares del etileno, butadieno y del sistema alílico. Mostrar las configuraciones electrónicas del etileno, butadieno y el catión, radical y anión alilo.
2. Reconocer las reacciones que se favorecen mediante la estabilización por resonancia de los intermediarios, como las reacciones de radicales libres y las reacciones catiónicas. Desarrollar mecanismos para explicar el aumento en la rapidez y los productos observados, y dibujar las formas de resonancia de los intermediarios estabilizados.
3. Predecir los productos de las reacciones de Diels-Alder, incluyendo la orientación de la cicloadición con reactivos no simétricos y la estereoquímica de los productos.
4. Predecir cuáles cicloadiciones serán permitidas de manera térmica y cuáles serán permitidas de manera fotoquímica comparando los orbitales moleculares de los reactivos.
5. Utilizar los valores de $\lambda_{máx}$ a partir de los espectros UV-visibles para calcular la longitud de los sistemas conjugados, y comparar compuestos con estructuras similares.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

Problemas de estudio

15-23 Defina de manera breve cada término y dé un ejemplo.

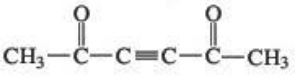
(a) $\lambda_{máx}$	**(b)** absortividad molar	**(c)** alcohol alílico
(d) producto endo	**(e)** enlaces dobles conjugados	**(f)** enlaces dobles acumulados
(g) enlaces dobles aislados	**(h)** orbital molecular de enlace	**(i)** OM de no enlace
(j) OM de antienlace	**(k)** radical alílico	**(l)** conformación *s-cis*
(m) adición 1,2	**(n)** adición 1,4	**(o)** cicloadición
(p) control cinético de una reacción	**(q)** reacción de Diels-Alder	**(r)** control termodinámico
(s) dienófilo	**(t)** reacción concertada	**(u)** HOMO, HOMO* y LUMO
(v) reacción prohibida por simetría	**(w)** aleno sustituido	**(x)** reacción permitida por simetría

15-24 Clasifique los siguientes dienos y polienos como asilados, conjugados, acumulados o alguna combinación de estas clasificaciones.

(a) cicloocta-1,4-dieno	**(b)** cicloocta-1,3-dieno	**(c)** ciclodeca-1,2-dieno
(d) cicloocta-1,3,5,7-tetraeno	**(e)** ciclohexa-1,3,5-trieno (benceno)	**(f)** penta-1,2,4-trieno

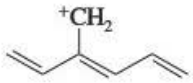
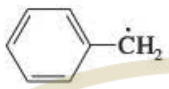
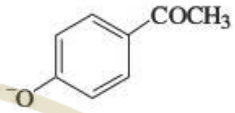
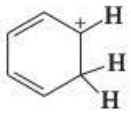
15-25 Prediga los productos de las siguientes reacciones.

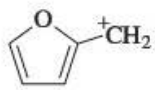
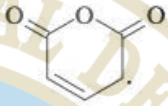
(a) bromuro de alilo + bromuro de ciclohexil magnesio
(b) ciclopentadieno + HCl anhidro
(c) 2-metilpropeno + NBS, luz
(d) furano + *trans*-1,2-dicianoetileno
(e) buta-1,3-dieno + agua de bromo
(f) hexa-1,3,5-trieno + bromo en CCl_4
(g) 1-(bromometil)-2-metilciclopenteno, calentado en metanol
(h) ciclopentadieno + acrilato de metilo, $CH_2{=}CH{-}COOCH_3$

(i) ciclohexa-1,3-dieno + 

15-26 Muestre cómo podría utilizarse la reacción de un haluro alílico con un reactivo de Grignard para sintetizar los siguientes hidrocarburos.
(a) 5-metilhex-1-eno **(b)** 2,5,5-trimetilhept-2-eno **(c)** 1-ciclopentilpent-2-eno

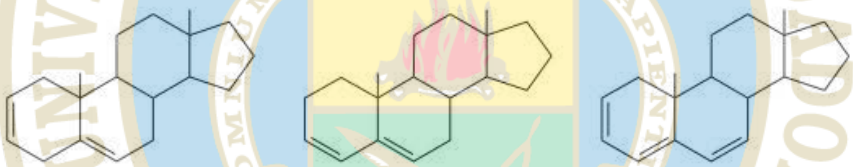
15-27 Dibuje los contribuidores de resonancia importantes para los siguientes cationes, aniones y radicales.

(a)  **(b)**  **(c)**  **(d)** 

(e)  **(f)**  **(g)** 

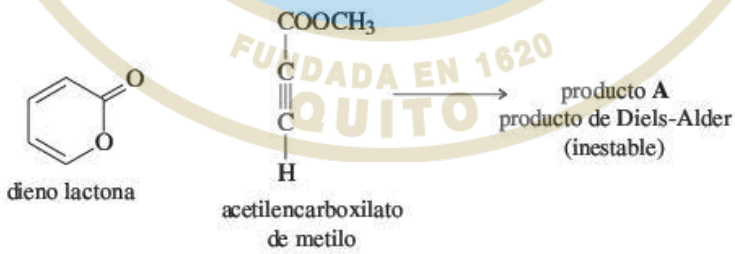
15-28 Se preparó una disolución utilizando 0.0010 g de un esteroide desconocido (de masa molecular de alrededor de 255) en 100 mL de etanol. Parte de esta disolución se colocó en una celda de 1 cm y se midió el espectro UV. Se encontró que esta disolución tiene $\lambda_{máx} = 235$ nm con $A = 0.74$.

(a) Calcule el valor de la absortividad molar en 235 nm.
(b) ¿Cuál de los siguientes compuestos podría dar este espectro?



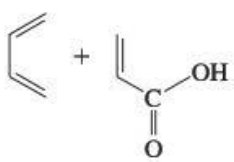
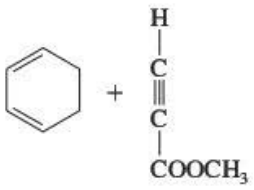
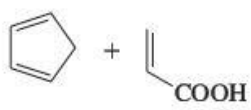
15-29 El dieno lactona que se muestra en el inciso (a) tiene un grupo donador de densidad electrónica (—OR) y un grupo atractor de densidad electrónica (C═O). Este dieno lactona es lo suficientemente rico en densidad electrónica para actuar como el dieno en una reacción de Diels-Alder.

(a) ¿Qué producto esperaría que se forme cuando este dieno reacciona con acetilencarboxilato de metilo, un dienófilo fuerte?

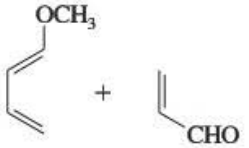


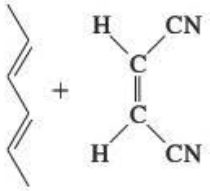
(b) El producto **A** de Diels-Alder no es muy estable. Al calentarse un poco, reacciona para producir CO_2 gaseoso y benzoato de metilo ($PhCOOCH_3$), un producto muy estable. Explique cómo se lleva a cabo esta descarboxilación intensamente exotérmica. (*Pista:* bajo las condiciones correctas, la reacción de Diels-Alder puede ser reversible).

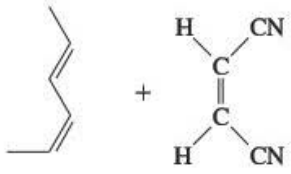
15-30 Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder. Incluya la estereoquímica donde sea apropiado.

(a)  **(b)**  **(c)** 

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM ALMA MATER EST SAPIENTIAE
FUNDADA EN 1620
QUITO

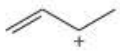
(d) 

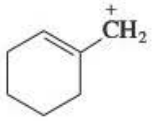
(e) 

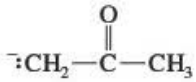
(f) 

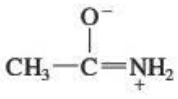
15-31 Para cada estructura,

1. Dibuje todas las formas de resonancia importantes.
2. Prediga cuál forma de resonancia será el contribuidor principal.

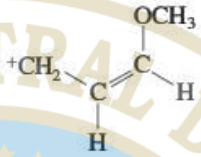
(a) 

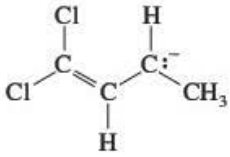
(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

(g) 

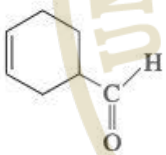
15-32 Un estudiante de posgrado siguió un procedimiento para preparar 3-propilciclohexa-1,4-dieno. Durante la realización del procedimiento, su asesor de investigación lo llamó a su oficina. Cuando el estudiante regresó a su lugar de trabajo, el producto se había calentado a una temperatura mayor que la recomendada. Aisló el producto, el cual dio el estiramiento de =C—H apropiado en el IR, pero el estiramiento de C=C aparecía aproximadamente de 1630 cm^{-1}, distinto al valor ya establecido de 1650 cm^{-1} para el producto deseado. El espectro de masas mostraba la masa molecular correcta, pero el pico base estaba a M-29 en vez de a M-43 como se esperaba.

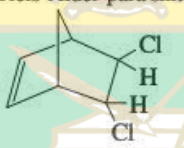
(a) ¿Debe recalibrar el IR o debe repetir el experimento, observando la temperatura con más cuidado? ¿Qué sugiere la absorción en 1630 cm^{-1}?

(b) Dibuje la estructura del producto deseado y proponga una estructura para el producto actual.

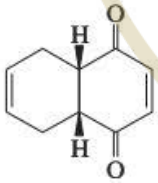
(c) Muestre por qué esperaba el pico base MS de M-43 y muestre cómo su estructura propuesta daría un pico intenso en M-29.

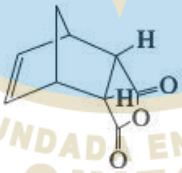
15-33 Muestre cómo podría utilizarse la reacción de Diels-Alder para sintetizar los siguientes compuestos.

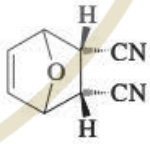
(a) 

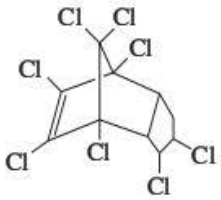
(b) 

(c) 

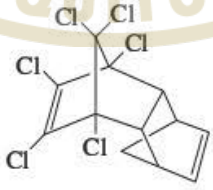
(d) 

(e) 

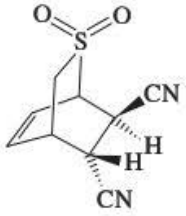
(f) 

(g) 

clordano

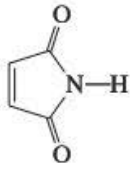
(h) 

aldrín

(i) 

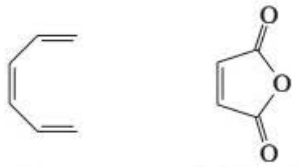
15-34 El furano y la maleimida experimentan una reacción de Diels-Alder a 25 °C para formar el isómero endo del producto. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a 90 °C, el producto principal es el isómero exo. El estudio posterior muestra que el isómero endo del producto se isomeriza al isómero exo a 90 °C.

furano: 

maleimida: 

(a) Dibuje e identifique los isómeros endo y exo del aducto de Diels-Alder del furano y la maleimida.
(b) ¿Cuál isómero del producto esperaría para esta reacción? Explique por qué este isómero es por lo regular favorecido.
(c) Examine su respuesta en el inciso (b) y determine si esta respuesta aplica a una reacción que se controla de manera cinética o a la que se controla de manera termodinámica, o a ambas.
(d) Explique por qué predomina el isómero endo cuando la reacción se lleva a cabo a 25 °C y por qué predomina el isómero exo a 90 °C.

***15-35** **(a)** Dibuje los orbitales moleculares pi del hexa-1,3,5-trieno (figura 15-25).
(b) Muestre la configuración electrónica del estado basal del hexa-1,3,5-trieno.
(c) Muestre qué producto resultaría a partir de la cicloadición [6 + 2] del hexa-1,3,5-trieno con anhídrido maleico.



hexa-1,3,5-trieno anhídrido maleico

(d) Muestre que la ciclación [6 + 2] del hexa-1,3,5-trieno con el anhídrido maleico está prohibida de manera térmica pero permitida de manera fotoquímica.
(e) Muestre el producto de Diels-Alder que realmente podría resultar de calentar el hexa-1,3,5-trieno con anhídrido maleico.

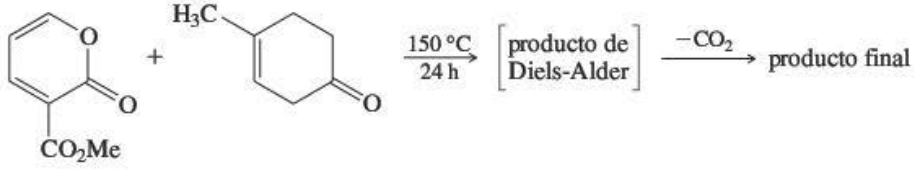
***15-36** El radical pentadienilo, $H_2C{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_2$, tiene un electrón deslocalizado sin aparear sobre los tres átomos de carbono.
(a) Utilice formas de resonancia para mostrar cuáles tres átomos de carbono tiene el electrón sin aparear.
(b) ¿Cuántos OM existen en el dibujo del orbital molecular del radical pentadienilo?
(c) ¿Cuántos nodos existen en el OM de menor energía del sistema pentadienilo? ¿Cuántos en el OM de mayor energía?
(d) Dibuje los OM del sistema pentadienilo en orden ascendente de energía.
(e) Muestre cuántos electrones existen en cada OM para el radical pentadienilo (estado basal).
(f) Muestre cómo el dibujo del orbital molecular concuerda con las formas de resonancia que muestran la deslocalización del electrón sin aparear sobre tres átomos de carbono.
(g) Elimine el electrón de mayor energía del radical pentadienilo para formar el catión pentadienilo. ¿Cuáles átomos de carbono comparten la carga positiva? ¿Este dibujo concuerda con los dibujos de las formas de resonancia?
(h) Adicione un electrón al radical pentadienilo para formar el anión pentadienilo. ¿Cuáles átomos de carbono comparten la carga negativa? ¿Este dibujo concuerda con los dibujos de las formas de resonancia?

***15-37** Una estudiante estaba investigando la síntesis del terpeno y deseaba preparar el compuesto mostrado aquí. Primero convirtió el 3-bromo-6-metilciclohexeno al alcohol **A**. Calentó el alcohol **A** con ácido sulfúrico y purificó uno de los componentes (compuesto **B**) de la mezcla resultante. El compuesto **B** tiene la fórmula molecular correcta para el producto deseado.
(a) Sugiera cómo podría convertirse el 3-bromo-6-metilciclohexeno al alcohol **A**.
(b) El espectro UV del compuesto **B** muestra una $\lambda_{máx}$ en 273 nm. ¿El compuesto **B** es el producto correcto? Si no lo es, sugiera una estructura para el compuesto **B** consistente con esta información del UV.
(c) Proponga un mecanismo para la deshidratación del alcohol **A** al compuesto **B**.



alcohol **A** producto deseado

***15-38** Parte de una síntesis por E. J. Corey y David Watt (Universidad de Harvard) involucra la cicloadición de Diels-Alder de las siguientes sustancias: pirona y ciclohexenona. La reacción inicial forma el producto endo, el cual pierde bióxido de carbono en una reacción retro-Diels-Alder para generar un dieno con una estereoquímica y funcionalidad predecibles. La espectroscopia IR y UV del producto final muestra que contiene un dieno conjugado con un éster y una cetona no conjugada. Determine las estructuras del intermediario y el producto final, con particular atención en su estereoquímica.



CAPÍTULO

16 COMPUESTOS AROMÁTICOS



16-1 Introducción: el descubrimiento del benceno

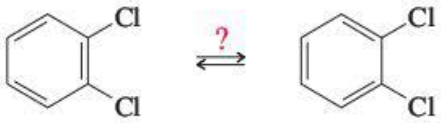
En 1825, Michael Faraday aisló un compuesto puro, con punto de ebullición de 80 °C, de la mezcla oleosa que se condensaba del gas de alumbrado, el combustible de las lámparas de gas. El análisis elemental mostró una relación de hidrógeno a carbono demasiado pequeña, de 1:1, que corresponde a la fórmula empírica CH. Faraday nombró al nuevo compuesto como "bicarburo de hidrógeno". Eilhard Mitscherlich sintetizó el mismo compuesto en 1834, calentando ácido benzoico aislado de la benzoína, en presencia de cal. Como Faraday, Mitscherlich encontró que su fórmula empírica es CH. También usó una medición de densidad de vapor, y determinó una masa molecular aproximada de 78, que corresponde a la fórmula molecular C_6H_6. En vista de que el nuevo compuesto se derivaba de la benzoína lo llamó bencina, y ahora se llama *benceno*.

Muchos otros compuestos que se descubrieron en el siglo XIX parecían estar relacionados con el benceno. También tenían bajas relaciones de hidrógeno a carbono y aromas agradables; se podían convertir en benceno o compuestos relacionados. A este grupo de compuestos se le llamó **aromáticos**, por sus olores agradables. A otros compuestos orgánicos que no tienen estas propiedades se les llamó **alifáticos**, que significa "como grasa." A medida que se investigaba la estabilidad excepcional de los compuestos aromáticos, el término *aromático* se empezó a aplicar a compuestos con esa estabilidad, independientemente de sus olores.

16-2 Estructura y propiedades del benceno

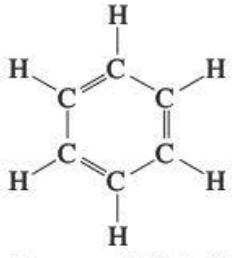
La estructura de Kekulé En 1866, Friedrich Kekulé propuso una estructura cíclica para el benceno, con tres enlaces dobles. Considerando que en aquella época (1859) se habían propuesto los enlaces múltiples, la estructura cíclica con enlaces sencillos y dobles alternados se consideró algo extravagante.

Sin embargo, la **estructura de Kekulé** tiene sus limitaciones. Por ejemplo, indica que hay dos 1,2-diclorobencenos, pero sólo se conoce la existencia de uno. Kekulé sugirió (en forma incorrecta) que un rápido equilibrio interconvierte a los dos isómeros del 1,2-diclorobenceno.



1,2-diclorobenceno

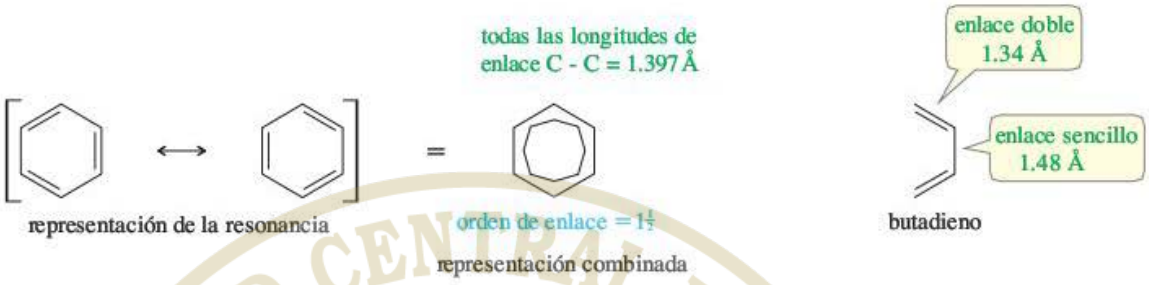
La representación de la resonancia La imagen de resonancia del benceno es una extensión natural de la hipótesis de Kekulé. En la estructura de Kekulé, los enlaces sencillos C—C serían más largos que los enlaces dobles. Con métodos espectroscópicos se ha demostrado que



Estructura de Kekulé para el benceno

el anillo de benceno es plano, y que todos los enlaces tienen la misma longitud, 1.397 Å. Ya que el anillo es plano y los núcleos de carbono están a distancias iguales, las dos estructuras de Kekulé sólo deben diferir en las posiciones de los electrones pi.

En realidad, el benceno es un híbrido de resonancia de las dos estructuras de Kekulé. Esta representación implica que los electrones pi están deslocalizados, con un orden de enlace de $1\frac{1}{2}$ entre los átomos de carbono adyacentes. Las longitudes de enlace carbono-carbono en el benceno son menores que las de los enlaces sencillos típicos, pero mayores que las de los enlaces dobles típicos.





Friedrich August Kekulé von Stradonitz (1829–1896), retratado en un timbre postal belga.

La imagen en la que se representa la deslocalización por resonancia explica la mayor parte de las propiedades estructurales del benceno y sus derivados: los compuestos aromáticos *bencenoides*. Como los enlaces pi están deslocalizados sobre el anillo, con frecuencia se inscribe un círculo en el hexágono, en vez de trazar tres enlaces dobles localizados. Esta representación nos ayuda a recordar que no hay enlaces sencillos o dobles localizados, y evita el tratar de dibujar isómeros supuestamente diferentes que sólo difieren en la posición de los enlaces dobles en el anillo. Sin embargo, con frecuencia se usan estructuras de Kekulé para representar mecanismos de reacción en los que se muestra el movimiento de pares individuales de electrones.

PROBLEMA 16-1

Escriba estructuras de Lewis para las representaciones de Kekulé del benceno. Indique todos los electrones de valencia.

Si usamos esta representación de la resonancia, podemos considerar una representación más realista del benceno (figura 16-1). El benceno es un anillo de seis átomos de carbono con hibridación sp^2, cada uno unido a un átomo de hidrógeno. Todos los enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud y todos los ángulos de enlace son exactamente 120°. Cada átomo de carbono sp^2 tiene un orbital p que no está hibridado y que es perpendicular al plano del anillo, y seis electrones ocupan este círculo de orbitales p.

En este punto, podemos definir a un **compuesto aromático** como un compuesto cíclico que contiene cierta cantidad de enlaces dobles conjugados y que tiene una energía de resonancia demasiado grande. Tomando al benceno como ejemplo, consideremos la forma en que difieren los compuestos aromáticos y los compuestos alifáticos. A continuación se describirá por qué una estructura aromática da estabilidad adicional, y la forma en que podemos predecir la aromaticidad en algunos compuestos interesantes y excepcionales.

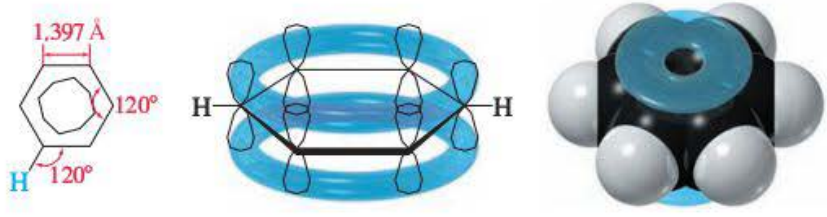
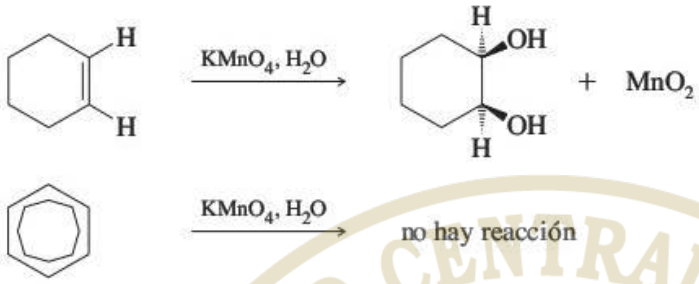


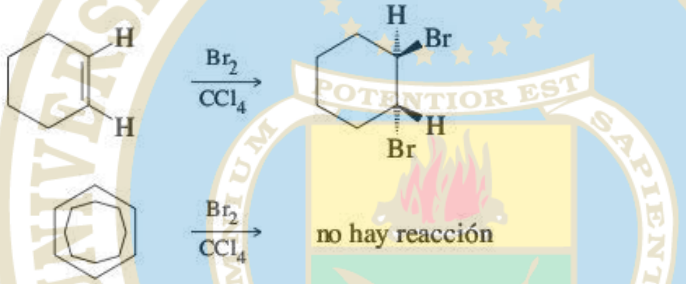
FIGURA 16-1
El benceno es un anillo plano con átomos de carbono con hibridación sp^2 y que dispone de orbitales atómicos p no hibridados alineados todos, y traslapados. El anillo de los orbitales p contiene seis electrones. Todas las longitudes de enlace carbono-carbono son 1.397 Å y todos los ángulos de enlace son exactamente 120°.

Reacciones excepcionales del benceno En realidad, el benceno es mucho más estable de lo que cabe esperar de acuerdo con la imagen sencilla de deslocalización por resonancia. Tanto la estructura de Kekulé como la que muestra la deslocalización por resonancia indican que el benceno es un trieno conjugado cíclico. Se podría esperar que el benceno tuviera las reacciones típicas de los polienos. De hecho, sus reacciones son bastante extrañas. Por ejemplo, un alqueno decolora una disolución de permanganato de potasio al reaccionar y formar un glicol (sección 8-14). El color púrpura del permanganato desaparece y se forma un precipitado de dióxido de manganeso. Sin embargo, cuando se agrega permanganato al benceno, no hay reacción.

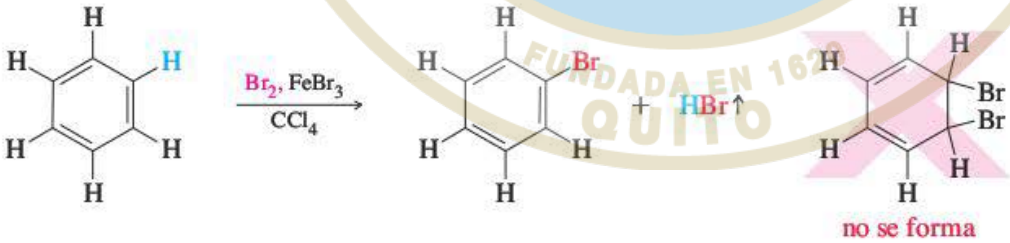
La exposición continua al benceno puede causar leucemia, la cual se caracteriza por una disminución en la cantidad de glóbulos rojos en la sangre, y un aumento en los glóbulos blancos defectuosos. Los metabolitos del benceno pueden reaccionar con las proteínas y el ADN en la médula ósea, alterando la producción de glóbulos rojos y blancos.



La mayor parte de los alquenos decoloran disoluciones de bromo en tetracloruro de carbono (sección 8-10). El color rojo del bromo desaparece cuando se adiciona al enlace doble. Cuando se agrega bromo al benceno no hay reacción, y permanece el color rojo.



La adición de un catalizador, como el bromuro férrico a la mezcla de bromo y benceno hace que el color del bromo desaparezca lentamente. Se desprende HBr gaseoso, como un subproducto, pero la *adición* esperada del Br_2 no se efectúa. En su lugar, el producto orgánico se produce por la *sustitución* de un átomo de hidrógeno por uno de bromo, y los tres enlaces dobles se conservan.



La estabilidad excepcional del benceno La resistencia del benceno a experimentar las reacciones típicas de los alquenos parece indicar que debe tener gran estabilidad. Al comparar los calores molares de hidrogenación podemos tener una idea cuantitativa de su estabilidad. El benceno, el ciclohexeno y los ciclohexadieno se hidrogenan y forman ciclohexano. La figura 16-2 muestra cómo se usan los calores de hidrogenación determinados experimentalmente para calcular las **energías de resonancia** del 1,3-ciclohexadieno y del benceno, con base en el siguiente razonamiento:

1. La hidrogenación del ciclohexeno es exotérmica, por 120 kJ/mol (28.6 kcal/mol).
2. La hidrogenación del 1,4-ciclohexadieno es exotérmica, por 240 kJ/mol (57.4 kcal/mol), casi el doble del calor de hidrogenación del ciclohexeno. La energía de resonancia de los enlaces dobles aislados en el 1,4-ciclohexadieno es casi cero.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
QUITO FUNDADA EN 1826

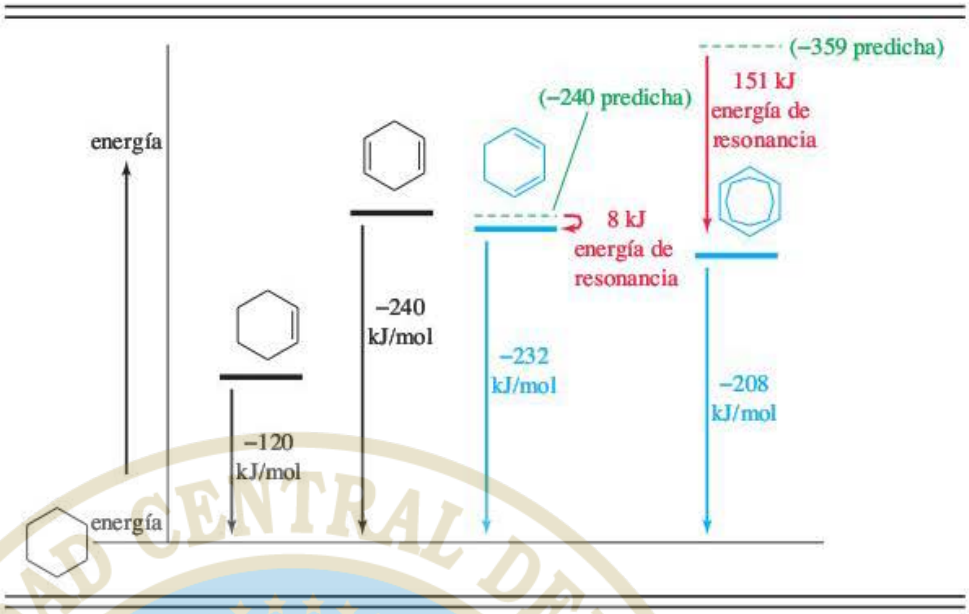


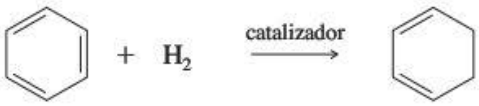
FIGURA 16-2
Calores molares de hidrogenación y energías relativas del ciclohexeno, 1,4-ciclohexadieno, 1,3-ciclohexadieno y del benceno. Las líneas punteadas representan las energías que se calcularían si cada enlace doble tuviera la misma energía que el enlace doble del ciclohexeno.

3. La hidrogenación del 1,3-ciclohexadieno es exotérmica, por 232 kJ/mol (55.4 kcal/mol), unos 8 kJ (1.8 kcal) menor que el doble del valor del ciclohexeno. Una energía de resonancia de 8 kJ (1.8 kcal) es típica de un dieno conjugado.
4. La hidrogenación del benceno requiere mayores presiones de hidrógeno y un catalizador más activo. Esta hidrogenación es exotérmica, por 208 kJ/mol (49.8 kcal/mol), unos 151 kJ/(36.0 kcal) menor que 3 veces el valor para el ciclohexeno.



$$\begin{aligned} \Delta H^\circ &= 208 \text{ kJ/mol} \\ 3 \times \text{ciclohexeno} &= 359 \text{ kJ/mol} \\ \text{energía de resonancia} &= 151 \text{ kJ/mol} \end{aligned}$$

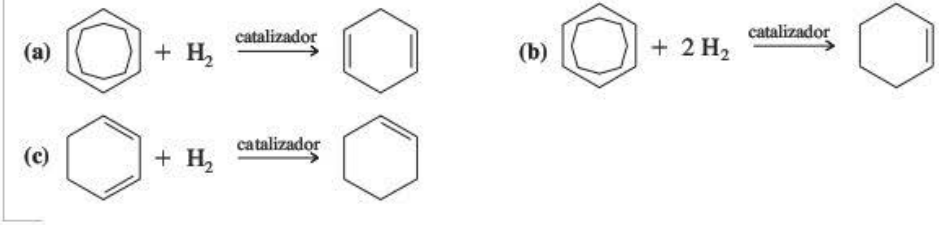
La enorme energía de resonancia de 151 kJ/mol (36 kcal/mol) del benceno no se puede explicar sólo por los efectos de conjugación. En realidad, el calor de hidrogenación del benceno es menor que el de 1,3-ciclohexadieno. La hidrogenación del *primer* enlace doble del benceno es endotérmica; ésta es la primera hidrogenación endotérmica que hemos encontrado. En la práctica, esta reacción es difícil de detener después de la adición de 1 mol de H_2, porque el producto, 1,3-ciclohexadieno, se hidrogena con más facilidad que el benceno mismo. Es claro que el anillo de benceno es excepcionalmente inerte.



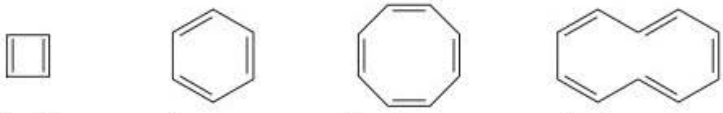
	$\Delta H^\circ_{\text{hidrogenación}}$
benceno:	−208 kJ (−49.8 kcal)
1,3-ciclohexadieno:	−232 kJ (−55.4 kcal)
$\Delta H^\circ =$	+24 kJ (+5.6 kcal)

PROBLEMA 16-2

Con la información de la figura 16-2, calcule los valores de ΔH° para las reacciones siguientes:



Fallas de la representación de la resonancia Durante muchos años los químicos supusieron que la gran energía de resonancia del benceno se debía a que tiene dos estructuras de resonancia idénticas y estables. Se creía que otros hidrocarburos, con sistemas conjugados análogos de enlaces sencillos y dobles alternados tendrían una estabilidad similar. A esos hidrocarburos cíclicos, con enlaces sencillos y dobles alternados, se les llama **anulenos**. Por ejemplo, el benceno es un anuleno de seis miembros, por lo que se puede llamar [6]anuleno. El ciclobutadieno es [4]anuleno, el ciclooctatetraeno es [8]anuleno, y los anulenos más grandes tienen nombres similares.



ciclobutadieno [4]anuleno — benceno [6]anuleno — ciclooctatetraeno [8]anuleno — ciclodecapentaeno [10]anuleno

Para que los enlaces dobles sean totalmente conjugados, el anuleno debe ser plano para que los orbitales *p* de los enlaces pi se puedan traslapar. Siempre y cuando un anuleno sea plano, podemos dibujar dos estructuras parecidas a las de Kekulé que parezcan mostrar una resonancia similar a la del benceno. La figura 16-3 muestra las formas resonantes parecidas a las del benceno propuestas para el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno. Aunque esas estructuras de resonancia parecen indicar que los anulenos [4] y [8] deberían ser excepcionalmente estables (como el benceno), se ha demostrado con experimentos que el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno no son tan estables. Estos resultados implican que la representación sencilla de la resonancia es incorrecta.

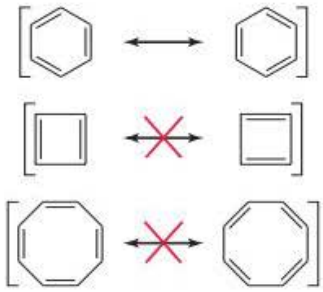
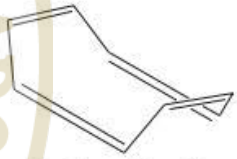


FIGURA 16-3
El ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno tienen enlaces sencillos y dobles alternados, parecidos a los del benceno. Se esperaba, erróneamente, que estos compuestos fueran aromáticos.

Nunca se ha aislado y purificado el ciclobutadieno. Éste experimenta una dimerización tipo Diels-Alder extremadamente rápida. Para evitar esa reacción, se ha preparado el ciclobutadieno en bajas concentraciones en fase gaseosa, y en forma de moléculas individuales aprisionadas en argón congelado a bajas temperaturas. ¡Éste no es el comportamiento que se espera de una molécula con una estabilidad excepcional!

En 1911, Richard Willstätter sintetizó el ciclooctatetraeno y encontró que reacciona como un polieno normal. El bromo se adiciona fácilmente al ciclooctatetraeno, y el permanganato oxida sus enlaces dobles. Las pruebas indican que el ciclooctatetraeno es mucho menos estable que el benceno. De hecho, con estudios estructurales se ha demostrado que el ciclooctatetraeno no es plano. Es más estable en una conformación de "bote" y el traslape entre los enlaces pi adyacentes es pobre.



Conformación del ciclooctatetraeno en "bote"

PROBLEMA 16-3

(a) Dibuje las formas de resonancia del benceno, ciclobutadieno y ciclooctatetraeno, mostrando todos los átomos de carbono y de hidrógeno.
(b) Suponiendo que todas esas moléculas son planas, indique cómo los orbitales *p* de los átomos de carbono con hibridación sp^2 forman anillos continuos de orbitales traslapados, arriba y abajo del plano de los átomos de carbono.

PROBLEMA 16-4

Indique el producto de la dimerización Diels-Alder del ciclobutadieno. (Esta reacción es parecida a la dimerización del ciclopentadieno, que se describió en la sección 15-11).

16-3 Los orbitales moleculares del benceno

La representación del benceno como un híbrido de resonancia de dos estructuras de Kekulé no puede explicar totalmente la estabilidad excepcional del anillo aromático. Como se ha visto con otros sistemas conjugados, la teoría de orbitales moleculares es la clave para comprender la aromaticidad y determinar cuáles compuestos tendrán la estabilidad de un sistema aromático.

El benceno tiene un anillo plano de seis átomos de carbono con hibridación sp^2, cada uno con un orbital *p* que no se ha hibridado y el cual se traslapa con los orbitales *p* de los carbonos vecinos para formar un anillo continuo de orbitales, arriba y abajo con respecto al plano de los átomos de carbono. En este anillo de orbitales *p* traslapados hay seis electrones pi.

Los seis orbitales *p* traslapados forman un sistema cíclico de orbitales moleculares. Estos sistemas cíclicos de orbitales moleculares se diferencian de los sistemas lineales, como el de 1,3-butadieno y el sistema alílico. Un sistema cíclico bidimensional requiere orbitales molecu-

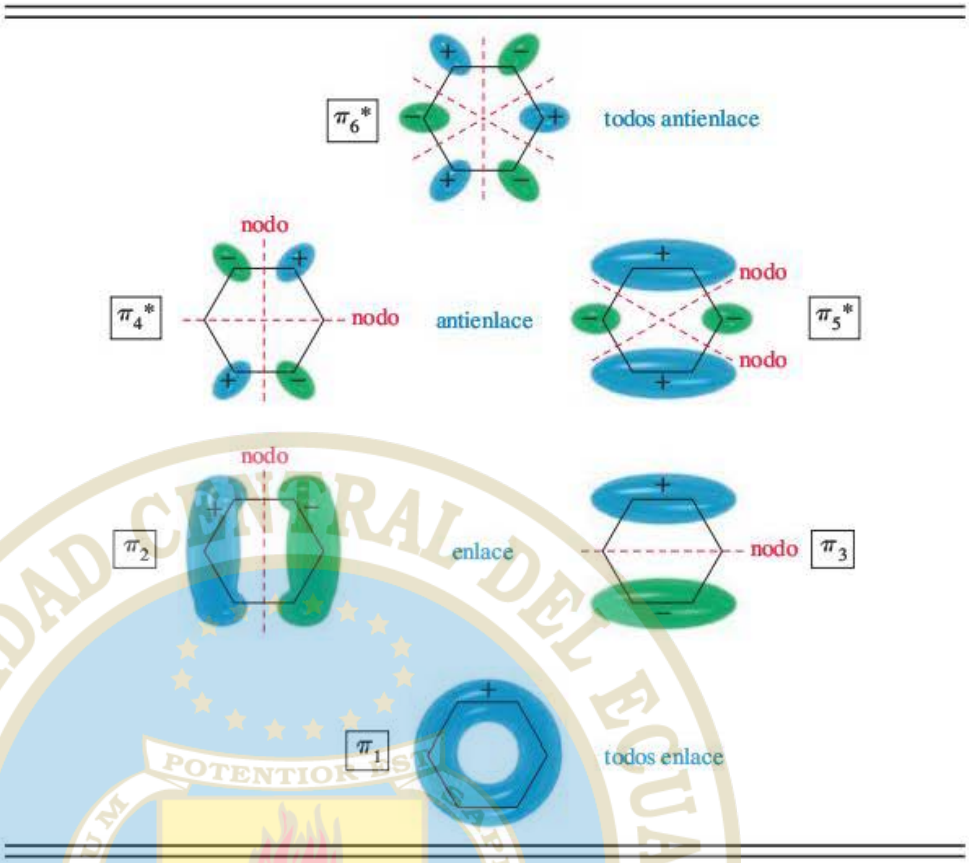


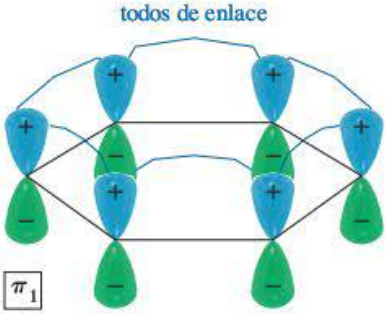
FIGURA 16-4
Los seis orbitales moleculares π del benceno, vistos desde arriba. La cantidad de planos nodales aumenta con la energía, y hay dos orbitales moleculares degenerados en cada nivel intermedio de energía.

lares bidimensionales, con la posibilidad de que dos orbitales moleculares distintos tengan la misma energía. Sin embargo, todavía se pueden aplicar los mismos principios para desarrollar una representación del benceno con orbitales moleculares.

Consejo *para resolver problemas*

Estos principios que se usan para dibujar los orbitales moleculares del benceno se pueden aplicar a muchos problemas de orbitales moleculares.

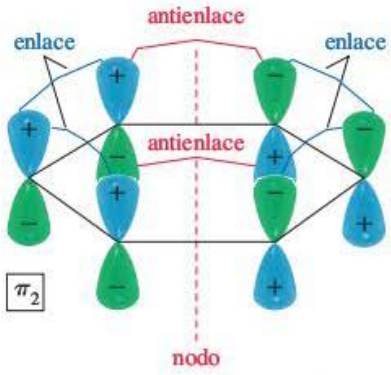
1. Hay seis orbitales atómicos p que se traslapan para formar el sistema pi del benceno. En consecuencia, debe haber seis orbitales moleculares.
2. El orbital molecular de menor energía es totalmente de enlace, con un traslape constructivo entre todos los pares de orbitales p adyacentes. No hay nodos verticales en este orbital molecular más inferior.
3. La cantidad de nodos aumenta a medida que los orbitales moleculares aumentan en energía.
4. Los orbitales moleculares deben estar divididos uniformemente entre de enlace y de antienlace, con la posibilidad que haya orbitales moleculares de no enlace en algunos casos.
5. Cabe esperar que un sistema estable tenga orbitales moleculares de enlace llenos, y orbitales moleculares de antienlace vacíos.

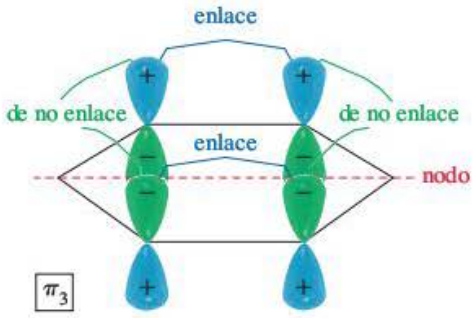


La figura 16-4 presenta los seis orbitales moleculares π del benceno, vistos desde arriba, mostrando el signo del lóbulo superior de cada orbital p. El primer orbital molecular (π_1) es totalmente de enlace, sin nodos. Su energía es muy baja porque tiene seis interacciones de enlace, y los electrones están deslocalizados en todos los seis átomos de carbono. Todos los lóbulos superiores de los orbitales p tienen el mismo signo, igual que los lóbulos inferiores. Los seis orbitales p se traslapan y forman un anillo de enlace con una densidad electrónica continua.

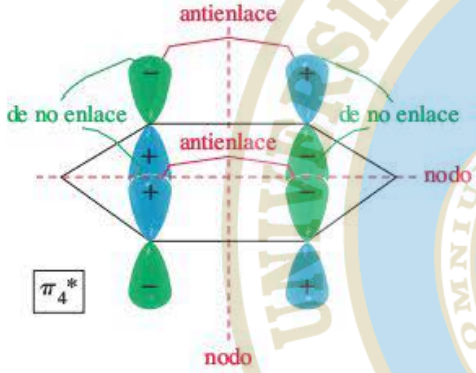
En un sistema cíclico de orbitales p de traslape, los niveles intermedios de energía son **degenerados** (de igual energía), con dos orbitales en cada nivel de energía. Tanto π_2 como π_3 tienen un plano nodal, como es de esperar en el segundo nivel de energía. Obsérvese que π_2 tiene cuatro interacciones de enlace y dos de antienlace, haciendo un total de dos interacciones netas de enlace. De igual forma, π_3 tiene dos interacciones de enlace y cuatro de no enlace, y también con un total de dos interacciones netas de enlace. Aunque no podemos usar la cantidad de interacciones de enlace y de antienlace como una medida cuantitativa de la energía de

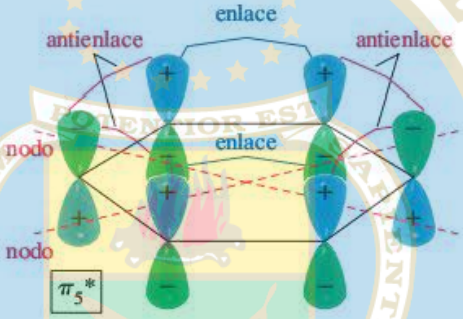
un orbital, es claro que π_2 y π_3 son orbitales moleculares de enlace, pero no forman enlaces con la misma fuerza que π_1.



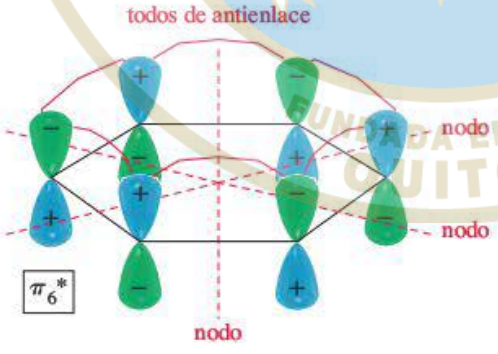


Los orbitales siguientes, π_4^* y π_5^*, también son degenerados, y cada uno tiene dos planos nodales. El orbital π_4^* tiene dos interacciones de antienlace y cuatro interacciones de no enlace; es un orbital de antienlace (*). Su compañero degenerado, π_5^*, tiene cuatro interacciones de antienlace y dos interacciones de enlace, haciendo un total de dos interacciones de antienlace. Este par de orbitales moleculares degenerados, π_4^* y π_5^*, tienen casi la misma fuerza como orbitales de antienlace, como π_2 y π_3 la tienen como orbitales moleculares de enlace.





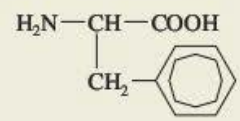
El orbital π_6^* que es totalmente de antienlace, tiene tres planos nodales. Cada par de orbitales p adyacentes está desfasado y su interacción es destructiva.



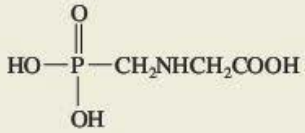
El diagrama de energía del benceno El diagrama de energía de los orbitales moleculares del benceno (figura 16-5) los muestra distribuidos simétricamente arriba y abajo de la línea de no enlace (la energía de un orbital p atómico aislado). Los orbitales todos de enlace y todos de antienlace (π_1 y π_6^*) son los de energía mínima y máxima, respectivamente. Los orbitales de enlace degenerados (π_2 y π_3) tienen mayor energía que π_1, pero todavía son de enlace. El par degenerado π_4^* y π_5^* es de antienlace, pero no con la energía tan alta como la del orbital π_6^* totalmente de antienlace.

La estructura de Kekulé para el benceno muestra tres enlaces pi, que representan seis electrones (tres pares) que intervienen en los enlaces pi. Seis electrones llenan los tres orbitales moleculares de enlace del sistema del benceno. Esta configuración electrónica explica la estabilidad excepcional del benceno. El primer orbital molecular es totalmente de enlace y es particularmen-

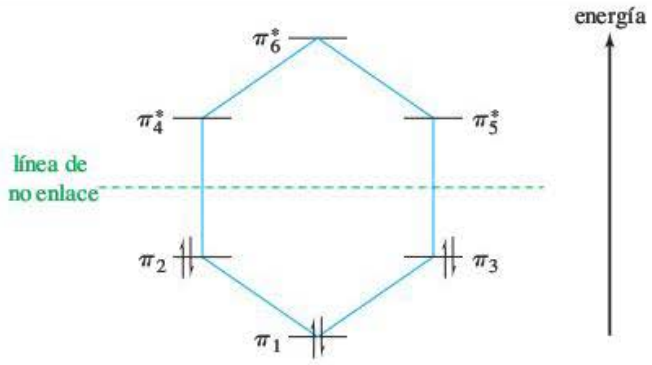
Las personas y los animales no pueden fabricar el núcleo de benceno, el cual es el componente clave de la fenilalanina, un aminoácido esencial. Deben obtener la fenilalanina en su dieta. Sin embargo, las plantas y las bacterias sí pueden sintetizar el anillo aromático, por lo que pueden sintetizar su propia fenilalanina. El glifosato (Roundup®) bloquea la síntesis de fenilalanina en las plantas. Los compuestos que bloquean esas rutas en las bacterias se están desarrollando como antibióticos potenciales.



fenilalanina



glifosato



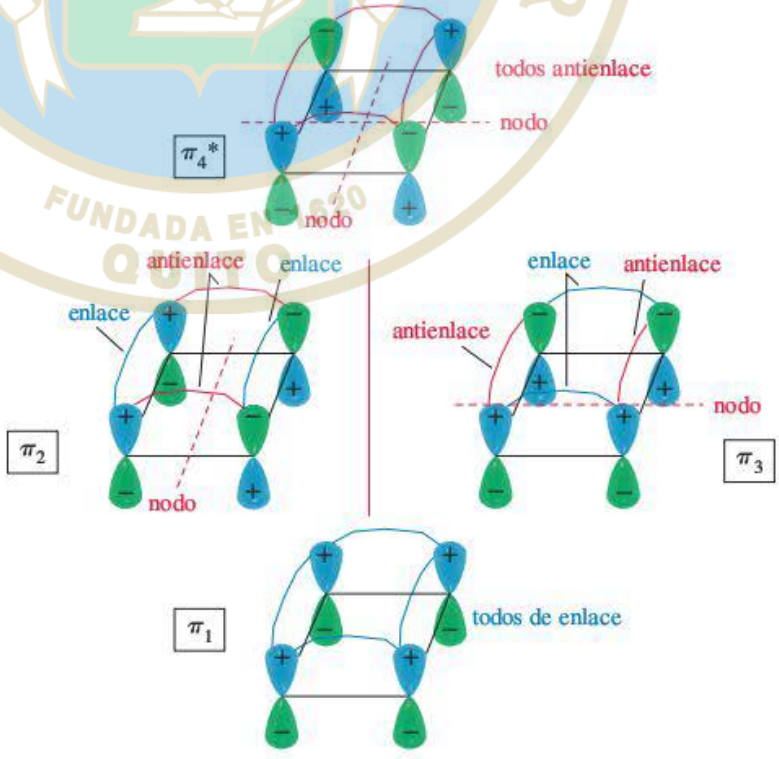
■ **FIGURA 16-5**
Diagrama de energía de los orbitales moleculares del benceno. Los seis electrones π del benceno llenan los tres orbitales de enlace, dejando vacíos los orbitales de antienlace.

te estable. Los orbitales moleculares segundo y tercero (degenerados) todavía son fuertemente de enlace, y esos tres orbitales moleculares de enlace deslocalizan los electrones entre varios núcleos. Esta configuración, con todos los orbitales moleculares de enlace llenos (una "capa cerrada de enlace") es muy favorable desde el punto de vista de la energía.

16-4 Representación del ciclobutadieno con orbitales moleculares

Aunque se pueden dibujar estructuras de resonancia semejantes a la del benceno (figura 16-3) para el ciclobutadieno, las pruebas experimentales indican que esta sustancia es inestable. Se explica su inestabilidad con los orbitales moleculares que muestra la figura 16-6. Cuatro átomos de carbono con hibridación sp^2 forman el anillo de ciclobutadieno, y sus cuatro orbitales p se traslapan y forman cuatro orbitales moleculares. El orbital molecular de energía mínima es π_1, el cual es un orbital molecular totalmente de enlace sin nodos.

Los dos orbitales siguientes, π_2 y π_3, son degenerados (tienen igual energía) y cada uno tiene un plano nodal simétrico. Cada uno de estos orbitales moleculares tiene dos interacciones de enlace y dos de antienlace. El orden neto de enlace es cero, por lo que esos dos orbitales de enlace son de no enlace. El orbital molecular restante, π_4^*, tiene dos planos nodales y es totalmente de antienlace.



■ **FIGURA 16-6**
Orbitales moleculares pi del ciclobutadieno. Hay cuatro orbitales moleculares: el orbital de enlace, con mínima energía; el orbital de antienlace, de máxima energía; y dos orbitales de no enlace, degenerados.

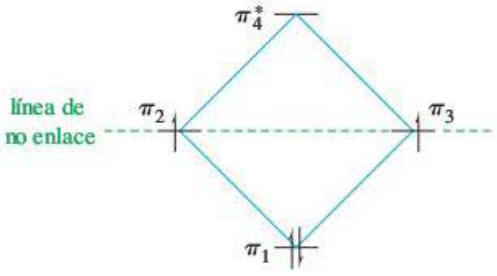
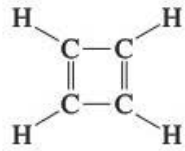


FIGURA 16-7
Diagrama de energía electrónica del ciclobutadieno: se ve que dos electrones no están apareados en orbitales moleculares de no enlace separados.

La figura 16-7 es un diagrama de energía de los cuatro orbitales moleculares del ciclobutadieno. El orbital molecular inferior (π_1) es fuertemente de enlace, y el superior (π_4^*) es de antienlace. Los dos orbitales degenerados de no enlace tienen energía intermedia, y están en la línea de no enlace (energía de un orbital *p* atómico aislado).

La estructura localizada del ciclobutadieno muestra dos enlaces dobles, que implican cuatro electrones pi. Dos electrones llenan π_1, el orbital de más baja energía. Una vez lleno π_1 quedan disponibles dos orbitales con la misma energía para los dos electrones restantes. Si los dos electrones entran al mismo orbital, deben tener espines apareados, y deben compartir la misma región del espacio. Debido a que los electrones se repelen entre sí, se requiere menos energía para que ocupen orbitales degenerados diferentes, con espines no apareados. Este principio es otra aplicación de la regla de Hund (sección 1-2).



La estructura localizada del ciclobutadieno muestra dos enlaces dobles

La configuración electrónica de la figura 16-7 indica que el ciclobutadieno debe ser inestable. Los electrones superiores están en orbitales de no enlace (π_2 y π_3) por lo que son muy reactivos. De acuerdo con la regla de Hund, el compuesto existe como un dirradical (con dos electrones sin aparear) en su estado fundamental. Se espera que este dirradical sea extremadamente reactivo. Es así como la teoría de orbital molecular describe bien la gran diferencia en las estabilidades del benceno y del ciclobutadieno.

La regla del polígono Los patrones de los orbitales moleculares en el benceno (figura 16-5) y en el ciclobutadieno (figura 16-7) son parecidos en sus energías a los de otros anulenos: el orbital molecular de más baja energía, el cual es el único sin nodos; en adelante, los orbitales moleculares se presentan en pares degenerados (de igual energía), hasta que sólo queda un orbital molecular de más alta energía. En el benceno, el diagrama de energía se ve como el hexágono de un anillo de benceno. En el ciclobutadieno, la figura se parece al diamante del anillo de ciclobutadieno.

La **regla del polígono** establece que el diagrama de energía de los orbitales moleculares para un sistema regular cíclico y totalmente conjugado, tiene la misma forma poligonal que la del compuesto, con un vértice (el orbital molecular totalmente de enlace de más baja energía) en la parte inferior. La línea de no enlace pasa horizontalmente por el centro del polígono. La figura 16-8 muestra la forma en que la regla del polígono predice los diagramas de energía de orbitales moleculares para el benceno, el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno. Los electrones pi llenan los orbitales de acuerdo con el principio de aufbau (primero se llenan los orbitales de menor energía) y la regla de Hund.

Consejo *para resolver problemas*

La regla del polígono proporciona una forma rápida de dibujar una configuración electrónica. También proporciona una verificación rápida de los orbitales moleculares que se podrían dibujar, para ver cuáles son de enlace, de antienlace y de no enlace.

PROBLEMA 16-5

¿El diagrama de energía de los orbitales moleculares para el ciclooctatetraeno (figura 16-8) tendrá una configuración especialmente estable o inestable? Explique por qué.

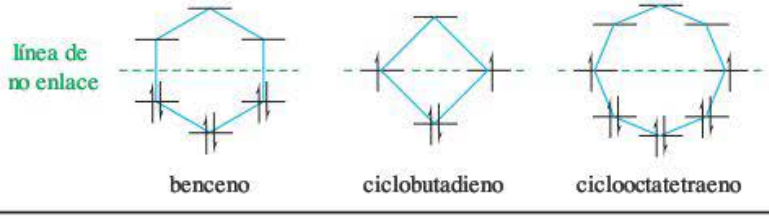


FIGURA 16-8
La regla del polígono indica que los diagramas de energía de orbitales moleculares para estos anulenos se parece a las formas poligonales de ellos.

16-5 Compuestos aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos

Nuestra definición de trabajo para compuestos aromáticos incluye a los compuestos cíclicos que contienen enlaces dobles conjugados con energías de resonancia demasiado grandes. En este momento ya podemos ser más específicos con respecto a las propiedades que se requieren para que un compuesto (o un ion) sea aromático.

Los **compuestos aromáticos** son los que cumplen con los criterios siguientes:

1. La estructura debe ser cíclica y contener cierta cantidad de enlaces pi conjugados.
2. Cada átomo del anillo debe tener un orbital *p* sin hibridar. (Los átomos del anillo suelen presentar una hibridación sp^2, o a veces una hibridación *sp*).
3. Los orbitales *p* atómicos sin hibridar se deben traslapar para formar un anillo continuo de orbitales paralelos. En la mayor parte de los casos, la estructura debe ser plana (o casi plana) para que haya un traslape efectivo.
4. La deslocalización de los electrones pi en el anillo debe *disminuir* la energía electrónica.

Un **compuesto antiaromático** es aquel que cumple con los tres primeros criterios, pero la deslocalización de los electrones pi en el anillo *incrementa* la energía electrónica.

Las estructuras aromáticas son más estables que sus contrapartes de cadena abierta. Por ejemplo, el benceno es más estable que el 1,3,5-hexatrieno.



más estable (aromático) menos estable

El ciclobutadieno cumple con los tres primeros criterios de un traslape continuo de orbitales *p* en el anillo, pero la deslocalización de los electrones pi *aumenta* la energía electrónica. El ciclobutadieno es menos estable que su contraparte de cadena abierta (el 1,3-butadieno) y es antiaromático.



menos estable (antiaromático) más estable

Un compuesto cíclico que no tenga un anillo continuo de orbitales *p* traslapados no puede ser aromático o antiaromático. Se dice que es **no aromático** o alifático. Su energía electrónica es parecida a la de su contraparte de cadena abierta. Por ejemplo, el 1,3-ciclohexadieno tiene la misma estabilidad que el *cis,cis*-2,4-hexadieno.



(no aromático)

16-6 Regla de Hückel

Erich Hückel desarrolló un método simple para determinar cuáles de los anulenos y compuestos relacionados son aromáticos y cuáles son antiaromáticos. Para usar la regla de Hückel debemos estar seguros de que el compuesto que se considera cumpla con los criterios de un sistema aromático o antiaromático.

> Para que un compuesto cíclico sea considerado como aromático o antiaromático, éste debe tener un anillo continuo de orbitales *p* traslapados, y es usual que su conformación sea plana.

Una vez cumplido con esos criterios, se aplica la **regla de Hückel**:

> Regla de Hückel: Si el número de electrones pi en el sistema cíclico es:
> $(4N+2)$, el sistema es aromático.
> $(4N)$, el sistema es antiaromático.
> *N* es un entero, normalmente 0, 1, 2 o 3.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

Los sistemas aromáticos comunes tienen 2, 6 o 10 electrones pi, cuando $N = 0$, 1 o 2.
Los sistemas antiaromáticos deberían tener 4, 8 o 12 electrones pi, cuando $N = 1$, 2 o 3.

El benceno es [6]anuleno, cíclico, con un anillo continuo de orbitales *p* traslapados. Hay seis electrones pi en el benceno (tres enlaces dobles, en la estructura clásica), por lo que es un sistema de $(4N+2)$ en el que $N = 1$. La regla de Hückel indica que el benceno es aromático.

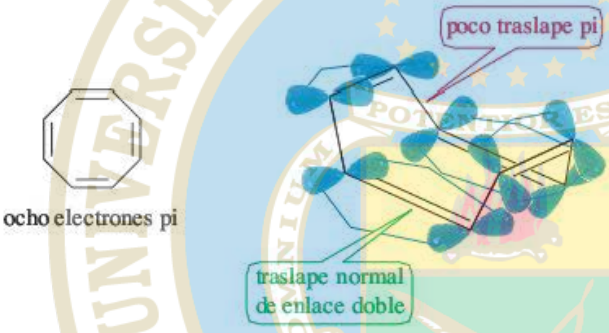
Como el benceno, el ciclobutadieno ([4]anuleno) tiene un anillo continuo de orbitales *p* traslapados. Pero tiene cuatro electrones pi (dos enlaces dobles en la estructura clásica) lo cual es un sistema $(4N)$ con $N = 1$. La regla de Hückel indica que el ciclobutadieno es antiaromático.

El ciclooctatetraeno es [8]anuleno, con ocho electrones pi (cuatro enlaces dobles en la estructura clásica). Es un sistema $(4N)$, con $N = 2$. Si se aplicara la regla de Hückel al ciclooctatetraeno, indicaría antiaromaticidad. Sin embargo, el ciclooctatetraeno es un hidrocarburo estable con punto de ebullición de 153 °C. No muestra la alta actividad asociada a la antiaromaticidad, pero tampoco es aromático. Sus reacciones son típicas de los alquenos.

El ciclooctatetraeno sería antiaromático si se aplicara la regla de Hückel, por lo que la conjugación de sus enlaces dobles es desfavorable energéticamente. Recuerde que la regla de Hückel se aplica a un compuesto *sólo* si hay un anillo continuo de orbitales *p* traslapados, por lo general en un sistema plano. El ciclooctatetraeno es más flexible que el ciclobutadieno y adopta una conformación de "bote" no plana, que evita un buen traslape entre los enlaces pi adyacentes. Simplemente, la regla de Hückel no aplica.

Consejo *para resolver problemas*

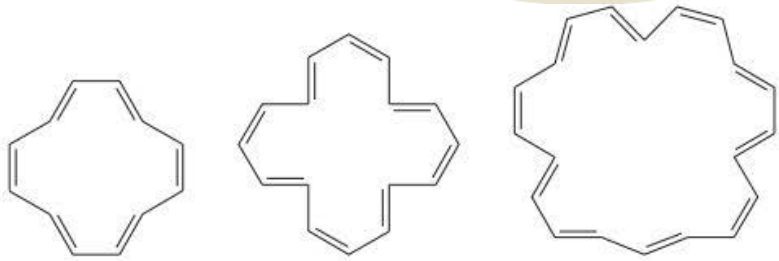
La regla de Hückel se usa con frecuencia para determinar la aromaticidad y la antiaromaticidad. Para que la regla se aplique se requiere un anillo plano y continuo de orbitales *p* traslapados. En caso contrario, el sistema es no aromático.



PROBLEMA 16-6

Haga un modelo de ciclooctatetraeno en la conformación de bote. Dibuje esta conformación y estime el ángulo entre los orbitales *p* de los enlaces pi adyacentes.

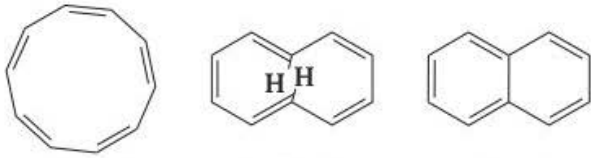
Anulenos de anillo grande Como el ciclooctatetraeno, los anulenos mayores con sistemas $(4N)$ no muestran antiaromaticidad, porque tienen la flexibilidad de adoptar conformaciones no planas. Aun cuando el [12]anuleno, [16]anuleno y [20]anuleno son sistemas $(4N)$ (con $N = 3$, 4 y 5, respectivamente), todos ellos reaccionan como polienos parcialmente conjugados.



[12]anuleno [16]anuleno [20]anuleno

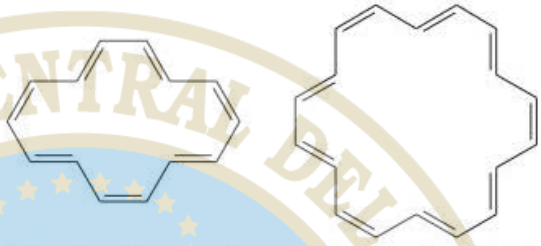
La aromaticidad en los anulenos mayores $(4N+2)$ depende de si la molécula puede adoptar la conformación plana necesaria. En el [10]anuleno todo *cis*, la conformación plana requiere de una gran tensión angular. El isómero de [10]anuleno con dos enlaces dobles *trans* tampoco puede adoptar una conformación plana, porque dos átomos de hidrógeno interfieren entre sí. Ninguno de estos isómeros de [10]anuleno es aromático, aun cuando cada uno tiene $(4N+2)$

electrones pi, con $N = 2$. Si se eliminan los átomos de hidrógeno que interfieren en el isómero parcialmente *trans*, la molécula puede ser plana. Cuando se sustituyen esos átomos con un enlace, resulta el naftaleno, el cual ya es un compuesto aromático.



todo *cis* no aromático | dos *trans* no aromático | naftaleno no aromático

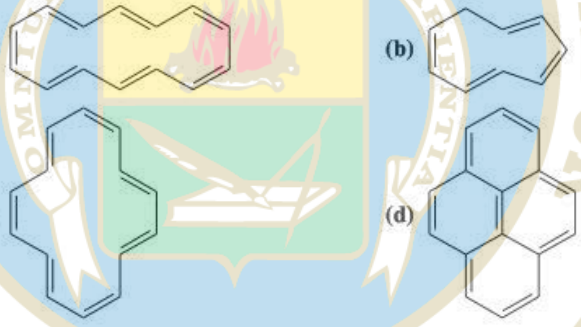
Algunos de los anulenos mayores con $(4N+2)$ electrones pi pueden tener conformaciones planas. Por ejemplo, el [14]anuleno y [18]anuleno siguientes tienen propiedades aromáticas.



[14]anuleno (aromático) [18]anuleno (aromático)

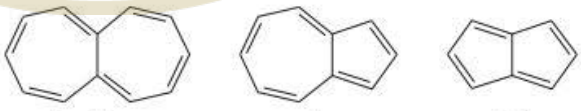
PROBLEMA 16-7

Clasifique cada uno de los siguientes compuestos como aromáticos, antiaromáticos o no aromáticos.



PROBLEMA 16-8

Uno de los compuestos siguientes es mucho más estable que los otros dos. Clasifique a cada uno como aromático, antiaromático o no aromático.



heptaleno azuleno pentaleno

16-7 Deducción de la regla de Hückel con orbitales moleculares

El benceno es aromático porque tiene una capa llena de orbitales con igual energía. Los orbitales degenerados π_2 y π_3 están llenos, y todos los electrones están apareados. En contraste, el ciclobutadieno tiene una capa abierta de electrones. Hay dos orbitales a medio llenar, capaces de donar o aceptar electrones con facilidad. Para deducir la regla de Hückel indicaremos bajo qué condiciones generales hay una capa llena de orbitales.

Recuerde el patrón de los orbitales moleculares en un sistema conjugado cíclico. Hay un orbital molecular totalmente de enlace, el de más baja energía, seguido por pares degenerados de orbitales moleculares de enlace. (No hay necesidad de ocuparse de los orbitales moleculares de antienlace, porque están vacantes en el estado fundamental). El orbital molecular de más baja

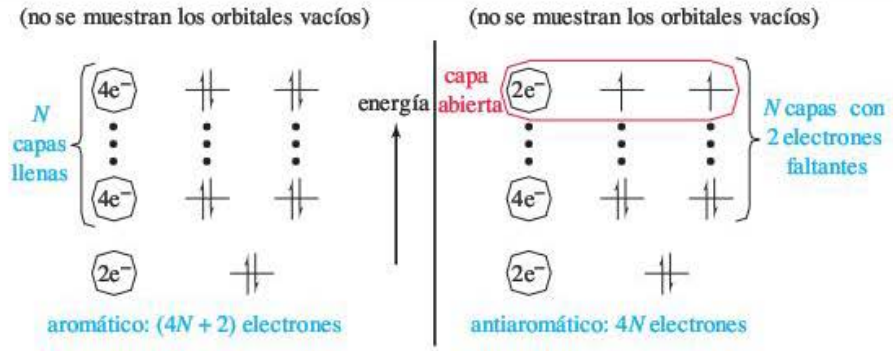


FIGURA 16-9
Patrón de los orbitales moleculares en un sistema cíclico conjugado. En un sistema de este tipo, el orbital molecular de más baja energía, se llena con dos electrones. Cada una de las capas adicionales consiste en dos orbitales moleculares degenerados, con espacio para cuatro electrones. Si una molécula tiene $(4N + 2)$ electrones pi, tendrá una capa llena. Si tiene $(4N)$ electrones, habrá dos electrones no apareados en dos orbitales degenerados.

energía siempre está lleno (dos electrones). Cada capa adicional consiste en dos orbitales moleculares degenerados, que requieren un total de cuatro electrones para llenar una capa. La figura 16-9 muestra este patrón de dos electrones en el orbital de más baja energía, y después cuatro electrones para cada capa adicional.

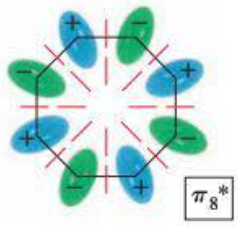
Un compuesto tiene una capa llena de orbitales si tiene dos electrones en el orbital de más baja energía, más $(4N)$ electrones, siendo N el número de pares llenos de orbitales degenerados. La cantidad total de electrones pi en este caso es $(4N+2)$. Si el sistema tiene un total de sólo $(4N)$ electrones, le faltan dos electrones para llenar N pares de orbitales degenerados. Sólo hay dos electrones en el n-ésimo par de orbitales degenerados, que equivale a una capa medio llena, y la regla de Hund indica que estos electrones estarán no apareados (un dirradical).

PROBLEMA 16-9

(a) Use la regla del polígono para dibujar un diagrama de energía (como en las figuras 16-5 y 16-7) para los orbitales moleculares de un sistema plano del ciclooctatetraenilo.

(b) Llene los ocho electrones pi del ciclooctatetraeno. ¿Esta configuración es aromática o antiaromática? ¿Podría ser aromático el sistema del ciclooctatetraeno si ganara o perdiera electrones?

***(c)** Dibuje representaciones gráficas (como las figuras 16-4 y 16-6) para los tres orbitales moleculares de enlace y los dos orbitales moleculares de no enlace del ciclooctatetraeno. Los orbitales moleculares de antienlace son difíciles de dibujar, excepto en el caso del orbital molecular totalmente de antienlace.

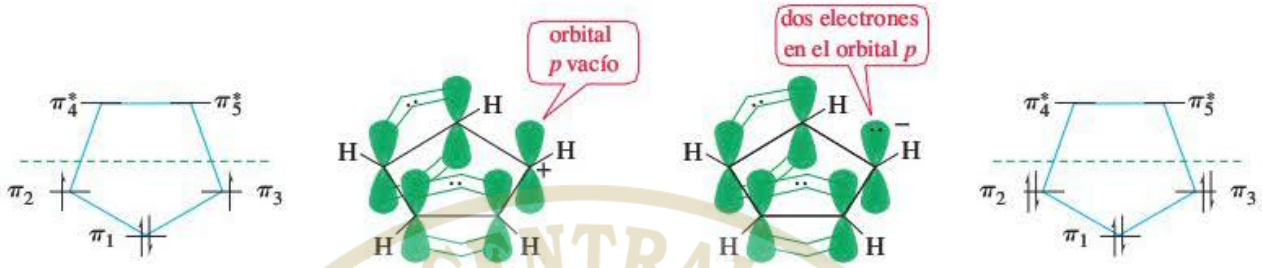


16-8 Iones aromáticos

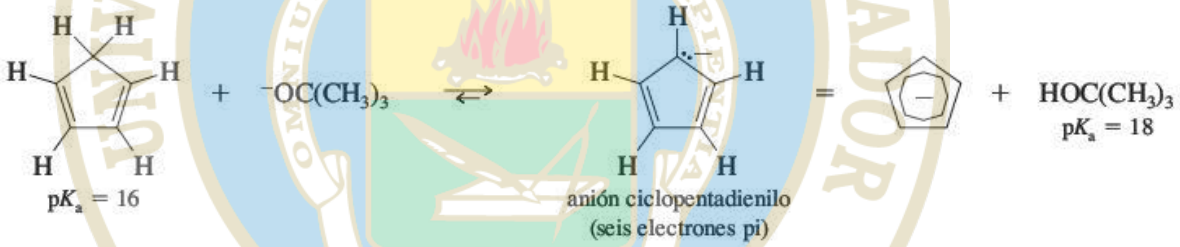
Hasta ahora hemos descrito la aromaticidad usando a los anulenos como ejemplos. Los anulenos son moléculas sin carga que tienen cantidades pares de átomos de carbono, con enlaces sencillos y dobles alternados. La regla de Hückel también se aplica a los sistemas que tienen cantidades impares de átomos de carbono y que tienen cargas positiva o negativa. A continuación examinaremos algunos iones aromáticos comunes, y sus contrapartes antiaromáticas.

16-8A Los iones ciclopentadienilo

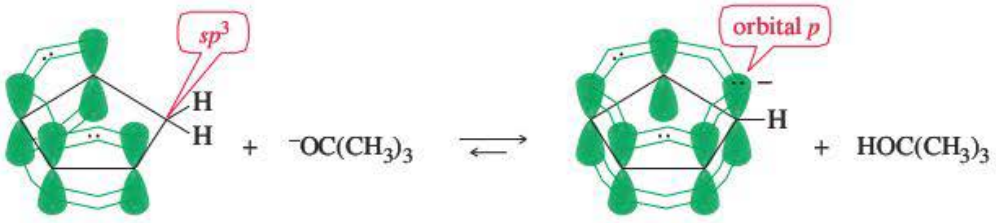
Podemos dibujar un anillo de cinco miembros, con átomos de carbono con hibridación sp^2, y con todos los orbitales p atómicos sin hibridarse y alineados para formar un anillo continuo. Con cinco electrones pi, este sistema sería neutro, pero sería un radical porque los electrones no se pueden aparear si están en un número impar. Con cuatro electrones pi (un catión), la regla de Hückel indica que este sistema es antiaromático. Con seis electrones pi (un anión), esa regla indica que hay aromaticidad.



Como el anión ciclopentadienilo (seis electrones pi) es aromático, es muy estable en comparación con otros carbaniones. Se puede formar quitando un protón del ciclopentadieno, que es excepcionalmente ácido para un alqueno. El ciclopentadieno tiene un $pK_a = 16$, en comparación con un $pK_a = 46$ para el ciclohexeno. De hecho, el ciclopentadieno es casi tan ácido como el agua, y más ácido que muchos alcoholes. Se ioniza completamente por el *ter*-butóxido de potasio:



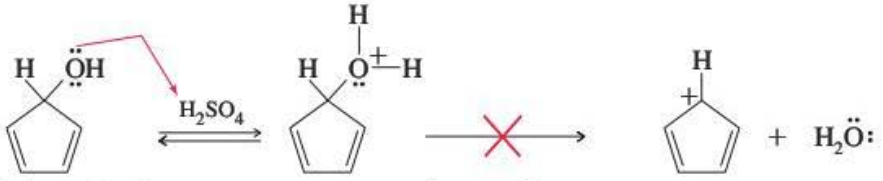
El ciclopentadieno es excepcionalmente ácido, porque la pérdida de un protón convierte al dieno no aromático en el anión ciclopentadienilo, aromático. El ciclopentadieno contiene un átomo de carbono con hibridación sp^3 ($—CH_2—$) que no tiene un orbital p sin hibridarse, por lo que no puede haber un anillo continuo de orbitales p. Al desprotonar el grupo $—CH_2—$ queda un orbital ocupado por un par de electrones. Este orbital se puede volver a hibridar para formar un orbital p, completando un anillo de orbitales p que contiene seis electrones pi: los dos electrones en el carbono desprotonado más los cuatro electrones en los enlaces dobles originales.





Cuando se dice que el anión ciclopentadienilo es aromático, no necesariamente implica que sea tan estable como el benceno. Como carbanión, el anión ciclopentadienilo reacciona con facilidad con los electrófilos. Sin embargo, como este ion es aromático, es más estable que su ion correspondiente de cadena abierta.

La regla de Hückel predice que el catión ciclopentadienilo, con cuatro electrones pi, es antiaromático. En concordancia con lo anterior, el catión ciclopentadienilo no se forma con facilidad. El 2,4-ciclopentadienol protonado no pierde agua (para formar el catión ciclopentadienilo), aun en ácido sulfúrico concentrado. El catión antiaromático es simplemente demasiado inestable.

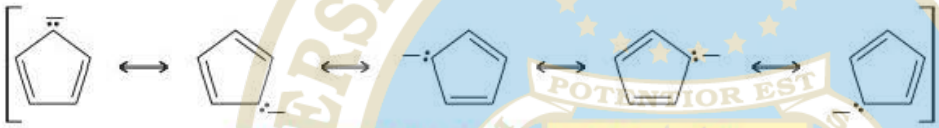


2,4-ciclopentadienol (no ocurre) no se forma (cuatro electrones pi)

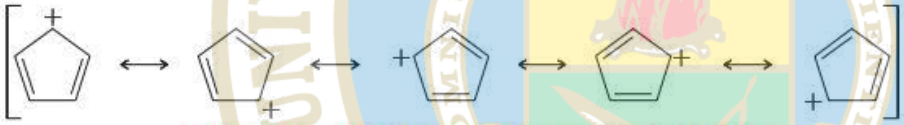
Si se aplica un método sencillo de resonancia, cabría esperar, erróneamente, que los dos iones ciclopentadienilo fueran demasiado estables. A continuación se muestran las estructuras de resonancia que distribuyen la carga negativa del anión y la carga positiva del catión entre los cinco átomos de carbono del anillo. Con sistemas cíclicos conjugados como estos, el método de la resonancia es un mal indicador de la estabilidad. La regla de Hückel, que se basa en la teoría de los orbitales moleculares, es un modelo mucho mejor para predecir la estabilidad de estos sistemas aromáticos y antiaromáticos.



menos estable (antiaromático) más estable



anión ciclopentadienilo: seis electrones pi, aromático



catión ciclopentadienilo: cuatro electrones pi, antiaromático

El modelo de resonancia produce una idea errónea de la estabilidad.

PROBLEMA 16-10

(a) Dibuje los orbitales moleculares para el caso del ciclopropenilo.



(Debido a que hay tres orbitales *p*, debe haber tres orbitales moleculares: un orbital molecular totalmente de enlace y un par degenerado de orbitales moleculares).

(b) Dibuje un diagrama de energía para los orbitales moleculares del ciclopropenilo (la regla del polígono es de mucha ayuda). Marque cada orbital molecular como de enlace, de no enlace o de antienlace, y agregue la línea de no enlace. Observe que pasa por el promedio aproximado de los orbitales moleculares.

(c) Agregue electrones a su diagrama de energía para mostrar la configuración del catión ciclopropenilo y el anión ciclopropenilo. ¿Cuál es aromático y cuál es antiaromático?

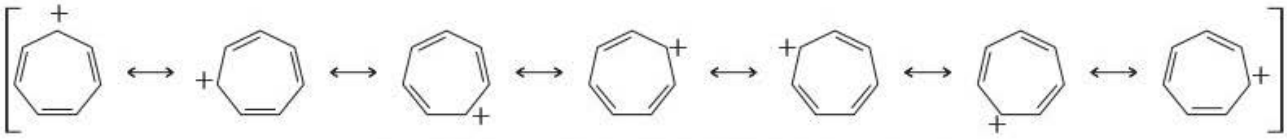
PROBLEMA 16-11*

Repita el problema 16-10 para los iones ciclopentadienilo. Dibuje un orbital molecular totalmente de enlace, a continuación un par de orbitales moleculares degenerados y, por último, un par de orbitales moleculares degenerados. Dibuje el diagrama de energía, coloque los electrones y confirme las configuraciones electrónicas del catión y anión ciclopentadienilo.

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

16-8B Los iones cicloheptatrienilo

Como el anillo de cinco miembros, podemos imaginar un anillo plano de siete miembros, con siete orbitales *p* atómicos alineados. El catión tiene seis electrones pi y el anión ocho. También aquí se pueden dibujar formas de resonancia que parecen mostrar la carga positiva del catión o la carga negativa del anión, deslocalizadas entre los siete átomos del anillo. Sin embargo, ahora sabemos que el sistema de seis electrones es aromático, y el de ocho electrones es antiaromático (si permanece plano).



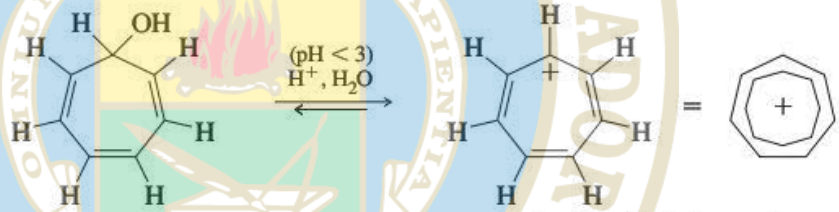
catión cicloheptatrienilo (ion tropilio): seis electrones pi, aromático



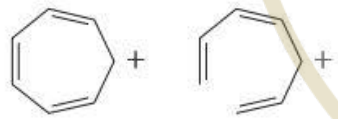
anión cicloheptatrienilo: ocho electrones pi, antiaromático (si es plano)

El modelo de resonancia muestra una idea engañosa de estabilidad.

El catión cicloheptatrienilo se forma con facilidad, tratando el alcohol correspondiente con ácido sulfúrico acuoso (0.01 molar). Éste es el primer ejemplo de un hidrocarburo catión, que es estable en disolución acuosa.



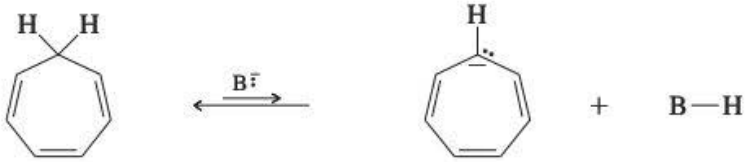
ion tropilio, seis electrones pi



más estable (aromático) menos estable

El catión cicloheptatrienilo se llama **ion tropilio**. Este ion aromático es mucho menos reactivo que la mayoría de los carbocationes. Se pueden aislar algunas sales de tropilio, y guardarse durante meses sin que se descompongan. Sin embargo, el ion tropilio no necesariamente es tan estable como el benceno. Su aromaticidad tan sólo implica que el ion cíclico es más estable que el ion correspondiente de cadena abierta.

Aunque el ion tropilio se forma con facilidad, el anión correspondiente es difícil de formar, porque es antiaromático. El cicloheptatrieno ($pK_a = 39$) es apenas más ácido que el propeno ($pK_a = 43$), y el anión es muy reactivo. Este hecho concuerda con la predicción de la regla de Hückel de que el anión cicloheptatrienilo es antiaromático si es plano.

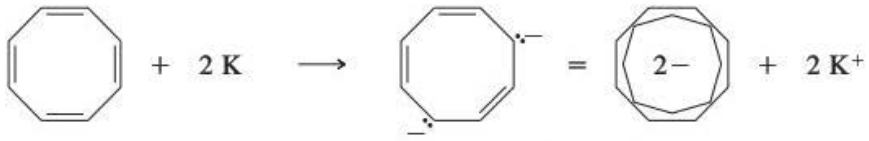


cicloheptatrieno
$pK_a = 39$

anión cicloheptatrienilo
ocho electrones pi

16-8C El dianión ciclooctatetraeno

Ya se indicó que la estabilización aromática produce aniones hidrocarburo muy estables, como el anión ciclopentadienilo. Los dianiones de hidrocarburos son raros y, en general, son mucho más difíciles de formar. Sin embargo, el ciclooctatetraeno reacciona con potasio metálico y forma un anión aromático.

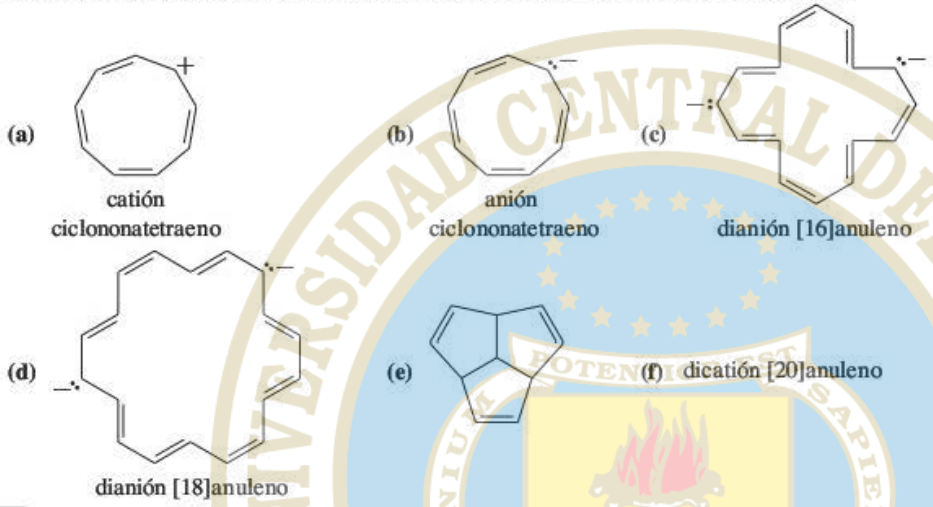


diez electrones pi

El dianión ciclooctatetraeno tiene una estructura plana, octagonal y regular, con longitudes de enlace C—C de 1.40 Å, cercana a las longitudes de enlace de 1.397 Å del benceno. El ciclooctatetraeno mismo tiene ocho electrones pi, por lo que el dianión tiene diez: $(4N+2)$, con $N = 2$. El dianión ciclooctatetraeno se prepara con facilidad porque es aromático.

PROBLEMA 16-12

Explique por qué cada compuesto o ion debería ser aromático, antiaromático o no aromático:



catión ciclononatetraeno

anión ciclononatetraeno

dianión [16]anuleno

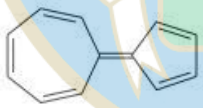
dianión [18]anuleno

Consejo *para resolver problemas*

Use la regla de Hückel (y los criterios para aplicarla) y no la resonancia, para determinar cuáles anulenos e iones son aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos.

PROBLEMA 16-13

El hidrocarburo siguiente tiene un momento dipolar excepcionalmente grande. Explique cómo se produce un momento dipolar grande.



PROBLEMA 16-14

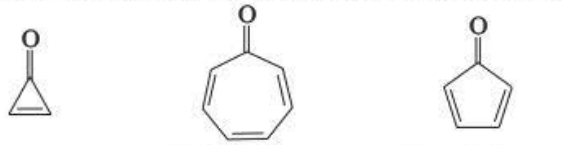
Cuando se trata 3-clorociclopropeno con $AgBF_4$, precipita AgCl. Este producto orgánico se puede obtener en forma de material cristalino, soluble en disolventes polares como el nitrometano, pero insoluble en hexano. Cuando el material cristalino se disuelve en nitrometano que contiene KCl, se regenera el 3-clorociclopropeno original. Determine la estructura del material cristalino y escriba ecuaciones de su formación y su reacción con ion cloruro.

PROBLEMA 16-15

La polarización de un grupo carbonilo se puede representar con un par de estructuras de resonancia:



La ciclopropenona y la cicloheptatrienona son más estables que lo previsto. Sin embargo, la ciclopentadienona es relativamente inestable y sufre rápidamente una dimerización de Diels-Alder. Explique por qué.



ciclopropenona cicloheptatrienona ciclopentadienona

16-8D Resumen de los anulenos y sus iones

La lista siguiente resume las aplicaciones de la regla de Hückel a diversos sistemas cíclicos pi. Esos sistemas se clasifican de acuerdo con la cantidad de electrones pi: los sistemas con 2, 6 y 10 electrones pi son aromáticos, mientras que los que tienen 4 y 8 electrones pi son antiaromáticos si son planos.

Sistemas con dos electrones pi (aromáticos)



catión ciclopropenilo (ion ciclopropenio)

Sistemas con cuatro electrones pi (antiaromáticos)



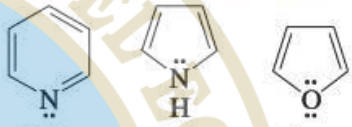
ciclobutadieno — anión ciclopropenilo — catión ciclopentadienilo

Sistemas con seis electrones pi (aromáticos)



benceno — anión ciclopentadienilo (ion ciclopentadienuro) — catión cicloheptatrienilo (catión tropilio)

Sistemas heterocíclicos 6π (aromáticos)



piridina — pirrol — furano

Sistemas con ocho electrones pi (antiaromáticos si son planos)



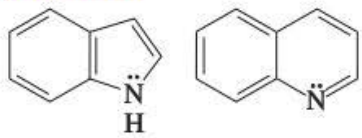
ciclooctatetraeno (no plano) — anión cicloheptatrienilo — catión ciclononatetraenilo — pentaleno

Sistemas con diez electrones pi (aromáticos)



naftaleno — azuleno — anión ciclononatetraenilo — dianión ciclooctatetraenilo

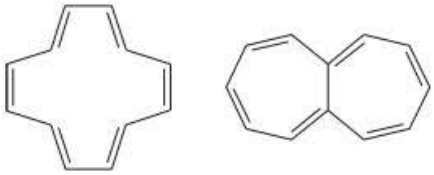
Sistemas heterocíclicos 10π (aromáticos)



indol — quinolina

(El naftaleno también se puede considerar como dos bencenos fusionados).

Sistemas con doce electrones pi (antiaromáticos si son planos)



[12]anuleno (no plano) — heptaleno

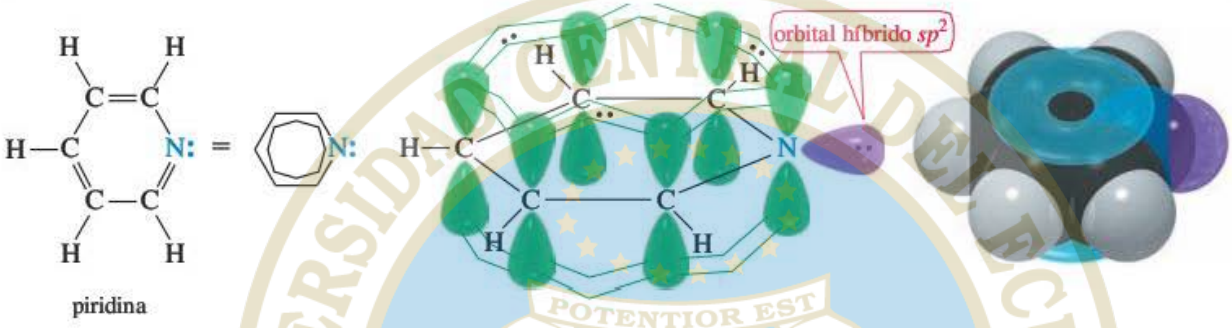
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR OMNIUM STUDIORUM SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

16-9 Compuestos aromáticos heterocíclicos

Los criterios de la regla de Hückel requieren un anillo de átomos, todos con orbitales *p* atómicos sin hibridar, que se traslapen en un anillo continuo. Para describir la aromaticidad sólo se han examinado compuestos formados por átomos de carbono con hibridación sp^2. Los **compuestos heterocíclicos**, con anillos que contienen átomos con hibridación sp^2 de otros elementos, también pueden ser aromáticos. Los heteroátomos más comunes en los compuestos aromáticos heterocíclicos son los de nitrógeno, oxígeno y azufre.

16-9A Piridina

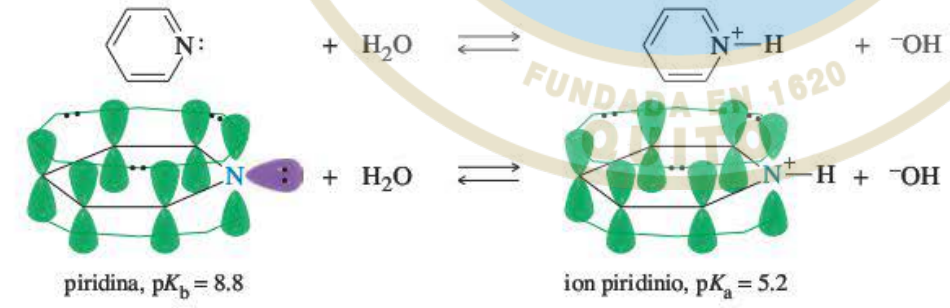
La piridina es el análogo nitrogenado aromático del benceno. Tiene un anillo heterocíclico con seis electrones pi. La piridina tiene un átomo de nitrógeno, en lugar de uno de las seis unidades C—H del benceno, y el par de electrones no enlazados en el nitrógeno sustituye al enlace del benceno con un átomo de hidrógeno. Esos electrones no enlazados están en un orbital con hibridación sp^2 en el plano del anillo (figura 16-10). Son perpendiculares al sistema pi, y no se traslapan con él.



piridina

FIGURA 16-10
Estructura de enlaces pi de la piridina. La piridina tiene seis electrones deslocalizados en su sistema pi cíclico. Los dos electrones no enlazados en el nitrógeno están en un orbital sp^2, y no interaccionan con los electrones pi del anillo.

La piridina tiene todas las características de los compuestos aromáticos. Tiene una energía de resonancia de 113 kJ/mol (27 kcal/mol) y con frecuencia sufre sustitución, y no adición. Como tiene un par de electrones no enlazados disponible, es básica (figura 16-11). En disolución ácida la piridina se protona y forma el ion piridinio. Este ion sigue siendo aromático, porque el protón adicional no tiene efecto sobre los electrones del sexteto aromático: tan sólo se une al par de electrones no enlazados de la piridina.

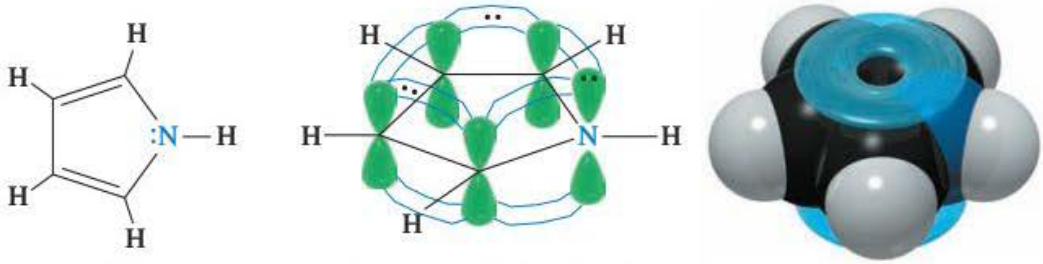


piridina, $pK_b = 8.8$ ion piridinio, $pK_a = 5.2$

FIGURA 16-11
La piridina es básica, y tiene electrones no enlazados disponibles para sustraer un protón. La piridina protonada (ion piridinio) sigue siendo aromática.

16-9B Pirrol

El pirrol es un heterociclo aromático de cinco miembros, con un átomo de nitrógeno y dos enlaces dobles (figura 16-12). Aunque podría parecer que el pirrol sólo tiene cuatro electrones pi, el átomo de nitrógeno tiene un par de electrones no enlazados. El átomo de nitrógeno del pirrol presenta una hibridación sp^2, y su orbital *p* atómico, si hibridar se traslapa con los orbitales *p* de los átomos de carbono, para formar un anillo continuo. El par de electrones no enlazados del nitrógeno ocupa el orbital *p* y (a diferencia del par de electrones no enlazados de la piridina) esos electrones forman parte del sistema continuo de enlaces pi. Estos dos electrones, junto con los cuatro electrones pi de los dos enlaces dobles, completan un sexteto aromático. El pirrol tiene una energía de resonancia de 92 kJ/mol (22 kcal/mol).



pirrol

estructura de orbitales del pirrol
(seis electrones pi, aromático)

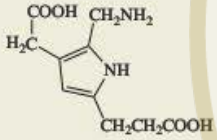
FIGURA 16-12
La estructura continua de enlaces pi del pirrol. El átomo de nitrógeno del pirrol presenta una hibridación sp^2, con un par de electrones no enlazados en el orbital p. Este orbital p se traslapa con los orbitales p de los átomos de carbono para formar un anillo continuo. Si se cuentan los cuatro electrones de los enlaces dobles, y los dos electrones en el orbital p del nitrógeno, hay seis electrones pi.

PROBLEMA 16-16

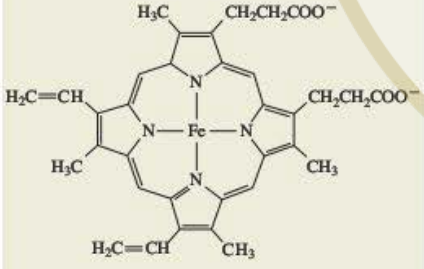
(a) Explique por qué el pirrol es isoelectrónico con el anión ciclopentadienilo.
(b) En forma específica, ¿cuál es la diferencia entre el anión ciclopentadienilo y el pirrol?
(c) Dibuje las formas de resonancia que muestren la distribución de electrones en la estructura del pirrol.

El pirrol ($pK_b = 13.6$) es una base mucho más débil que la piridina ($pK_b = 8.8$). Esta diferencia se debe a la estructura del pirrol protonado (figura 16-13). Para formar un enlace con un protón se requiere usar uno de los pares de electrones en el sexteto aromático. En el pirrol protonado, el átomo de nitrógeno está unido a cuatro átomos diferentes (dos de carbono y dos de hidrógeno), y requiere tener una hibridación sp^3, sin dejar un orbital p atómico sin hibridar. El pirrol protonado es no aromático. De hecho, un ácido lo suficientemente fuerte en realidad protona al pirrol en la posición 2, en uno de los átomos de carbono del anillo, y no en el nitrógeno.

El porfobilinógeno, un pirrol sustituido, es la unidad de construcción del grupo hemo, que tiene muchas funciones fisiológicas, como el transporte y almacenamiento de oxígeno.



porfobilinógeno



hemo, que se encuentra en la hemoglobina y mioglobina

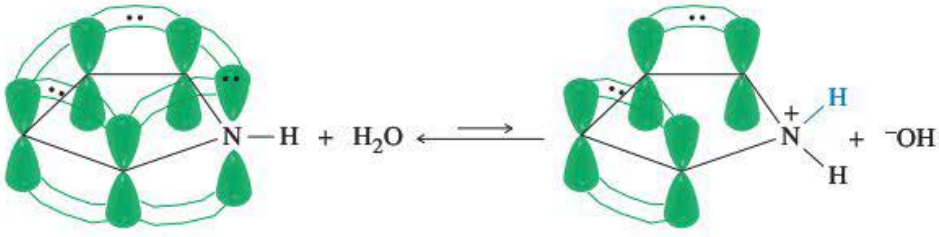
16-9C Pirimidina e imidazol

La *pirimidina* es un anillo heterocíclico de seis miembros, con dos átomos de nitrógeno situados en las posiciones 1,3. Ambos átomos de nitrógeno son como el de la piridina. Cada uno tiene su par de electrones no enlazados en el orbital con hibridación sp^2, en el plano del anillo aromático.



pirrol, $pK_b = 13.6$
(base débil)

pirrol protonado en *N*, $pK_a = 0.4$
(ácido fuerte)



pirrol
(aromático)

pirrol protonado en *N*
(no aromático)

FIGURA 16-13
El pirrol es una base muy débil. Su átomo de nitrógeno debe presentar la hibridación sp^3 para sustraer un protón. Eso elimina al orbital p atómico sin hibridarse, necesario para la aromaticidad.

Esos pares de electrones no enlazados no son necesarios para el sexteto aromático, y son básicos, como el par de electrones no enlazados de la piridina.



pirimidina imidazol purina

El *imidazol* es un heterociclo aromático de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno. El par de electrones no enlazados de uno de los átomos de nitrógeno, el que no está unido con un hidrógeno, está en un orbital sp^2 que no interviene en el sistema aromático; este par de electrones no enlazados es básico. El otro nitrógeno usa su tercer orbital sp^2 para unirse con el hidrógeno, y su par de electrones no enlazados es parte del sexteto aromático. Como el átomo de nitrógeno del pirrol, este nitrógeno N—H del imidazol no es muy básico. Una vez que se protona el imidazol, los dos nitrógenos se vuelven químicamente equivalentes. Cualquiera de los nitrógenos puede perder un protón y regresar a formar la molécula de imidazol.



imidazol imidazol protonado imidazol

La *purina* tiene un anillo de imidazol fusionado a un anillo de pirimidina. La purina tiene tres átomos de nitrógeno básicos, y uno es semejante al del pirrol.

Los derivados de pirimidina y purina son parte del ADN y ARN para especificar el código genético. Los derivados de imidazol aumentan la actividad catalítica de las enzimas. En los capítulos 23 y 24 describiremos con detalle estos importantes derivados heterocíclicos.

Consejo *para resolver problemas*

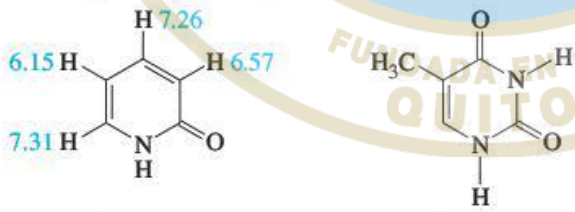
Practique marcando los átomos de nitrógeno básicos y no básicos. La mayor parte de los nitrógenos no básicos (como el del pirrol) tienen tres enlaces sencillos y un par de electrones no enlazados en un orbital *p*. La mayor parte de los nitrógenos básicos (como el de la piridina) tienen un enlace doble en el anillo y su par de electrones no enlazados en un orbital con hibridación sp^2.

PROBLEMA 16-17

Indique cuáles de los átomos de nitrógeno de la purina son básicos y cuál no es básico. Para el nitrógeno no básico, explique por qué sus electrones no enlazados no están fácilmente disponibles para protonarse.

PROBLEMA 16-18

El espectro de RMN de la 2-piridona da los desplazamientos químicos que se indican.

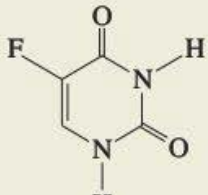


2-piridona

timina

(a) ¿Es aromática la 2-piridona?
(b) Con formas de resonancia, explique su respuesta en el inciso (a). También explique por qué los protones en δ 7.31 y 7.26 están más desprotegidos que los otros dos (δ 6.15 y 6.57).
(c) La timina es una de las bases heterocíclicas contenidas en el ADN. ¿Espera que la timina sea aromática? Explique por qué.
(d) La estructura del 5-fluorouracilo se muestra en el cuadro del lado derecho de esta página. ¿El 5-fluorouracilo es aromático? Explique por qué.

Al bloquear la síntesis del ADN suelen morir más células cancerosas que células saludables, porque las primeras se dividen rápidamente, lo que requiere una síntesis rápida de ADN. Varios análogos de purina y pirimidina se usan como medicamentos contra el cáncer. Por ejemplo, el 5-fluorouracilo bloquea la enzima que produce timidina, una base clave en el ADN, y mata muchas células cancerosas, aunque también algunas células saludables.



5-fluorouracilo

16-9D Furano y tiofeno

Como el pirrol, el furano es un heterociclo aromático de cinco miembros, pero en el furano el heteroátomo es oxígeno y no nitrógeno. La estructura clásica del furano (figura 16-14) muestra que el átomo de oxígeno tiene dos pares de electrones no enlazados. El átomo de oxígeno pre-

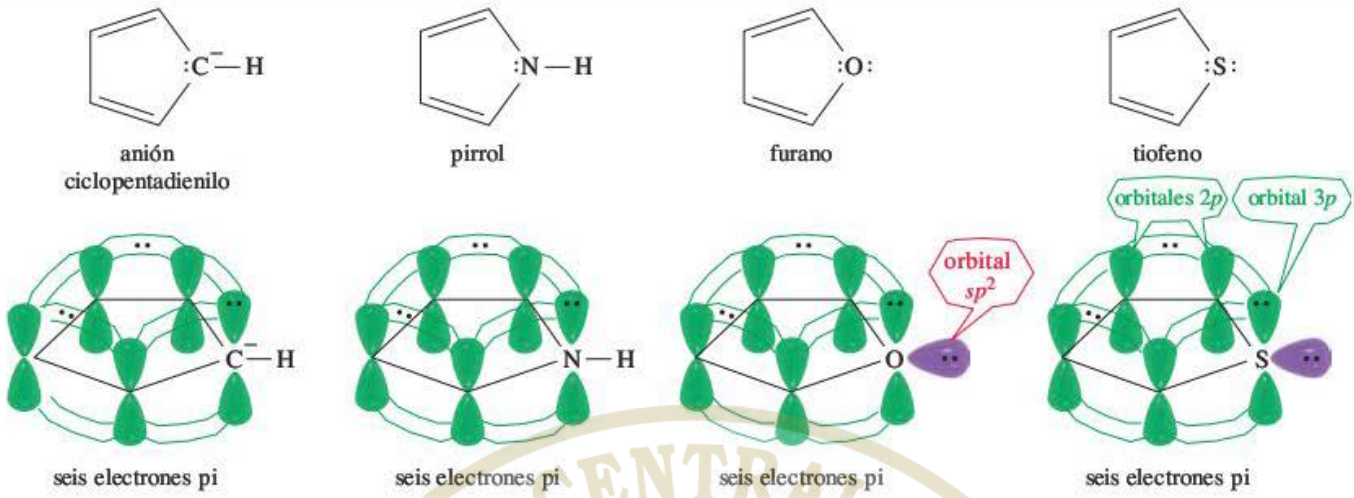


FIGURA 16-14
El pirrol, el furano y el tiofeno son isoelectrónicos con el anión ciclopentadienilo. En el furano y el tiofeno, el enlace N—H se sustituye por un par de electrones no enlazados en el orbital híbrido sp^2.

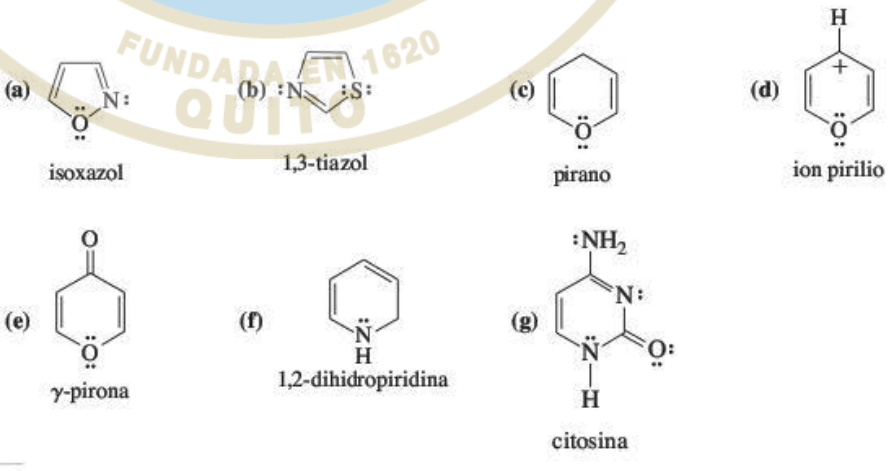
El carbón mineral contiene tiofeno y otros compuestos sulfurados, orgánicos e inorgánicos. Al quemar el carbón se libera SO_2 al aire, que contribuye a la lluvia ácida. Hay microorganismos que han evolucionado para usar al tiofeno y otros compuestos de azufre como alimento. Esos microorganismos prometen ser de utilidad en la desulfuración, para producir un material de combustión más limpio.

senta una hibridación sp^2, y uno de los pares de electrones no enlazados ocupa un orbital híbrido sp^2. El otro par de electrones no enlazados ocupa el orbital p sin hibridar, combinándose con los cuatro electrones en los enlaces dobles para formar un sexteto aromático. El furano tiene una energía de resonancia de 67 kJ/mol (16 kcal/mol).

El *tiofeno* se parece al furano, y tiene un átomo de azufre en lugar del oxígeno del furano. Las uniones en el tiofeno son parecidas a las del furano, pero el átomo de azufre usa un orbital 3p atómico el cual no se ha hibridado, para traslaparse con los orbitales 2p de los átomos de carbono. La energía de resonancia del tiofeno es 121 kJ/mol (29 kcal/mol).

PROBLEMA 16-19

Explique por qué cada compuesto es aromático, antiaromático o no aromático.



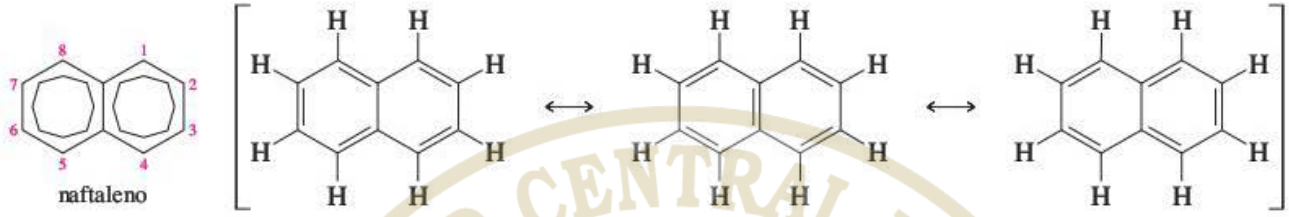
PROBLEMA 16-20

El borazol, $B_3N_3H_6$ es un compuesto cíclico con una estabilidad excepcional. Proponga una estructura para el borazol, y explique por qué es aromático.

16-10 Hidrocarburos aromáticos polinucleares

Los **hidrocarburos aromáticos polinucleares** (con frecuencia se representan por PAH o PNA, por sus siglas en inglés) están formados por dos o más anillos de benceno fusionados. Los **anillos fusionados** comparten dos átomos de carbono y el enlace entre ellos.

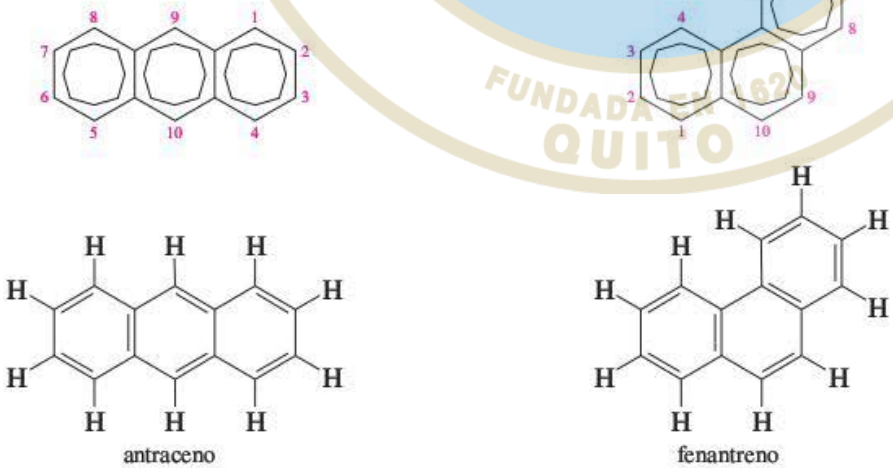
Naftaleno El naftaleno ($C_{10}H_8$) es el compuesto aromático fusionado más simple, formado por dos anillos de benceno fusionados. Se representará al naftaleno mediante una de las tres estructuras de resonancia de Kekulé, o con la notación de círculos para los anillos aromáticos.



naftaleno

Los dos anillos aromáticos del naftaleno contienen un total de 10 electrones pi. Dos anillos aromáticos aislados deberían contener 6 electrones pi cada uno, haciendo un total de 12. Hay una pequeña cantidad menor de densidad electrónica que le da al naftaleno menos del doble de la energía de resonancia: 252kJ/mol (60 kcal/mol), o 126 kJ (30 kcal) por anillo aromático, en comparación con la energía de resonancia del benceno, que es 151 kJ/mol (36 kCal/mol).

Antraceno y fenantreno A medida que aumenta la cantidad de anillos aromáticos fusionados, la energía de resonancia por anillo continúa decreciendo, y los compuestos se hacen más reactivos. El antraceno, tricíclico, tiene una energía de resonancia de 351 kJ/mol (84 kcal/mol), o 117 kJ (28 kcal) por anillo aromático. El fenantreno tiene una energía de resonancia un poco mayor, de 381 kJ/mol (91 kcal/mol), o sea unos 127 kJ (30 kcal) por anillo aromático. Cada uno de esos compuestos tiene sólo 14 electrones pi en sus tres anillos aromáticos, en comparación con los 18 electrones en tres anillos de benceno separados.

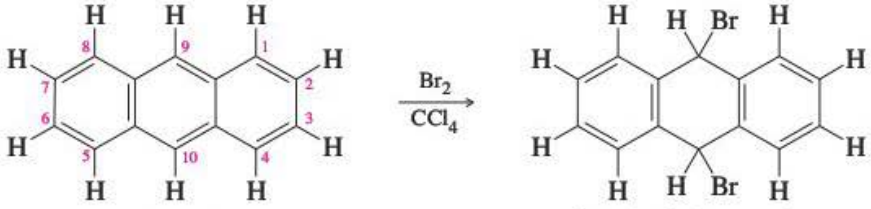


antraceno fenantreno

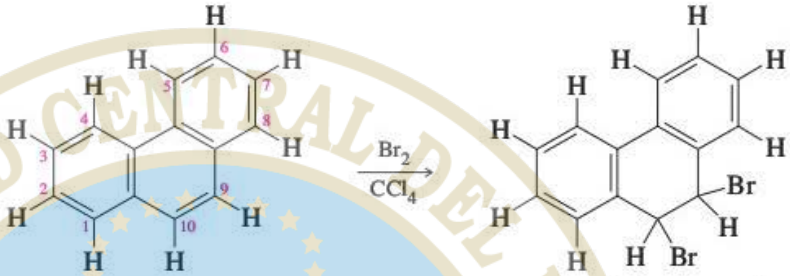
(Sólo se muestra una estructura de Kekulé para cada compuesto).

Como estos compuestos no están tan fuertemente estabilizados como el benceno, el antraceno y el fenantreno pueden experimentar las reacciones de adición que son más características de sus parientes polienos no aromáticos. El antraceno presenta la adición-1,4 en las posiciones 9 y 10, para formar un producto con dos anillos de benceno aislados totalmente aromáticos.

De igual modo, el fenantreno experimenta una adición-1,2 en las posiciones 9 y 10 para formar un producto con dos anillos totalmente aromáticos. (Como es menos probable que sean sustituidos, los átomos de carbono en cabeza de puente de los anillos aromáticos fusionados con frecuencia se dejan sin numerar).



antraceno (mezcla de *cis* y *trans*)



fenantreno (mezcla de *cis* y *trans*)

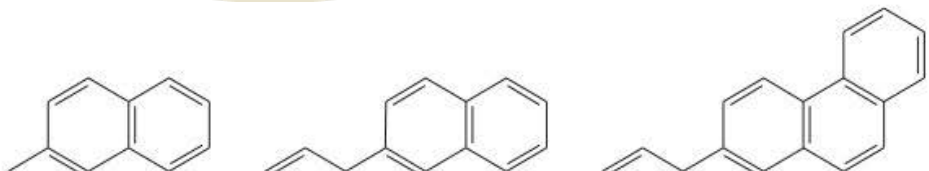


La materia negra en el escape del motor diesel consiste en pequeñas partículas, ricas en hidrocarburos aromáticos polinucleares.

PROBLEMA 16-21

(a) Dibuje todas las estructuras de Kekulé del antraceno y el fenantreno.
(b) Proponga mecanismos para las dos reacciones de adición que se muestran arriba.
(c) En el capítulo 8, la mayor parte de las adiciones de bromo a enlaces dobles dieron productos con la estereoquímica totalmente *anti*. Explique por qué la adición del bromo al fenantreno produce una estereoquímica con una mezcla sin y anti.
(d) Cuando el producto del inciso (c) se calienta, se desprende HBr y se forma el 9-bromofenantreno. Proponga un mecanismo para esta dehidrohalogenación.

Hidrocarburos aromáticos polinucleares más grandes Hay un gran interés en los hidrocarburos aromáticos polinucleares más grandes, porque se forman en la mayor parte de los procesos de combustión, y muchos de ellos son cancerígenos (capaces de producir cáncer). Por ejemplo, los tres compuestos siguientes existen en el humo del tabaco. Esos compuestos son tan peligrosos que los laboratorios deben contar con instalaciones de contención especiales para trabajar con ellos y, sin embargo, los fumadores exponen sus tejidos pulmonares a ellos cada vez que fuman un cigarro.

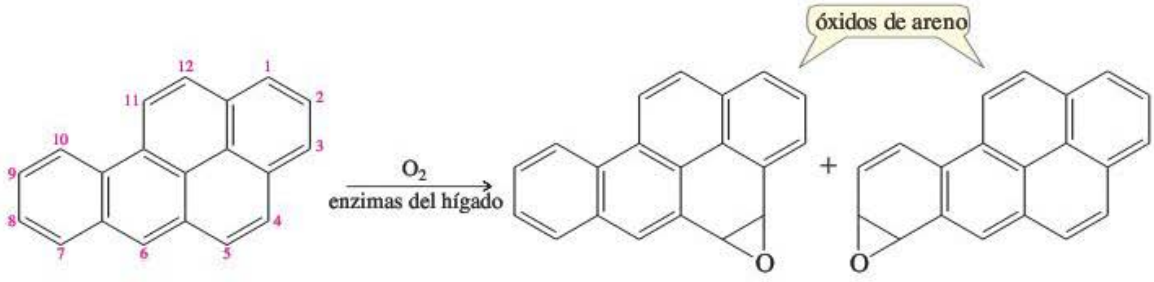


pireno benzo[*a*]pireno dibenzopireno

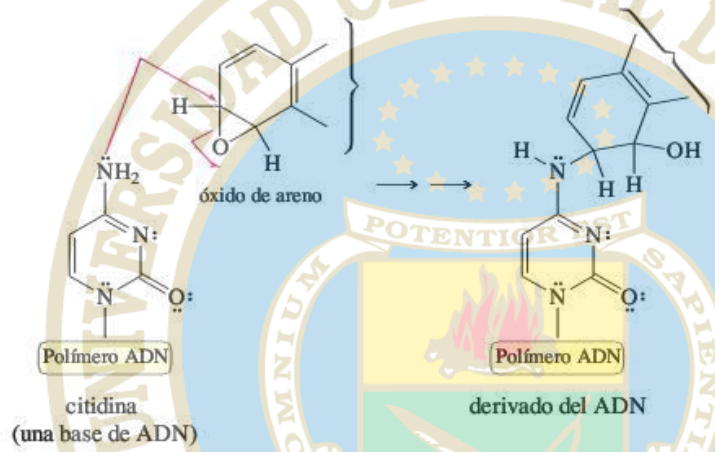
El benzo[*a*]pireno en el hollín fue el culpable de una gran cantidad de cánceres de la piel en los niños pequeños que limpiaban las chimeneas en el siglo XVIII. El organismo transforma este compuesto en óxido de 4,5-benzo[*a*]pireno, un epóxido reactivo que forma un enlace covalente con el ADN.

El benzo[*a*]pireno, es uno de los compuestos cancerígenos más estudiados, se forma cuando los compuestos orgánicos participan en una combustión incompleta. Por ejemplo, el benzo[*a*]pireno se encuentra en el hollín de las chimeneas, en los filetes asados y en el humo de cigarro. Mucho antes de que nuestros ancestros aprendieran a usar el fuego, se exponían al benzo[*a*]pireno en el humo y cenizas de los incendios forestales. Sus efectos cancerígenos pare-

cen deberse a su epoxidación para formar óxidos de areno, que pueden ser atacados por sitios nucleofílicos del ADN. Los derivados del ADN que resultan no se pueden transcribir en forma correcta. En la replicación causan errores que producen mutaciones en los genes.



benzo[*a*]pireno óxido de 4,5-benzo[*a*]pireno óxido de 7,8-benzo[*a*]pireno



16-11 Alótropos aromáticos del carbono

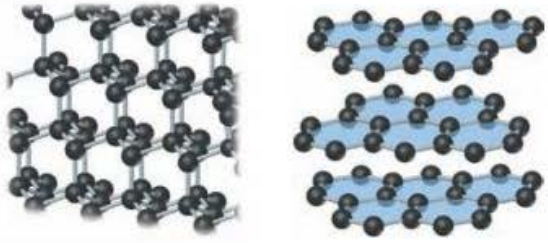
¿Qué se obtiene cuando se sintetiza un hidrocarburo aromático polinuclear extremadamente grande, con millones, o miles de millones de anillos de benceno unidos entre sí? Se obtiene grafito, una de las formas de carbono elemental puro, desde hace mucho tiempo conocida. Veamos cómo la aromaticidad desempeña un papel en la estabilidad de las formas anteriores y nuevas del carbono.

16-11A Alótropos del carbono: diamante

Normalmente, uno no concibe que el carbono elemental sea un compuesto orgánico. En la historia el carbono se conocía en forma de tres **alótropos** (formas elementales con propiedades diferentes): carbón amorfo, diamante y grafito.

El "carbono amorfo" se refiere al carbón vegetal, al hollín, al carbón, y al negro de humo. Esos materiales son, en su mayor parte, formas microcristalinas de grafito. Se caracterizan por sus tamaños pequeños de partícula y gran área superficial, con valencias parcialmente saturadas. Esas pequeñas partículas absorben con facilidad gases y solutos de disoluciones, y forman dispersiones fuertes y estables en los polímeros, como la dispersión del negro de humo en los neumáticos.

El diamante es la sustancia natural más dura que se conoce. Tiene una estructura cristalina que contiene átomos de carbono tetraédricos, unidos entre sí en una red tridimensional (figura 16-15). Esta red se extiende en todo el cristal, por lo que el diamante es en realidad una molécula gigante. Es un aislante eléctrico, porque todos los electrones están firmemente unidos en enlaces sigma (longitud 1.54 Å, típica de enlaces sencillos C—C), y no están disponibles para conducir la corriente eléctrica.



diamante grafito

■ **FIGURA 16-15**
Estructuras del diamante y el grafito. El diamante es una red de átomos de carbono tetraédricos, unidos en un ordenamiento rígido tridimensional. El grafito consiste en capas planas de anillos aromáticos fusionados.

16-11B Grafito

El grafito tiene la estructura plana estratificada que muestra la figura 16-15. Dentro de una capa, todas las longitudes de enlace C—C son 1.415 Å, muy cercana a la longitud de enlace C—C en el benceno (1.397 Å). Entre las capas, la distancia es 3.35 Å, más o menos el doble que el radio de van der Waals del átomo de carbono, pareciendo indicar que hay poco o nada de unión entre las capas. Esas capas se pueden romper y deslizarse con facilidad entre sí, haciendo del grafito un buen lubricante. Esta estructura estratificada ayuda también a explicar las propiedades eléctricas excepcionales del grafito: es un buen conductor eléctrico en dirección paralela a las capas, pero resiste las corrientes eléctricas perpendiculares a las capas.

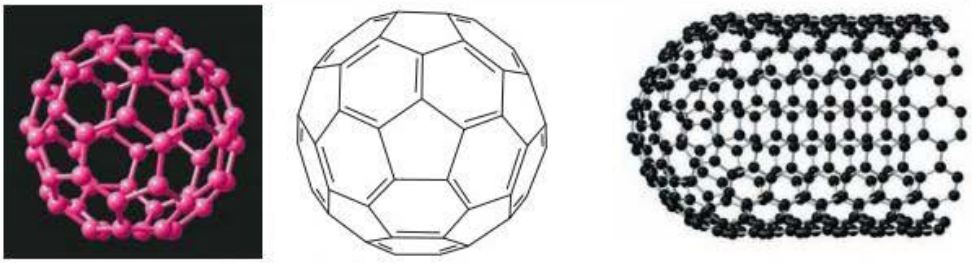
Visualizamos cada capa de grafito como una red casi infinita de anillos aromáticos fundidos. Todas las valencias están satisfechas (excepto en las orillas) por lo que no se necesitan enlaces entre las capas. Sólo las fuerzas de van der Waals mantienen unidas a las capas, lo que concuerda con la capacidad de deslizarse entre sí. Los electrones pi dentro de una capa pueden conducir corrientes eléctricas paralelas a la capa, pero los electrones no pueden saltar con facilidad entre las capas, y por eso el grafito resiste corrientes perpendiculares a las capas.

Debido a su aromaticidad, el grafito es un poco más estable que el diamante, y la transición de diamante a grafito es ligeramente exotérmica ($\Delta H° = -2.9$ kJ/mol, o -0.7 kcal/mol). Por fortuna para quienes tienen inversiones en diamantes, la conversión favorable de diamante en grafito es extremadamente lenta. El diamante (3.51 g/cm^3) tiene una densidad mayor que la del grafito (2.25 g/cm^3), lo que implica que el grafito se podría convertir en diamante bajo presiones muy altas. De hecho, se pueden sintetizar diamantes industriales pequeños, sometiendo al grafito a presiones mayores a 125,000 atm, y temperaturas de alrededor de 3000 °C, usando catalizadores como Cr y Fe.

16-11C Fullerenos

Alrededor de 1985, Kroto, Smalley y Curl (Universidad Rice) aislaron una molécula cuya fórmula es C_{60}, del hollín producido al usar un láser (o un arco eléctrico) para evaporar el grafito. Los espectros moleculares mostraron que el C_{60} es extremadamente simétrico: sólo tiene un tipo de átomo de carbono, según la espectroscopía de RMN ^{13}C (δ 143 ppm) sólo hay dos tipos de enlace (1.39 Å y 1.45 Å). La figura 16-16 muestra la estructura del C_{60}, al que se llamó **buckminsterfullereno** en honor del arquitecto estadounidense R. Buckminster Fuller, cuyos domos geodésicos están formados por anillos similares, de cinco y seis miembros, formando un techo curvo. A veces, a las moléculas de C_{60} se les llama "esferas bucky" o "bolas bucky", y a esa clase de compuestos (con C_{60} y grupos similares de carbono) se les llama **fullerenos**.

Un balón de fútbol tiene la misma estructura que el C_{60}, con cada vértice representando a un átomo de carbono. Todos los átomos de carbono son iguales químicamente. Cada átomo de carbono es una cabeza de puente para dos anillos de seis miembros, y un anillo de cinco miembros. Sólo hay dos tipos de enlace: los enlaces compartidos por un anillo de cinco miembros y uno de seis miembros (1.45 Å), y los compartidos entre dos anillos de seis miembros (1.39 Å). Compare estas longitudes de enlace con un enlace doble típico (1.33 Å), un enlace aromático típico (1.40 Å) y un enlace sencillo típico (1.48 Å entre carbonos sp^2). Parece que los enlaces dobles están algo localizados entre los anillos de seis miembros, como muestra la figura 16-16. Esos enlaces dobles son menos reactivos que los enlaces dobles típicos de los alquenos, pero sí participan en algunas reacciones de adición de los alquenos.



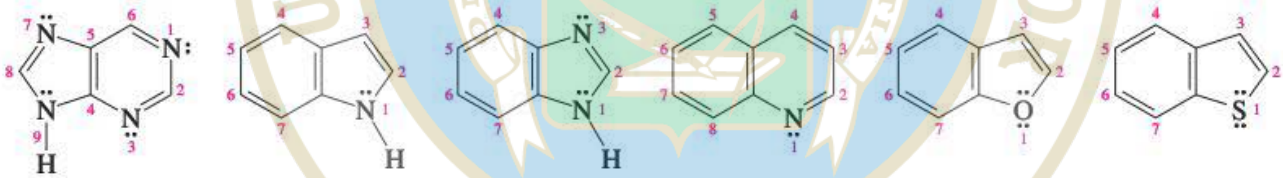
bola bucky (C_{60}) nanotubo de carbono

FIGURA 16-16
Estructura del C_{60} y de un nanotubo de carbono. Cada carbono en el C_{60} es cabeza de puente para un anillo de cinco miembros y dos anillos de seis miembros. Un nanotubo es un cilindro formado por anillos aromáticos de seis miembros semejantes a los del grafito. El extremo del tubo es la mitad de una esfera C_{60}. Observe la forma en que los anillos de cinco miembros hacen que la estructura se curve en el extremo del tubo.

Los **nanotubos** (figura 16-16) fueron descubiertos alrededor de 1991. Estas estructuras comienzan con la mitad de una esfera C_{60} fusionada a un cilindro formado totalmente por anillos de seis miembros fusionados (como en una capa de grafito). Los nanotubos han despertado gran interés, por ser conductores eléctricos sólo a lo largo de la longitud del tubo, y tienen una enorme relación de resistencia a peso.

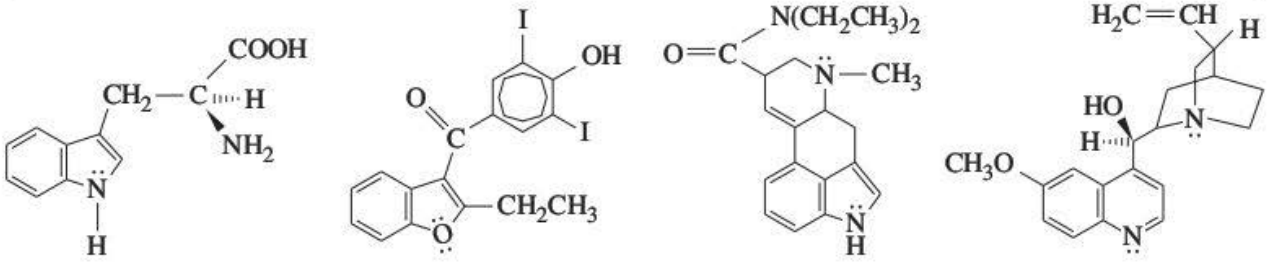
16-12 Compuestos heterocíclicos fusionados

La purina es uno de los muchos compuestos heterocíclicos fusionados, cuyos anillos comparten dos átomos y el enlace entre ellos. Por ejemplo, todos los compuestos siguientes contienen anillos aromáticos heterocíclicos:



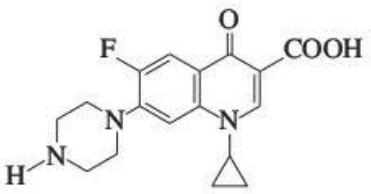
purina indol bencimidazol quinolina benzofurano benzotiofeno

En general, las propiedades de los heterociclos de anillo fusionado son semejantes a las de los heterociclos simples. Los compuestos heterocíclicos fusionados son frecuentes en la naturaleza, y también se usan como fármacos en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades. La figura 16-17 muestra algunos heterociclos fusionados, naturales o sintéticos, que se usan como fármacos.



L-triptófano, un aminoácido benziodarona, un vasodilatador, LSD, un alucinógeno quinina, un fármaco antipalúdico

FIGURA 16-17
Ejemplos de heterociclos fusionados con actividad biológica.



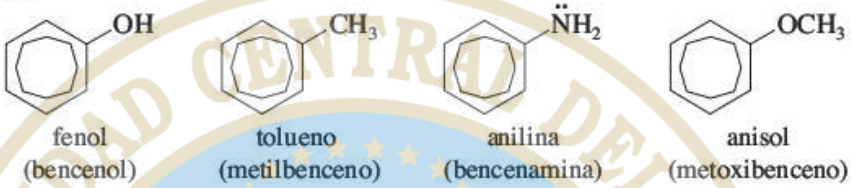
ciprofloxacina

PROBLEMA 16-22

La ciprofloxacina es un miembro de los antibióticos del tipo de la fluoroquinolona.
(a) ¿Cuáles de sus anillos son aromáticos?
(b) ¿Cuáles átomos de nitrógeno son básicos?
(c) ¿Cuáles protones espera usted que aparezcan entre 6 y δ 8 en un espectro de RMN de protones?

16-13 Nomenclatura de los derivados de benceno

Los derivados del benceno fueron aislados y usados como reactivos industriales desde hace ya más de 100 años. Muchos de sus nombres tienen sus raíces en la tradición histórica de la química. Los siguientes compuestos se suelen llamar por sus nombres comunes históricos, y casi nunca por los nombres sistemáticos de la IUPAC:



nombre común: fenol (bencenol); tolueno (metilbenceno); anilina (bencenamina); anisol (metoxibenceno)



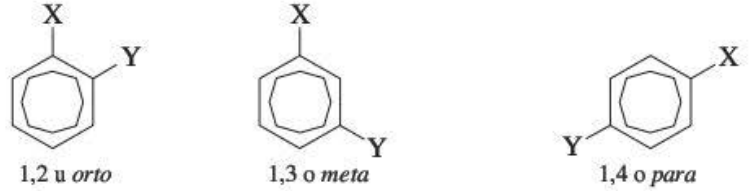
nombre común: estireno (vinilbenceno); acetofenona (metil fenil cetona); benzaldehído; ácido benzoico

El nombre de muchos compuestos se forma como derivado del benceno, y los sustituyentes se nombran igual que si estuvieran unidos a un alcano.

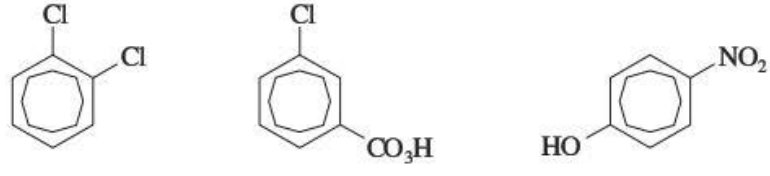


tert-butilbenceno; nitrobenceno; etinilbenceno (fenilacetileno); ácido bencensulfónico

El nombre de los bencenos disustituidos se forma usando los prefijos ***orto***, ***meta*** y ***para*** con el fin de especificar los patrones de sustitución. Esos términos se abrevian con *o-*, *m-* y *p-*. También se pueden usar números para especificar la sustitución en los bencenos disustituidos.

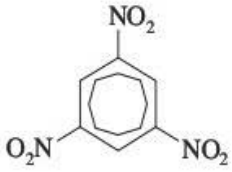


1,2 u *orto*; 1,3 o *meta*; 1,4 o *para*

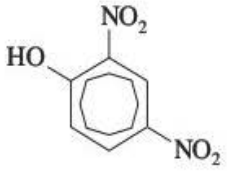


nombre común: *o*-diclorobenceno; ácido *m*-cloroperoxibenzoico; *p*-nitrofenol
nombre IUPAC: 1,2-diclorobenceno; ácido 3-cloroperoxibenzoico; 4-nitrofenol

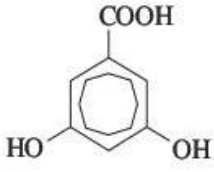
Con tres o más sustituyentes en el anillo de benceno, se usan números para indicar sus posiciones. Se asignan los números como se haría con un ciclohexano sustituido, para dar los números más bajos posibles a los sustituyentes. El átomo de carbono que tiene el grupo funcional que define al nombre básico (como fenol o ácido benzoico) se supone que es C1.



1,3,5-trinitrobenceno

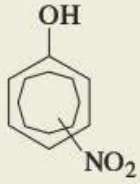


2,4-dinitrofenol

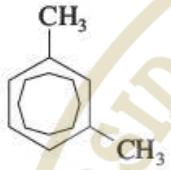


ácido 3,5-dihidroxibenzoico

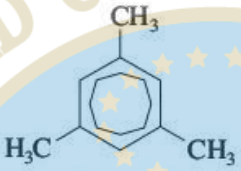
Si el patrón de sustitución no se conoce o no importa, se puede dibujar una estructura con posiciones ambiguas. Por ejemplo, la siguiente estructura podría representar al *orto*-, *meta*- o *para*-nitrofenol, o posiblemente, una mezcla de esos isómeros.



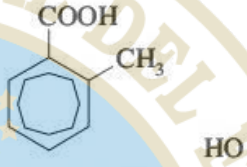
Muchos bencenos disustituidos (y polisustituidos) tienen nombres históricos. Algunos de ellos son confusos, sin relación obvia con la estructura de la molécula.



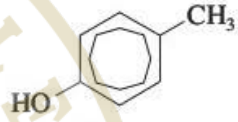
nombre común: *m*-xileno
nombre IUPAC: 1,3-dimetilbenceno



mesitileno
1,3,5-trimetilbenceno

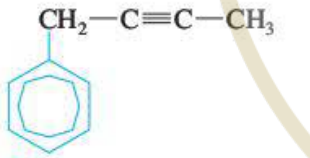


ácido *o*-tolúico
ácido 2-metilbenzoico

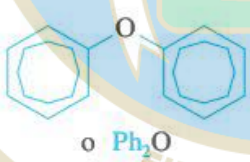


p-cresol
4-metilfenol

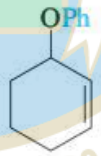
Cuando el nombre del anillo del benceno es como sustituyente de otra molécula, se llama **grupo fenilo**. El grupo fenilo se usa en nombres exactamente de la misma manera como el nombre de un grupo alquilo, y con frecuencia se abrevia con **Ph** (o ϕ) al dibujar una estructura compleja.



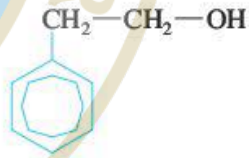
o Ph—CH_2—C≡C—CH_3
1-fenil-2-butino



o Ph_2O
éter difenílico



fenoxiciclohexeno

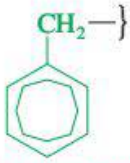


o $PhCH_2CH_2OH$
2-eniletanol

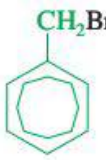
La unidad con siete carbonos formada por un anillo de benceno y un grupo metileno (—CH_2—) se llama con frecuencia **grupo bencilo**. Tenga cuidado para no confundir al *grupo bencilo* (7 carbonos) con el *grupo fenilo* (6 carbonos).



Un grupo fenilo



Un grupo bencilo



bromuro de bencilo
(α-bromotolueno)



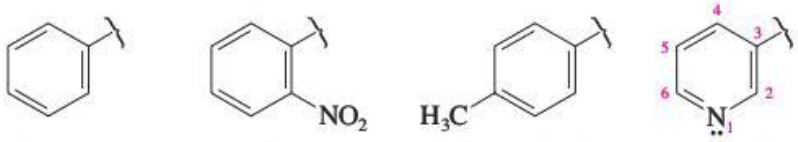
alcohol bencílico

Consejo *para resolver problemas*

Un anillo de benceno como sustituyente es un *grupo fenilo* (6 carbonos). Un *grupo bencilo* contiene un grupo CH_2 adicional (7 carbonos en total).

A veces, a los hidrocarburos aromáticos se les llama **arenos**. Un **grupo arilo**, que se abrevia **Ar**, es el grupo aromático que queda después de eliminar un átomo de hidrógeno en un anillo aromático. El grupo fenilo, **Ph**, es el grupo arilo más sencillo. El grupo arilo genérico (**Ar**) es el pariente aromático del grupo alquilo genérico, cuyo símbolo es **R**.

Ejemplos de grupo arilo



grupo fenilo | grupo *o*-nitrofenilo | grupo *p*-toluilo | grupo 3-piridilo

Ejemplos del uso de un grupo arilo genérico

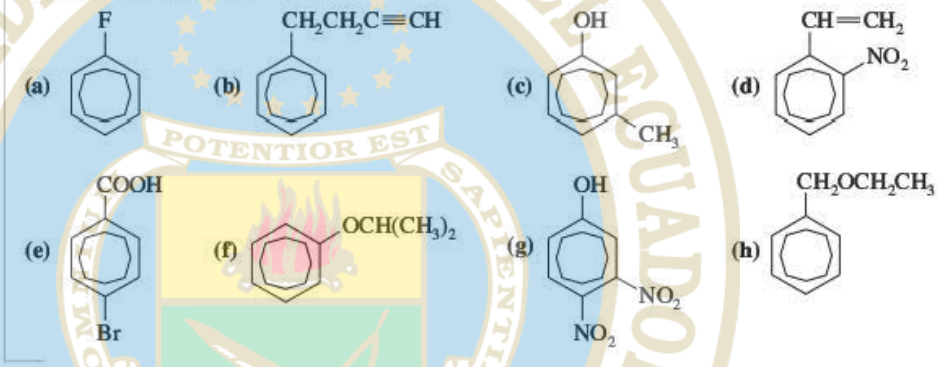
Ar—MgBr	Ar_2O o Ar—O—Ar′	Ar—NH_2	Ar—SO_3H
Un bromuro de arilmagnesio	Un éter diarílico	Una arilamina	Un ácido arilsulfónico

PROBLEMA 16-23

Dibuje y nombre a todos los bencenos clorados que tengan de uno a seis átomos de cloro.

PROBLEMA 16-24

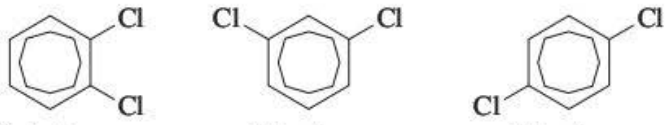
Nombre a los siguientes compuestos:



16-14 Propiedades físicas del benceno y sus derivados

Los puntos de fusión, puntos de ebullición y densidades del benceno, y algunos de sus derivados se muestran en la tabla 16-1. Los derivados del benceno tienden a ser más simétricos que los compuestos alifáticos similares, por lo que se empacan mejor y forman cristales que tienen mayores puntos de fusión. Por ejemplo, el benceno funde a 6 °C, mientras que el hexano funde a −95 °C. De igual manera, los bencenos disustituidos en posición *para* son más simétricos que sus isómeros en las posiciones *orto* y *meta*, y también se empacan mejor para formar cristales que tienen mayores puntos de fusión.

Los puntos de ebullición relativos de muchos derivados del benceno se relacionan con sus momentos dipolares. Por ejemplo, los diclorobencenos tienen puntos de ebullición que siguen sus momentos dipolares. El *p*-diclorobenceno simétrico tiene un momento dipolar cero, y el punto de ebullición más bajo. El *m*-diclorobenceno tiene un pequeño momento dipolar, y un punto de ebullición que es un poco mayor. El *o*-diclorobenceno tiene el mayor momento dipolar y el mayor punto de ebullición. Aun cuando el *p*-diclorobenceno tiene el punto de ebullición mínimo, tiene el punto de fusión máximo entre los diclorobencenos, porque se empaca mejor al formar un cristal.



o-diclorobenceno	*m*-diclorobenceno	*p*-diclorobenceno
pe 181 °C	pe 173 °C	pe 170 °C
pf −17 °C	pf −25 °C	pf 54 °C

El benceno y otros hidrocarburos aromáticos son un poco más densos que sus análogos no aromáticos, pero siguen siendo menos densos que el agua. Los bencenos halogenados son más

TABLA 16-1

Propiedades físicas de los derivados de benceno

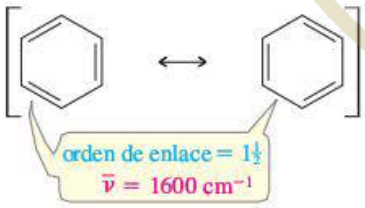
Compuesto	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/mL)
benceno	6	80	0.88
tolueno	−95	111	0.87
etilbenceno	−95	136	0.87
estireno	−31	146	0.91
etinilbeceno	−45	142	0.93
fluorobenceno	−41	85	1.02
clorobenceno	−46	132	1.11
bromobenceno	−31	156	1.49
yodobenceno	−31	188	1.83
nitrobenceno	6	211	1.20
fenol	43	182	1.07
anisol	37	156	0.98
ácido benzoico	122	249	1.31
alcohol bencílico	−15	205	1.04
anilina	−6	186	1.02
o-xileno	−26	144	0.88
m-xileno	−48	139	0.86
p-xileno	13	138	0.86
o-diclorobenceno	−17	181	1.31
m-diclorobenceno	−25	173	1.29
p-diclorobenceno	54	170	1.46

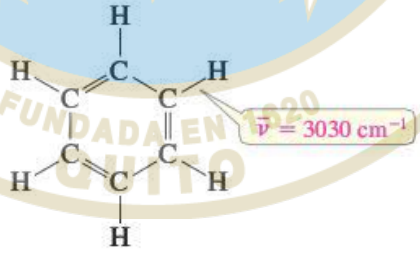
densos que el agua. Los hidrocarburos aromáticos y los compuestos aromáticos halogenados son, en general, insolubles en agua, aunque algunos derivados con grupos funcionales fuertemente polares (fenol, ácido benzoico, etcétera) son moderadamente solubles en agua.

Las bolas de naftalina están compuestas por *p*-diclorobenceno y naftaleno.

16-15 Espectroscopia de los compuestos aromáticos

Espectroscopia infrarroja (repaso) Los compuestos aromáticos se identifican con facilidad por sus espectros infrarrojos, porque muestran un estiramiento C═C característico alrededor de 1600 cm^{-1}. Es una frecuencia de estiramiento C═C menor que la de los alquenos aislados (1640 a 1680 cm^{-1}) o los dienos conjugados (1620 a 1640 cm^{-1}), porque el orden de enlace aromático sólo es de aproximadamente $1\frac{1}{2}$. Por lo anterior, el enlace aromático es menos rígido que un enlace doble normal, y vibra a una frecuencia menor.





Como los alquenos, los compuestos aromáticos tienen un estiramiento ═C—H no saturado justo arriba de 3000 cm^{-1} (normalmente alrededor de 3030 cm^{-1}). La combinación del estiramiento aromático C═C alrededor de 1600 cm^{-1} y el estiramiento ═C—H justo arriba de 3000 cm^{-1}, casi no deja lugar a dudas de la presencia de un anillo aromático. Los ejemplos de espectros de los compuestos marcados como 4, 5 y 7 en el capítulo 12 (páginas 536-537) son de compuestos que contienen anillos aromáticos.

Espectroscopia RMN (repaso) En la RMN ^1H, los compuestos aromáticos producen señales que se identifican con facilidad en alrededor de δ 7 y δ 8, fuertemente desprotegidos por la corriente del anillo aromático (sección 13-5B). En el benceno, los protones aromáticos absorben alrededor de δ7.2. Las señales pueden moverse hacia campos más bajos por la presencia de grupos atractores de densidad electrónica, como el grupo carbonilo, el nitro o el ciano, o hacia campos más altos por la presencia de grupos donadores de densidad electrónica, como el grupo hidroxilo, el alcoxi o el amino.

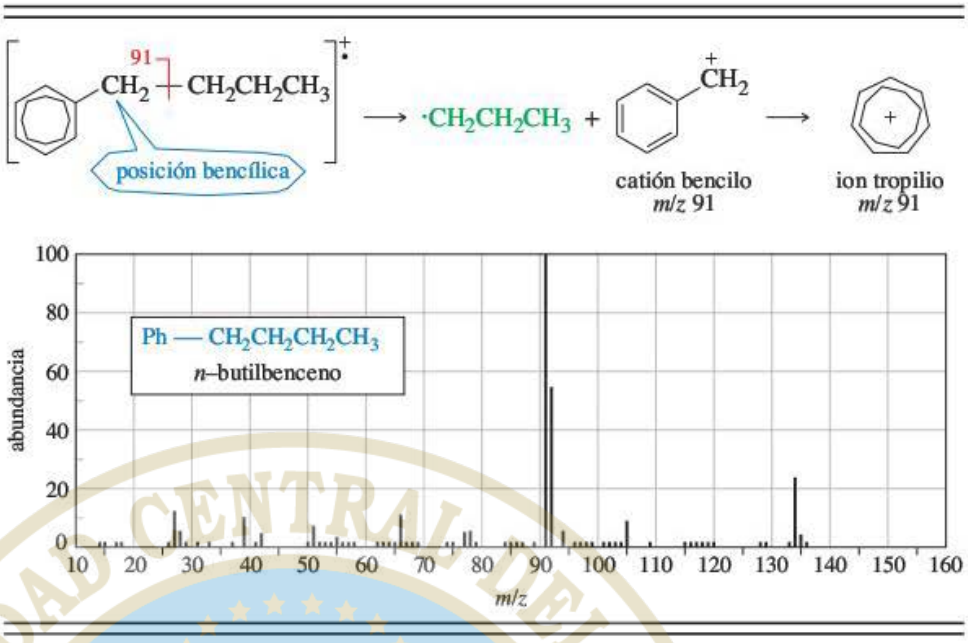


FIGURA 16-18
El espectro de masas del *n*-butilbenceno tiene su pico base a m/z 91, que corresponde a la ruptura de un enlace bencílico. Los fragmentos son un catión bencilo y un radical propilo. El catión bencilo se reacomoda para formar el ion tropilio, y es el que se detecta a m/z 91.

Los protones aromáticos no equivalentes en posición *orto* o *meta* se suelen dividir entre sí. Las constantes de desdoblamiento espín-espín son aproximadamente de 8 Hz para los protones *orto*, y de 2 Hz para los *meta*. Las figuras 13-11, 13-18, 13-24, 13-29 y 13-31 muestran espectros de RMN de proton, que corresponden a compuestos aromáticos.

En el espectro RMN ^{13}C los átomos de carbono aromáticos absorben alrededor de δ120 a δ150 ppm. Los átomos de carbono de alqueno también pueden absorber en esta región espectral, pero la combinación de espectroscopia RMN ^{13}C con RMN ^{1}H o IR en general no deja lugar a dudas sobre la presencia de un anillo aromático.

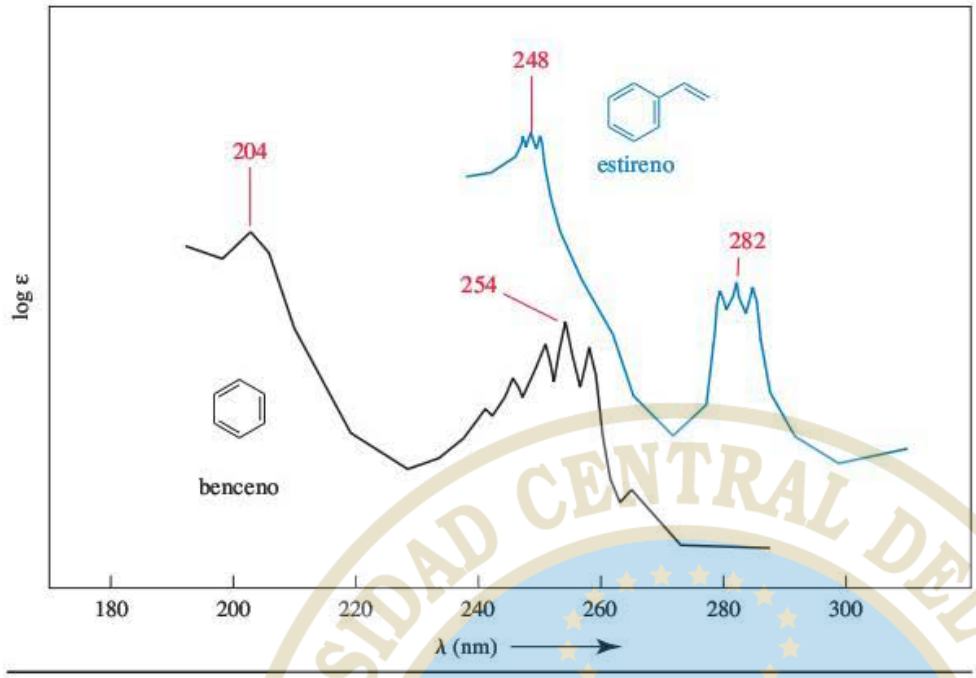
Espectrometría de masas En el espectro de masas, el patrón de fragmentación más común de los derivados de alquilbenceno es la ruptura de un enlace bencílico para producir un catión bencílico, estabilizado por resonancia. Por ejemplo, en el espectro de masas del *n*-butilbenceno (figura 16-18), el pico base está en m/z 91, del catión bencilo. El catión bencilo se puede reordenar y formar el ion aromático tropilio. Con frecuencia, los alquilbencenos producen iones que corresponden al ion tropilio, en m/z 91.

Espectroscopia de ultravioleta Los espectros de ultravioleta de los compuestos aromáticos son bastante distintos de los de los polienos no aromáticos. Por ejemplo, el benceno tiene tres absorciones en la región ultravioleta: una banda intensa en $\lambda_{máx}$ = 184 nm (ε = 68,000), una banda moderada en $\lambda_{máx}$ = 204 nm (ε = 8800) y una banda característica de baja intensidad, de absorciones múltiples, centrada aproximadamente en 254 nm (ε = 200 a 300). En el espectro UV del benceno, en la figura 16-19, no aparece la absorción a 184 nm, porque las longitudes de onda menores que 200 nm no son detectadas por los espectrómetros UV-visible normales.

Las tres bandas principales en el espectro del benceno corresponden a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. La absorción en 184 nm corresponde a la energía de la transición de uno de los dos orbitales moleculares ocupados más altos (HOMO) a uno de los dos orbitales moleculares desocupados más bajos (LUMO). La banda más débil a 204 nm corresponde a una transición "prohibida" que sería imposible de observar si el benceno tuviera siempre una estructura perfectamente hexagonal y no perturbada.

La parte más característica del espectro es la banda centrada en 254 nm, llamada **banda bencenoide**. De tres a seis picos pequeños y agudos (llamados *estructura fina*) suelen aparecer en esta banda. Sus absortividades molares son débiles, en general de 200 a 300. Esas absorciones bencenoides corresponden a transiciones prohibidas adicionales.

Los derivados simples del benceno presentan la mayor parte de las características del benceno, incluyendo la banda moderada en la región de 210 nm, y la banda bencenoide en la región de 260 nm. Los sustituyentes alquilo y halógeno aumentan los valores de $\lambda_{máx}$ en unos

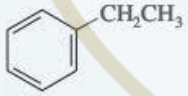
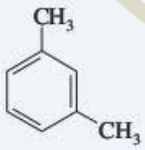
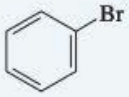
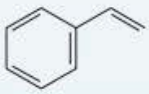


■ **FIGURA 16-19**
Espectros ultravioleta del benceno y el estireno.

5 nm, como muestran los ejemplos en la tabla 16-2. Un enlace doble conjugado adicional puede aumentar el valor de $\lambda_{máx}$ en unos 30 nm, como se ve en el espectro del estireno, figura 16-19.

TABLA 16-2

Espectros de ultravioleta del benceno y algunos derivados

Compuesto	Estructura	Banda moderada $\lambda_{máx}$ (nm)	Banda moderada ε	Banda bencenoide $\lambda_{máx}$ (nm)	Banda bencenoide ε
benceno		204	8,800	254	250
etilbenceno		208	7,800	260	220
m-xileno		212	7,300	264	300
bromobenceno		210	7,500	258	170
estireno		248	15,000	282	740

PROBLEMA 16-25

El espectro UV del 1-fenil-2-propen-1-ol muestra una absorción intensa a 220 nm, y una absorción más débil en 258 nm. Cuando se trata este compuesto con ácido sulfúrico diluido, se rearregla y forma un isómero con una absorción intensa a 250 nm, y una más débil a 290 nm. Sugiera una estructura del producto isómero y proponga un mecanismo para su formación.

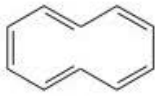
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

16 Glosario

alótropos Formas diferentes de un elemento, que tienen distintas propiedades. Por ejemplo, el diamante, el grafito y los fullerenos son distintas formas alotrópicas de carbono elemental. (p. 731)
anillos fusionados Anillos que comparten un enlace carbono-carbono común, y sus dos átomos de carbón. (p. 729)
anulenos Hidrocarburos cíclicos con enlaces sencillos y dobles alternados. (p. 711)



[6]anuleno (benceno)



[10]anuleno (ciclodecapentaeno)

arenos Hidrocarburos aromáticos, normalmente con base en el anillo de benceno como unidad estructural. (p. 735)
banda bencenoide La banda débil alrededor de 250 a 270 nm en los espectros UV de los compuestos aromáticos bencenoides. Esta banda se caracteriza por absorciones definidas múltiples (estructura fina). (p. 738)
buckminsterfullereno ("bolas bucky") Un nombre común para la molécula con C_{60}, con la misma simetría que un balón de fútbol. El arreglo de los anillos de cinco y seis miembros es similar a la de un domo geodésico. (p. 732)
compuesto alifático Un compuesto orgánico que no es aromático. (p. 707)
compuesto antiaromático Un compuesto que tiene un anillo continuo de orbitales *p*, como en un compuesto aromático, pero la deslocalización de los electrones pi sobre el anillo aumenta la energía electrónica. (p. 716)

En la mayor parte de los casos, la estructura debe ser plana y tener $(4N)$ electrones pi, siendo N un entero.

compuesto aromático Un compuesto cíclico que contiene cierta cantidad de enlaces dobles conjugados, caracterizado por una energía de resonancia extraordinariamente grande, (pp. 707, 708, 716)

Para ser aromático, todos los átomos de su anillo deben tener orbitales *p* no hibridados que se traslapen para formar un anillo continuo. En la mayor parte de los casos, la estructura debe ser plana y tener $(4N+2)$ electrones pi, siendo N un entero. La deslocalización de los electrones pi sobre el anillo da como resultado una disminución de la energía electrónica.

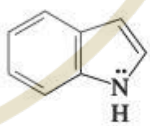
compuesto heterocíclico (heterociclo) Un compuesto cíclico en el que uno o más de los átomos del anillo no es (son) de carbono. (p. 725)

heterociclo aromático: Un compuesto heterocíclico que llena los criterios de aromaticidad y tiene una apreciable energía de resonancia.

compuesto no aromático Ni aromático ni antiaromático; carece del anillo continuo de orbitales *p* traslapados, necesarios para tener aromaticidad o antiaromaticidad. (p. 716)
compuestos aromáticos polinucleares Compuestos aromáticos con dos o más anillos aromáticos fusionados. El naftaleno es un **hidrocarburo aromático polinuclear** (PAH o PNA por sus siglas en inglés). El indol es un heterociclo aromático polinuclear. (p. 729)



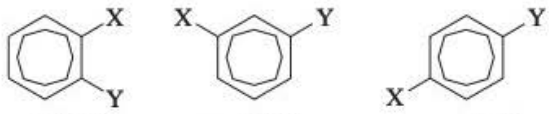
naftaleno



indol

diamante El alótropo del carbono más duro, denso y transparente. El "mejor amigo de una mujer," según Marilyn Monroe. (p. 731)
energía de resonancia La estabilización adicional que se obtiene por deslocalización, en comparación con una estructura localizada. Para los compuestos aromáticos, la energía de resonancia es la estabilización adicional conferida por la deslocalización de los electrones en el anillo aromático. (p. 709).
estructura de Kekulé Una fórmula estructural clásica de un compuesto aromático, que muestra enlaces dobles localizados. (p. 707)
fullerenos Término genérico común para indicar grupos de carbonos parecidos al C_{60} (buckminsterfullereno) y los compuestos relacionados con ellos. (p. 732)
grupo arilo (se abrevia **Ar**) El grupo aromático que queda después de sacar un átomo de hidrógeno de un anillo aromático; es el equivalente aromático del grupo alquilo genérico (**R**). (p. 735)
grupo bencilo ($PhCH_2$—) La unidad con siete carbonos formada por un anillo de benceno y un grupo metileno. (p. 735)
grupo fenilo (Ph o ϕ) El anillo de benceno menos un átomo de hidrógeno, cuando se le da nombre como sustituyente de otra molécula. (p. 735)
ion tropilio El catión ciclohepatrienilo. Este catión es aromático (vea los diagramas de energía en la página siguiente), y con frecuencia se encuentra en m/z 91 en los espectros de masas de los alquilbencenos. (p. 722)

meta Que tiene una relación de 1,3 en un anillo de benceno. (p. 734)
nanotubos Término común para indicar tubos de carbonos, formados por una estructura semejante a la del grafito, de anillos con seis miembros, y que termina en la mitad de una esfera de C_{60}. (p. 753)
orbitales degenerados Orbitales que tienen la misma energía. (p. 712)
orto Que tiene una relación de 1,2 en un anillo de benceno. (p. 734)
para Que tiene una relación de 1,4 en un anillo de benceno. (p. 734)



orto (1,2) *meta* (1,3) *para* (1,4)

regla de Hückel Una molécula o ion cíclico que tiene un anillo continuo de orbitales *p* traslapados será
1. aromático, si la cantidad de electrones pi es $(4N+2)$, siendo N un entero.
2. antiaromático, si la cantidad de electrones pi es $(4N)$, siendo N un entero. (p. 716)

regla del polígono El diagrama de energía de orbitales moleculares para un sistema regular cíclico, completamente conjugado, tiene la misma forma poligonal que el compuesto, con un vértice (todos los orbitales moleculares de enlace) abajo. La línea de no enlace corta por el centro al polígono. (p. 715)

Diagramas de energía


benceno ciclobutadieno catión ciclopentadienilo anión ciclopentadienilo ion tropilio

Habilidades especiales para resolver problemas del capítulo 16

1. Ser capaz de construir los orbitales moleculares de un sistema cíclico de orbitales *p* similar al del benceno y el ciclobutadieno.
2. Aplicar la regla del polígono para dibujar el diagrama de energía de un sistema cíclico de orbitales *p*, y colocar en él los electrones para mostrar si un determinado compuesto o ion es aromático o antiaromático.
3. Aplicar la regla de Hückel para predecir si un determinado anuleno, heterociclo o ion será aromático, antiaromático o no aromático.
4. Para los heterociclos que contienen átomos de nitrógeno, determinar si los pares de electrones no enlazados se usan en el sistema aromático, y predecir si el átomo de nitrógeno es una base fuerte o débil.
5. Reconocer a los sistemas aromáticos fusionados, como los hidrocarburos aromáticos polinucleares y los compuestos heterocíclicos fusionados, y aplicar la teoría de los compuestos aromáticos para explicar sus propiedades.
6. Dar nombre a los compuestos aromáticos y dibujar sus estructuras, de acuerdo con sus nombres.
7. Usar espectros de IR, RMN, UV y de masas para determinar las estructuras de los compuestos aromáticos. Dado un compuesto aromático, predecir cuáles serán las propiedades importantes de sus espectros.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM BONORUM EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

Problemas de estudio

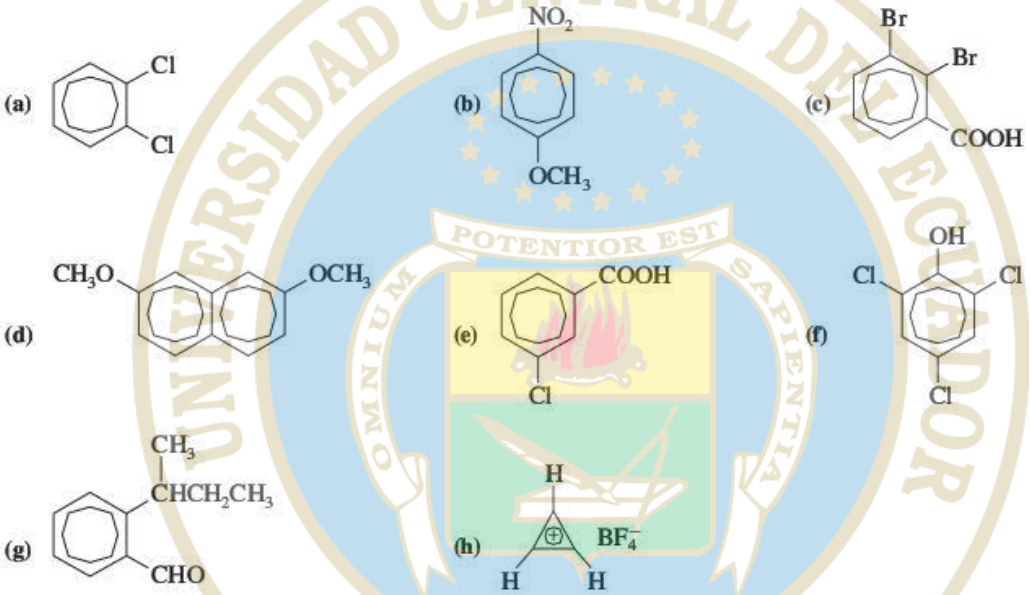
16-26 Defina cada término y escriba un ejemplo.

(a) un compuesto heterocíclico aromático
(b) un compuesto antiaromático
(c) una estructura de Kekulé
(d) un anuleno
(e) orbitales degenerados
(f) la regla del polígono
(g) un heterociclo polinuclear aromático
(h) anillos fusionados
(i) un hidrocarburo polinuclear aromático
(j) la banda bencenoide en UV
(k) una capa de orbitales moleculares llena
(l) la regla de Hückel
(m) energía de resonancia
(n) un grupo arilo
(o) un benceno *meta*-disustituido
(p) alótropos del carbono
(q) un fullereno
(r) un compuesto alifático

16-27 Dibuje la estructura de cada compuesto.

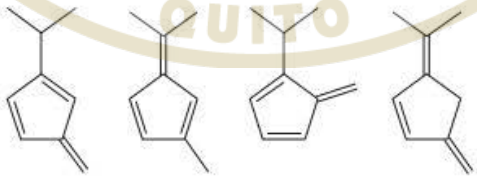
(a) *o*-nitroanisol
(b) 2,4-dimetoxifenol
(c) ácido *p*-aminobenzoico
(d) 4-nitroanilina
(e) *m*-clorotolueno
(f) *p*-divinilbenceno
(g) *p*-bromoestireno
(h) 3,5-dimetoxibenzaldehído
(i) cloruro de tropilio
(j) ciclopentadienuro de sodio
(k) 2-fenilpropan-1-ol
(l) éter bencil metílico
(m) ácido *p*-toluensulfónico
(n) *o*-xileno
(o) 3-bencilpiridina

16-28 Escriba el nombre de los siguientes compuestos:



16-29 Dibuje e indique el nombre de todos los metil-, dimetil- y trimetilbencenos.

16-30 Uno de los hidrocarburos siguientes es mucho más ácido que los demás. Indique cuál es y explique por qué es excepcionalmente ácido.



16-31 En los tiempos de Kekulé no se conocía el ciclohexano y no había pruebas de que el benceno fuera un anillo de seis miembros. La determinación de la estructura se basó mucho en las cantidades conocidas de los bencenos monosustituidos y disustituidos, así como en el conocimiento de que el benceno no reacciona como un alqueno normal. Las siguientes estructuras C_6H_6 fueron las candidatas más probables:

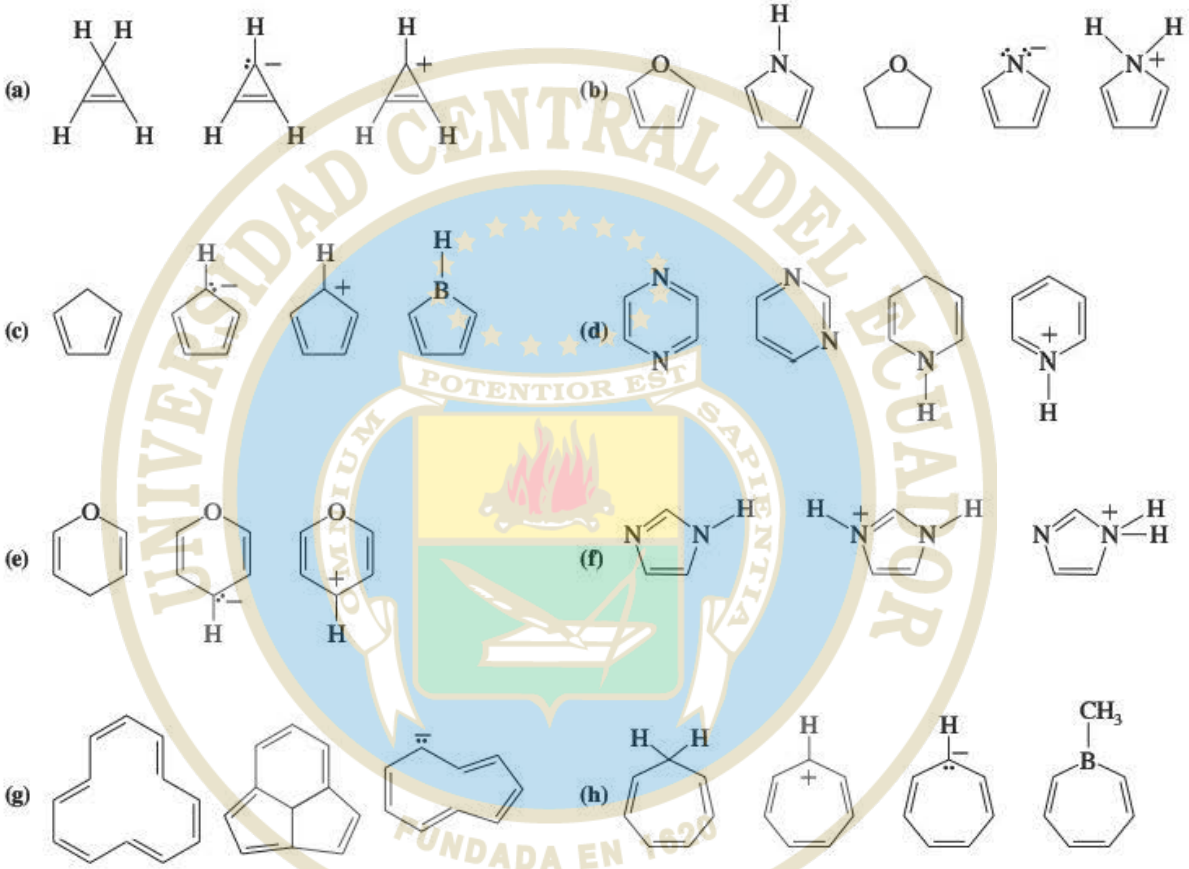


(enlaces dobles localizados)

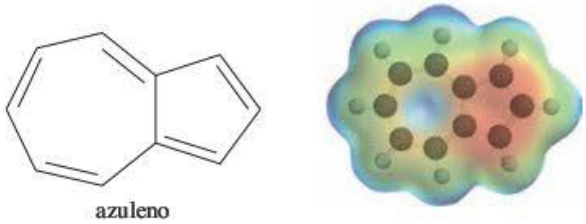
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1826
QUITO

(a) Indique dónde están los seis átomos de hidrógeno en cada estructura.
(b) Para cada estructura, dibuje todos los derivados monobromados posibles (C_6H_5Br) que resultarían de sustituir al azar un hidrógeno por un bromo. Se sabía que el benceno sólo tiene un derivado monobromado.
(c) Para cada estructura que sólo tenía un derivado monobromado en el inciso (b), dibuje todos los derivados dibromados posibles. Se sabía que el benceno tiene tres derivados dibromados, pero no se conocía entonces la teoría de la resonancia.
(d) Determine cuál estructura fue la más consistente con lo que se conocía del benceno en esos tiempos: el benceno produce un derivado monobromado y tres derivados dibromados, y que eran negativas todas las pruebas químicas para un alqueno.
(e) La estructura que se consideraba como más probable para el benceno se llamaba *benceno de Ladenburg*, en honor al químico que la propuso. ¿Qué factores harían que el benceno de Ladenburg sea relativamente inestable, en contraste con la estabilidad observada en el benceno real?

16-32 Las moléculas e iones siguientes se agrupan por estructuras similares. En cada una, indique si es aromática, antiaromática o no aromática. Para las especies aromáticas y antiaromáticas, indique la cantidad de electrones pi en el anillo.



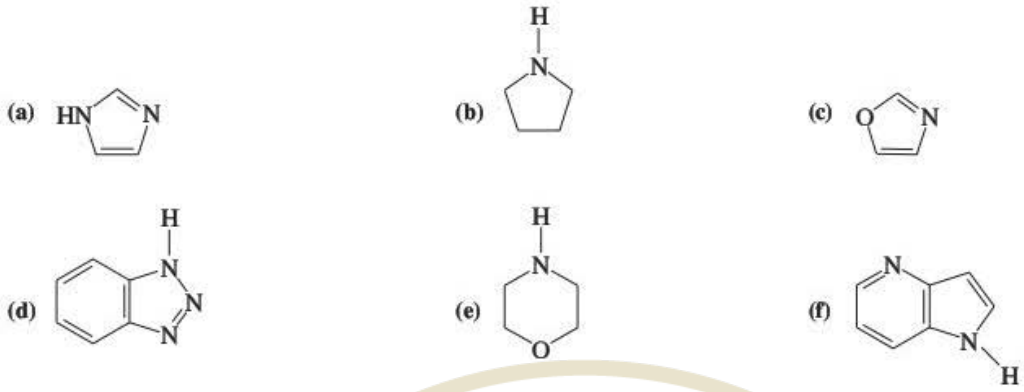
16-33 El azuleno es un hidrocarburo de un color azul profundo, con energía de resonancia de 205 kJ/mol (49 kcal/mol). Tiene diez electrones pi, por lo que se puede considerar como un anillo aromático grande. Su mapa de potencial electrostático muestra que un anillo es muy rico en electrones (rojo) y el otro es pobre en electrones (azul). El momento dipolar es excepcionalmente grande (1.0 D) para un hidrocarburo. Muestre cómo podría producirse esta separación de cargas.



azuleno

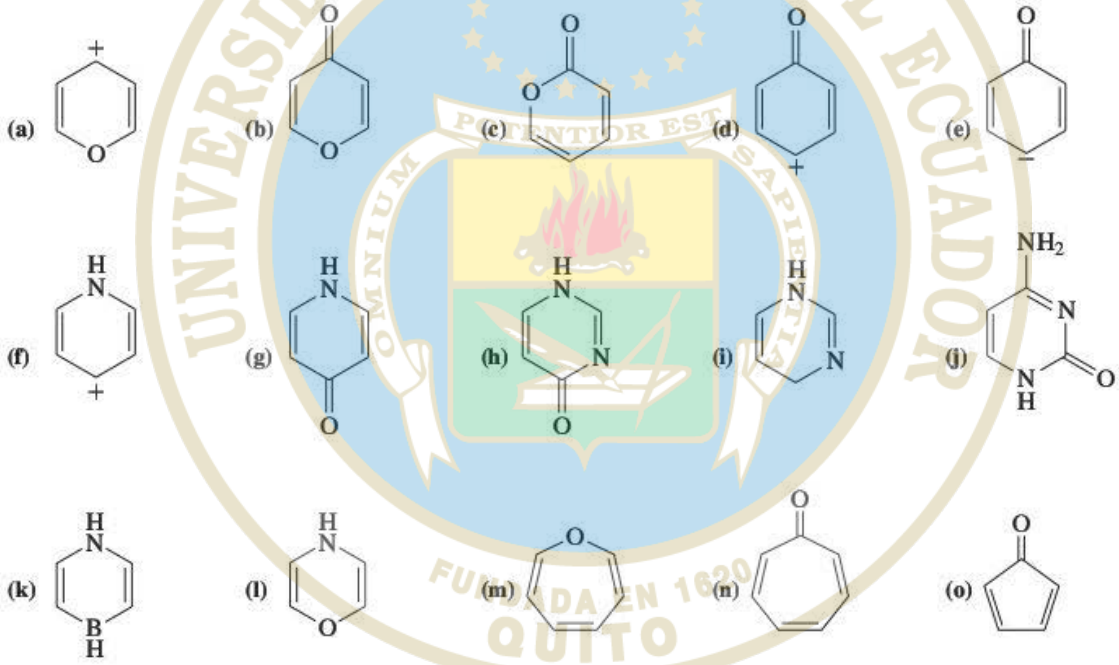
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1826
QUITO

16-34 Cada uno de los heterociclos siguientes contiene uno o más átomos de nitrógeno. Para cada átomo de nitrógeno, indique si es fuertemente básico o débilmente básico, de acuerdo con la disponibilidad de su par de electrones no enlazados.

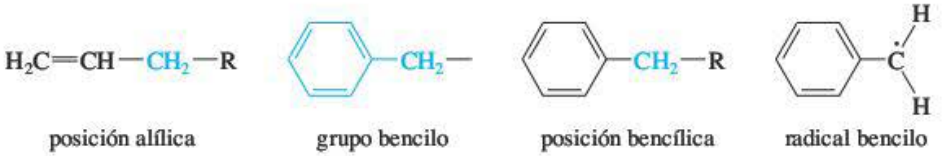


***16-35** Algunos de los compuestos siguientes tienen propiedades aromáticas, y otros no.

1. Indique cuáles probablemente sean aromáticos y explique por qué son aromáticos.
2. Indique cuáles átomos de nitrógeno son más básicos que el agua y cuáles son menos básicos.



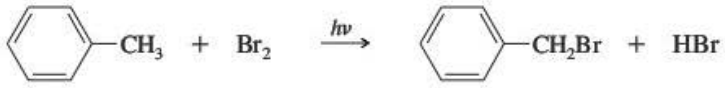
***16-36** El anillo de benceno altera la reactividad de un grupo vecino en la *posición bencílica* en forma muy semejante a como un enlace doble altera la reactividad de los grupos en la posición alílica.



Todos los cationes, aniones y radicales bencílicos son más estables que los compuestos alquílicos intermediarios simples.

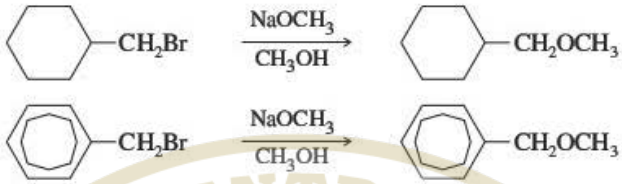
(a) Use formas de resonancia para mostrar la deslocalización (sobre cuatro átomos de carbono) de la carga positiva, el electrón no apareado, y la carga negativa del catión, el radical y el anión bencilo.

(b) El tolueno reacciona con el bromo en presencia de la luz, formando bromuro de bencilo. Proponga un mecanismo para esta reacción.

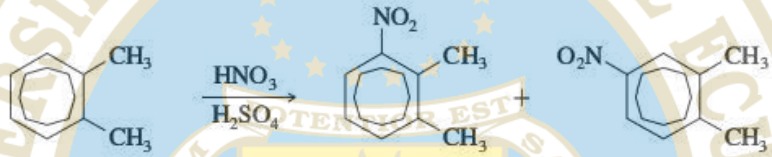


tolueno bromuro de bencilo

(c) ¿Cuál de las siguientes reacciones tendrá la mayor rapidez y producirá el mejor rendimiento? Dibuje el estado de transición para explicar su respuesta.

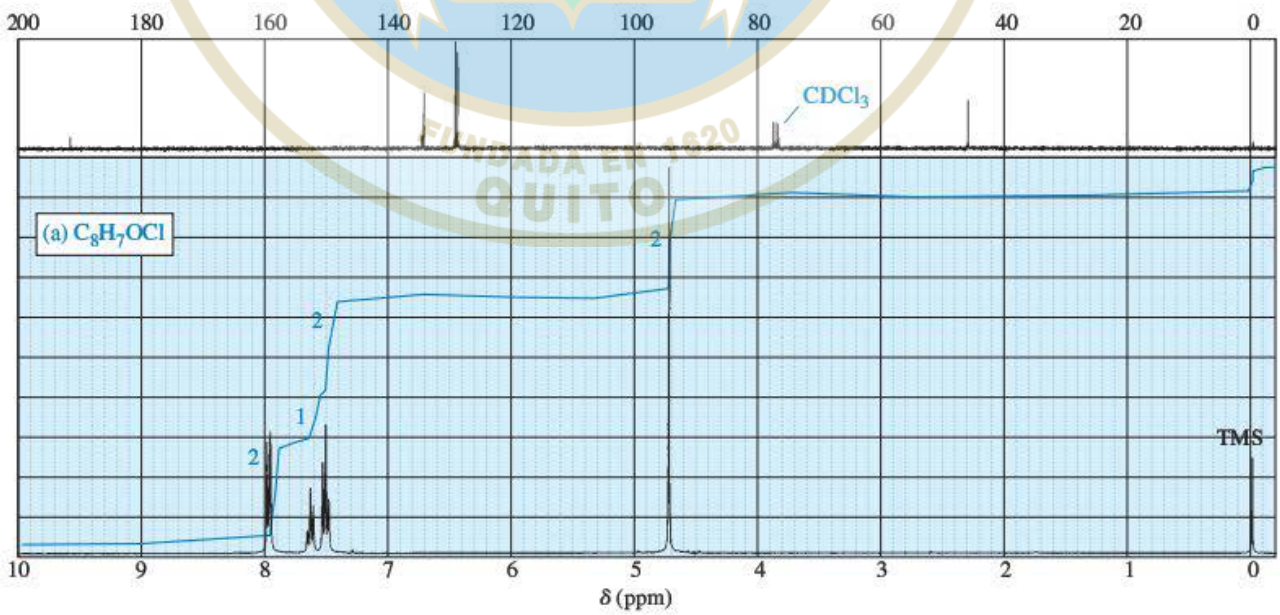


16-37 Antes de que se inventara la espectroscopia, el *método absoluto de Körner* se usaba para determinar si un derivado disustituido del benceno era el isómero *orto*, *meta* o *para*. El método de Körner consiste en adicionar un tercer grupo (con frecuencia, un grupo nitro) y determinar cuántos isómeros se forman. Por ejemplo, cuando se nitra el *o*-xileno (con un método que se describirá en el capítulo 17), se forman dos isómeros.

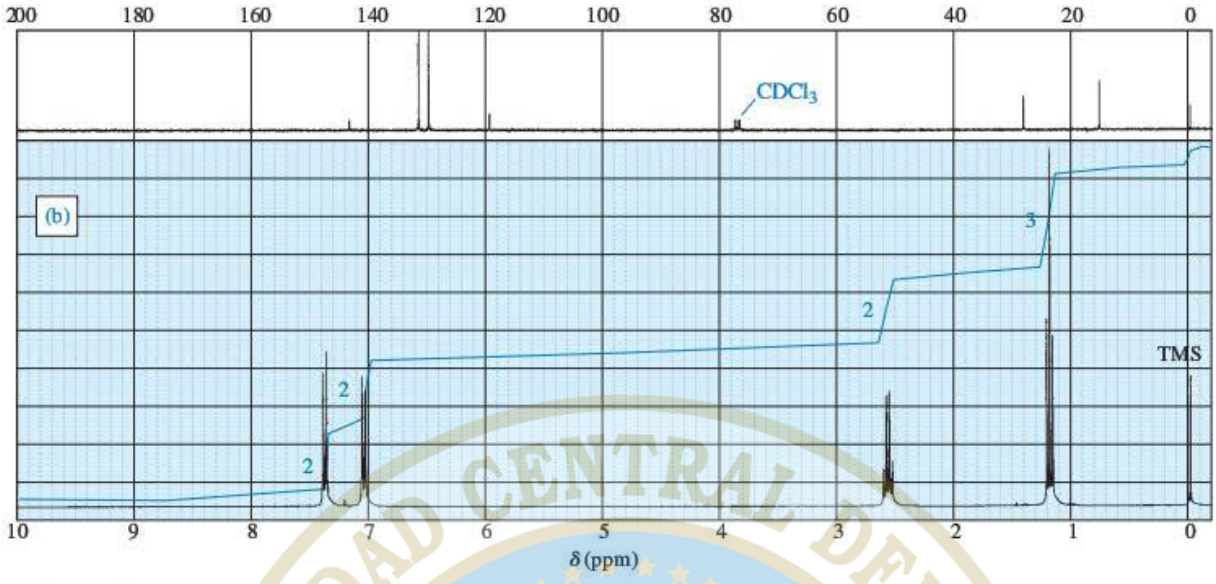


(a) ¿Cuántos isómeros se forman por la nitración del *m*-xileno?
(b) ¿Cuántos isómeros se forman por la nitración del *p*-xileno?
(c) Un investigador aisló, hace un siglo, un compuesto aromático con fórmula molecular $C_6H_4Br_2$. Lo nitró con cuidado y purificó tres isómeros de fórmula $C_6H_3Br_2NO_2$. Proponga estructuras para el compuesto original y los tres derivados nitrados.

16-38 Para cada espectro de RMN proponga una estructura consistente con el espectro y con la información adicional que se proporciona.
(a) El análisis elemental indica que la fórmula molecular es C_8H_7OCl. El espectro IR muestra una absorción moderada a 1602 cm^{-1} y una absorción fuerte a 1690 cm^{-1}.



(b) El espectro de masas muestra un ion molecular doble, con relación 1:1, a *m/z* 184 y 186.



16-39 Recuerde (de la sección 16-10) que a veces dos posiciones del antraceno reaccionan más como polienos que como compuestos aromáticos.

(a) Dibuje una estructura de Kekulé que muestre la forma en que las posiciones reactivas del antraceno son los extremos de un dieno, y entonces son adecuadas para una reacción de Diels-Alder.

(b) La reacción de Diels-Alder del antraceno con anhídrido maleico es un experimento frecuente en el laboratorio de química orgánica. Indique cuál será el producto de esta reacción de Diels-Alder.



anhídrido maleico

16-40 El bifenilo tiene la estructura siguiente:



bifenilo

(a) El bifenilo ¿es un hidrocarburo aromático polinuclear (fusionado)?

(b) ¿Cuántos electrones pi hay en los dos anillos aromáticos del bifenilo? ¿Cómo se compara este número con el que hay en el naftaleno?

(c) El calor de hidrogenación del bifenilo es unos 418 kHJ/mol (100 kcal/mol). Calcule la energía de resonancia del bifenilo.

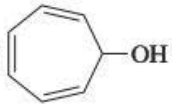
(d) Compare la energía de resonancia del bifenilo con la del naftaleno, y con la de dos anillos de benceno. Explique la diferencia en las energías de resonancia del naftaleno y del bifenilo.

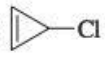
16-41 Los aniones de hidrocarburos son raros, y los dianiones de los hidrocarburos son aún más raros. El hidrocarburo siguiente reacciona con dos equivalentes de butil litio para formar un dianión con fórmula $[C_8H_6]^{2-}$. Proponga una estructura para este dianión y sugiera por qué se forma con tanta facilidad.

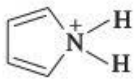


16-42 ¿Como convertiría los compuestos siguientes en compuestos aromáticos?

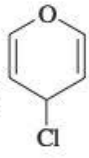
(a) 

(b) 

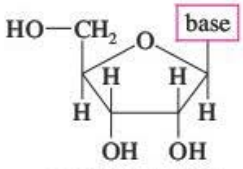
(c) 

(d) 

(e) 

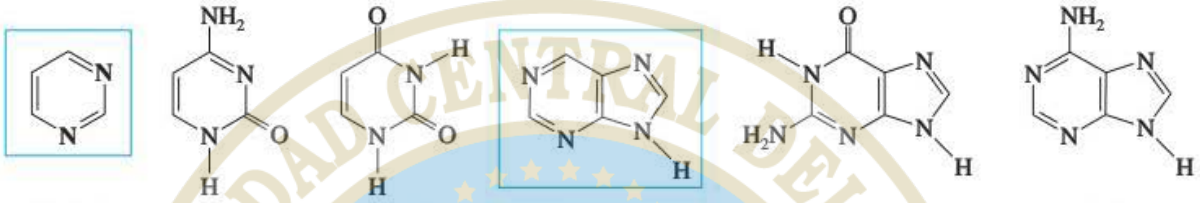
(f) 

*16-43 Los ribonucleósidos que forman el ácido ribonucleico (ARN) están formados por D-ribosa (un azúcar) y cuatro "bases" heterocíclicas. La estructura general de un ribonucleósido es



un ribonucleósido

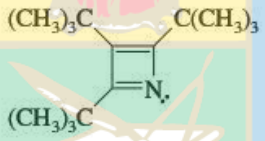
Las cuatro bases heterocíclicas son citosina, uracilo, guanina y adenina. La citosina y el uracilo se llaman *bases de pirimidina*, porque sus estructuras se parecen a la de pirimidina. La guanina y la adenina se llaman *bases de purina*, porque sus estructuras se parecen a la de la purina.



pirimidina citosina uracilo **purina** guanina adenina

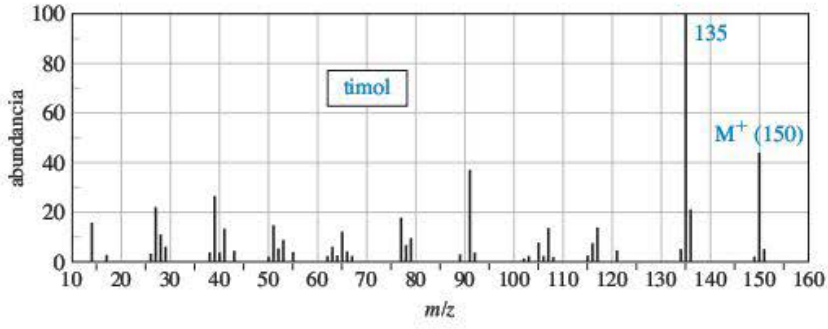
(a) Determine cuáles anillos de estas bases son aromáticos.
(b) Indique cuáles átomos de nitrógeno son básicos.
(c) ¿Algunas de esas bases forman con facilidad tautómeros que sean aromáticos? (Imagine un protón que se mueve del nitrógeno a un grupo carbonilo para formar un derivado fenólico).

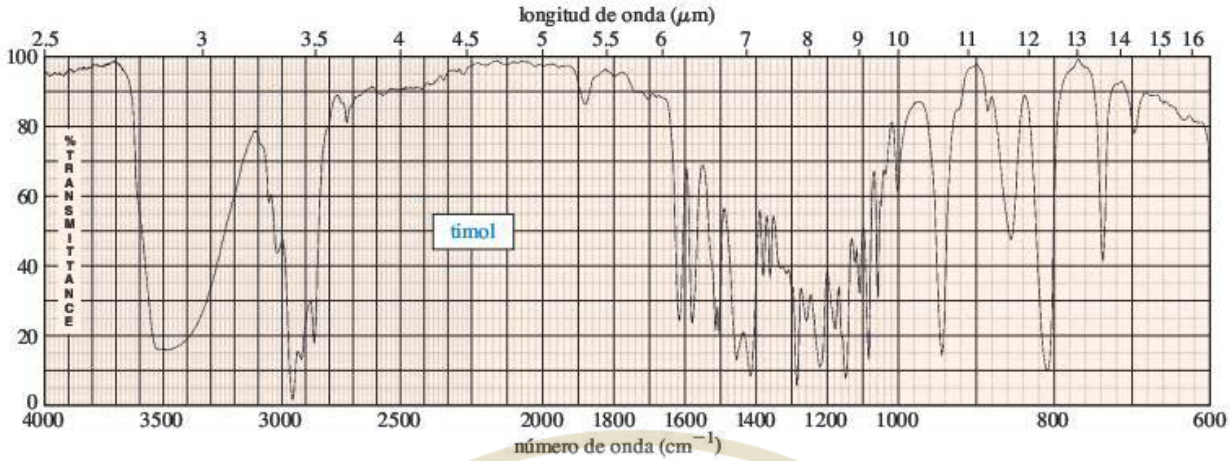
*16-44 Examine el compuesto siguiente que se ha sintetizado y caracterizado:

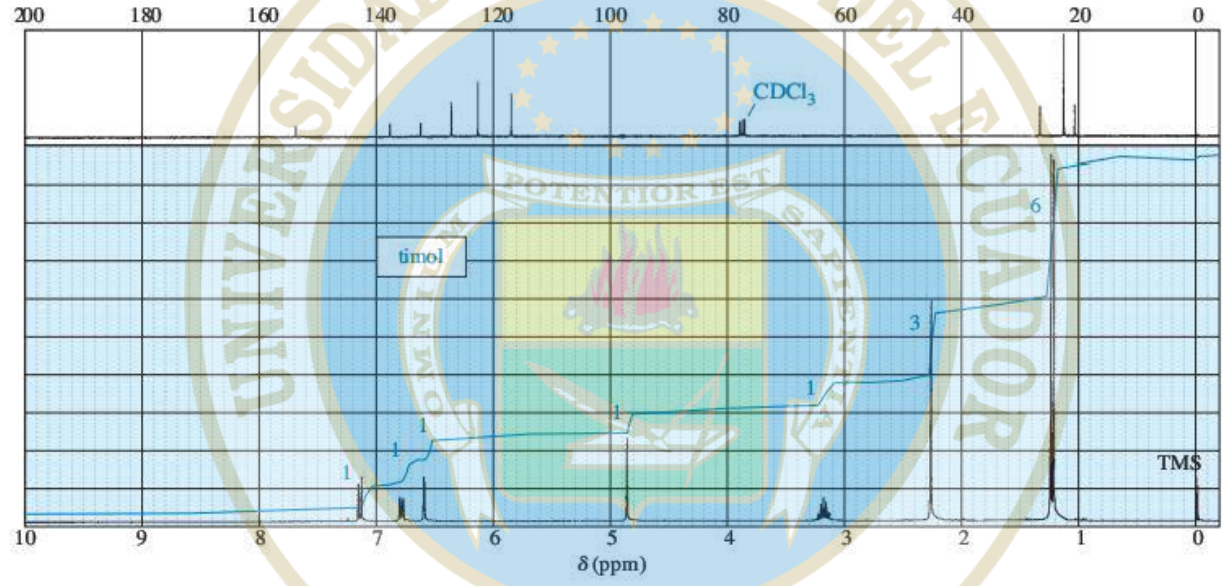


(a) Suponiendo que esta molécula sea totalmente conjugada ¿espera que sea aromática, antiaromática o no aromática?
(b) ¿Por qué se sintetizó esta molécula con sustituyentes *ter*-butilo?, ¿por qué no mejor formar el compuesto no sustituido y estudiarlo?
(c) ¿Espera que el átomo de nitrógeno sea básico? Explique por qué.
(d) A temperatura ambiente, el espectro de RMN muestra sólo dos singuletes, con relación 1:2. La señal menor permanece inalterada a todas las temperaturas. Cuando la temperatura baja a −110 °C, la señal más grande se ensancha y se separa formando dos nuevos singuletes, uno a cada lado del desplazamiento químico original. A −110 °C el espectro consiste en tres singuletes separados, con áreas 1:1:1. Explique qué indican estos datos de RMN acerca de los enlaces en esta molécula. ¿Cómo concuerda su conclusión, basada en los datos de RMN, con su respuesta en el inciso (a)?

16-45 Una alumna encontró un viejo frasco con la etiqueta de "timol," en el almacén. Después de notar un olor agradable, obtuvo los siguientes espectros de masas, IR y RMN. El pico de RMN a δ4.8 desaparece al agitar con D_2O. Proponga una estructura para el timol y vea si su estructura es consistente con los espectros. Proponga una fragmentación para explicar el pico del espectro de masa en m/z 135 y demuestre por qué el ion que resulta es relativamente estable.

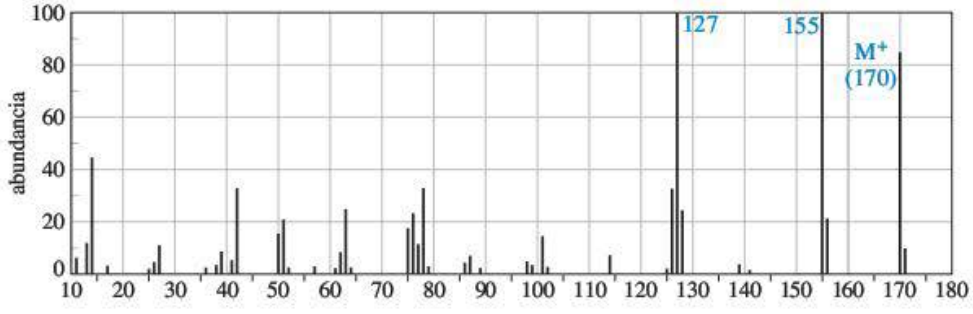


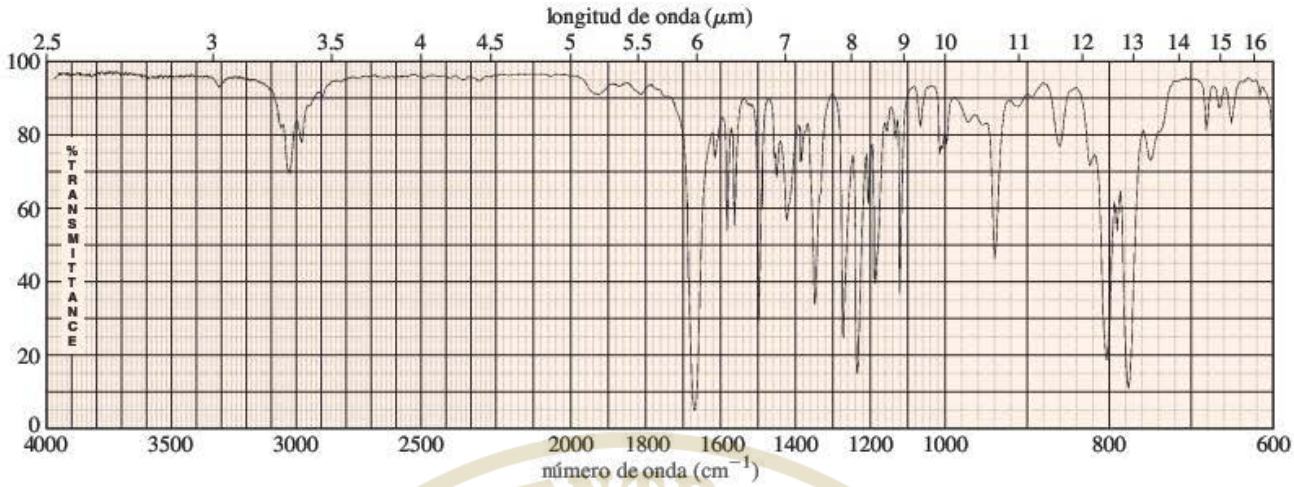


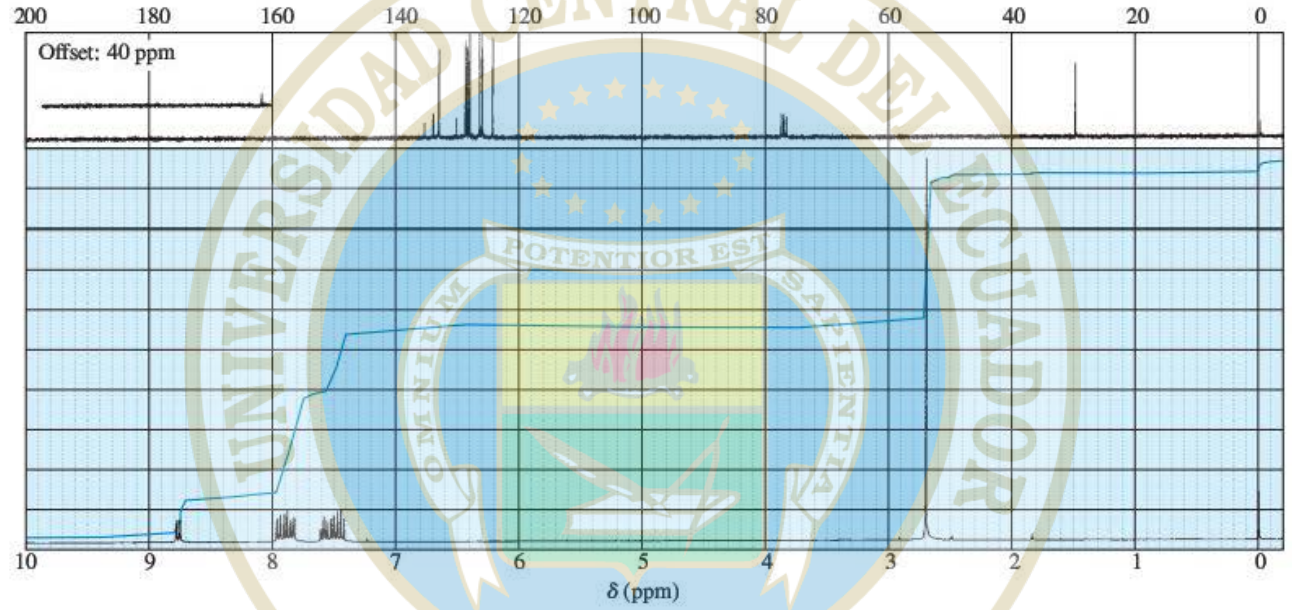


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

***16-46** Un compuesto desconocido produce los siguientes espectros de masas, IR y RMN. Proponga una estructura e indique por qué es consistente con los espectros. Muestre las fragmentaciones que producen los picos prominentes a m/z 127 y 155 en el espectro de masas.

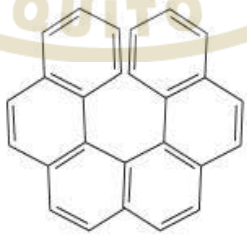






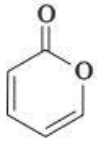
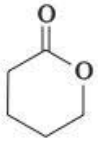
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 162
QUITO

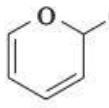
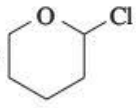
***16-47** El hexaheliceno parece un mal candidato para tener actividad óptica, porque todos sus átomos de carbono tienen hibridación sp^2, y por ser presumiblemente plano. Sin embargo, se ha sintetizado el hexaheliceno y se separó en enantiómeros. Su rotación óptica es enorme: $[\alpha]_D = 3700\,°$. Explique por qué el hexaheliceno es ópticamente activo y trate de explicar por qué la rotación es tan grande.

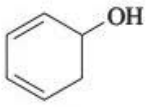
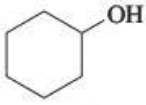


hexaheliceno

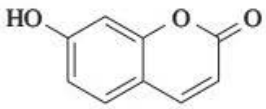
16-48 A continuación se representan cuatro compuestos. Esos compuestos reaccionan con más rapidez, o reaccionan con constantes de equilibrio más favorables que compuestos similares con sistemas menos conjugados. En cada caso explique la mayor reactividad.

(a)  es más básico que 

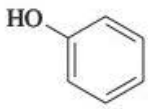
(b)  se ioniza con más facilidad que 

(c)  se deshidrata bajo condiciones mucho más moderadas que 

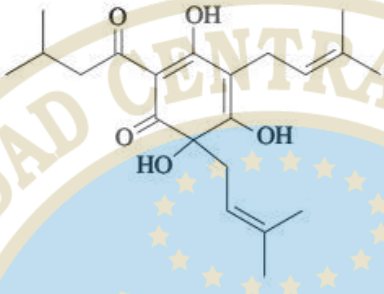
(d) La umbeliferona (7-hidroxicumarina) es un producto vegetal común, que se usa en las lociones de filtro solar.



umbeliferona

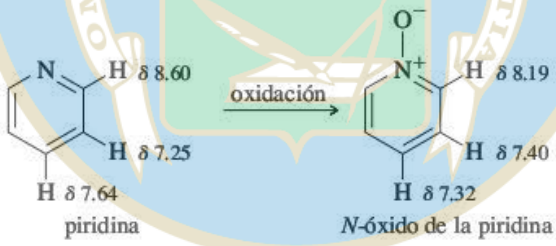
es más ácida que 

16-49 Durante la fermentación de la cerveza se agrega lúpulo como fuente de los saborizantes amargos llamados alfa-ácidos o humulonas. La humulona, una de las principales humulonas del lúpulo, se usa como un bacteriostático que puede resistir la esterilización en autoclave conservando su efecto bacteriostático. ¿Es aromática la humulona?



humulona

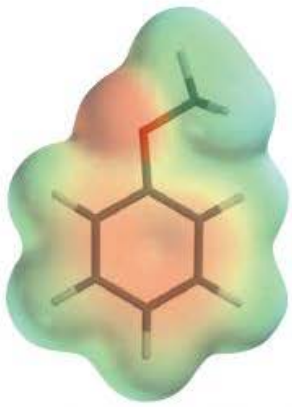
16-50 Los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la piridina, en resonancia magnética nuclear, se indican abajo. Son desplazamientos químicos aromáticos típicos, excepto que los protones *orto* (en el carbono unido al nitrógeno) están desprotegidos a δ8.60. Con un oxidante adecuado (por ejemplo, un peroxiácido) se puede agregar un átomo de oxígeno a la piridina para obtener el *N*-óxido de la piridina. El efecto de este átomo de oxígeno adicionado es para desplazar los protones *orto* a *campo alto*, de δ8.60 a δ8.19. Los protones *meta* se desplazan a *campo bajo* de δ7.25 a δ7.40. Los protones *para* se desplazan a *campo alto*, de δ7.64 a δ7.32. Explique este curioso efecto, desplazando algunos protones a campo alto y otros a campo bajo.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO

17 REACCIONES DE LOS COMPUESTOS AROMÁTICOS

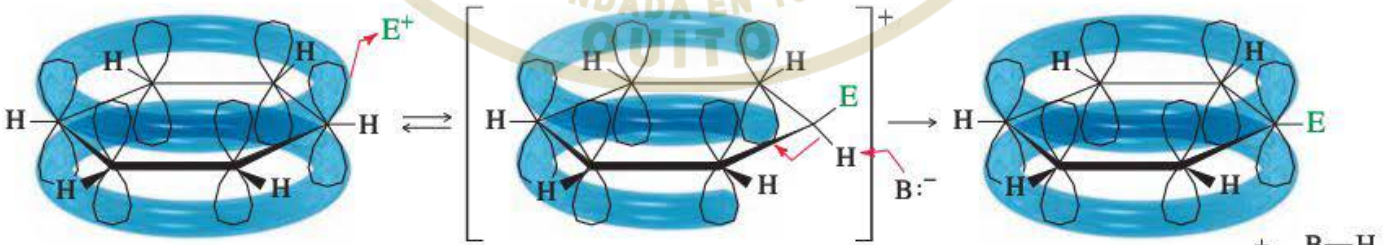


Mapa de potencial electrostático del anisol

Los compuestos aromáticos experimentan muchas reacciones, pero son relativamente pocas las que afectan las uniones con el anillo aromático mismo. La mayor parte de esas reacciones son características de los compuestos aromáticos. Gran parte de este capítulo trata sobre la *sustitución electrofílica aromática*, el mecanismo más importante que está involucrado en las reacciones de los compuestos aromáticos. Muchas reacciones del benceno y sus derivados se explican con variaciones menores de la sustitución electrofílica aromática. Aquí se estudiarán algunas de ellas, y luego se verá la forma en la que los sustituyentes presentes en el anillo influyen sobre su reactividad frente a la sustitución electrofílica aromática, y la regioquímica que se observa en los productos. También se estudiarán otras reacciones de los compuestos aromáticos, incluyendo la sustitución nucleofílica aromática, las reacciones de adición, las reacciones en las cadenas laterales y las reacciones características que presentan los fenoles.

17-1 Sustitución electrofílica aromática

Al igual que un alqueno, el benceno tiene densidades de electrones pi que se encuentran por arriba y por abajo de la estructura plana formada por los enlaces sigma. Aunque los electrones pi del benceno se encuentran dentro de un sistema aromático estable, están disponibles para atacar a un electrófilo fuerte para formar un carbocatión. Este carbocatión, estabilizado por resonancia, se llama **complejo sigma**, porque el electrófilo está unido con el anillo de benceno mediante un nuevo enlace sigma.



ataque de un electrófilo — complejo sigma — sustituido

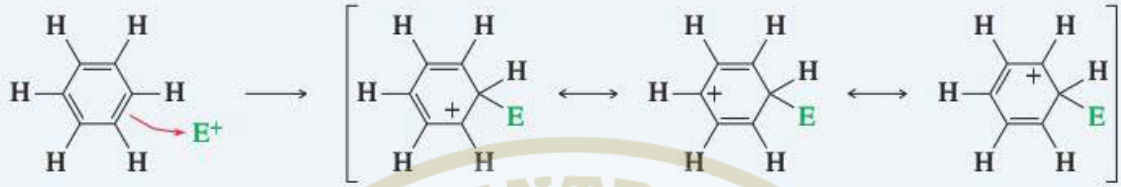
El complejo sigma (que también se llama *ion arenio*) no es aromático, porque el carbono que presenta una hibridación sp^3 interrumpe el anillo de orbitales p. La pérdida de la aromaticidad contribuye a la naturaleza altamente endotérmica de este primer paso. El complejo sigma se vuelve a convertir en un compuesto aromático, ya sea por un paso inverso al primero (y regresando a los reactivos), o bien perdiendo el protón que está en el átomo de carbono tetraédrico sp^3, formándose el producto de la sustitución aromática.

La reacción global es la *sustitución* de un protón (H^+) por un electrófilo (E^+) en el anillo aromático; es la **sustitución electrofílica aromática**. Este tipo de reacciones incluye sustitu-

ciones por una gran variedad de reactivos electrofílicos. Como permite introducir grupos funcionales en forma directa al anillo aromático, la sustitución electrofílica aromática es el método más importante para llevar a cabo la síntesis de los compuestos aromáticos sustituidos.

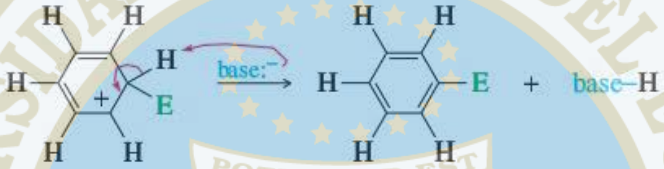
MECANISMO CLAVE 17-1 Sustitución electrofílica aromática

Paso 1: el ataque del electrófilo forma el complejo sigma.



complejo sigma (ion arenio)

Paso 2: la pérdida de un protón regenera la aromaticidad y forma el producto de sustitución.

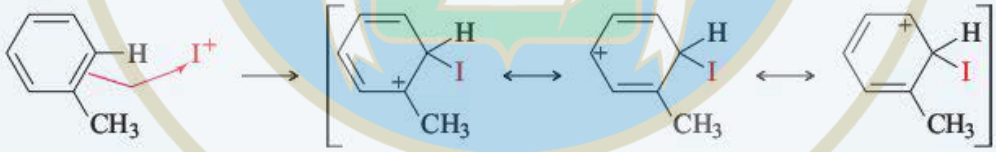


EJEMPLO: Yodación del tolueno

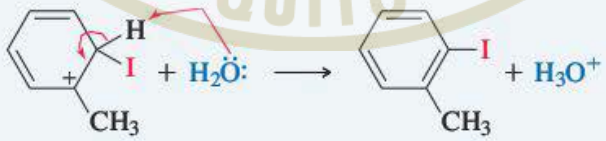
Paso preliminar: formación del electrófilo, I^+ (el catión yodo).

$$\tfrac{1}{2}I_2 + H^+ + HNO_3 \longrightarrow I^+ + NO_2 + H_2O$$

Paso 1: el ataque del electrófilo forma el complejo sigma.



Paso 2: la desprotonación regenera la aromaticidad y forma el producto de sustitución.



(más otros isómeros)

PROBLEMA 17-1

El paso 2 de la yodación del benceno muestra que el agua actúa como una base y abstrae un protón del complejo sigma. No hemos considerado la posibilidad de que el agua actúe como un nucleófilo y ataque al carbocatión, como en la adición electrofílica a un alqueno. Dibuje la reacción que sucedería si el agua reaccionara como un nucleófilo y se adicionara al carbocatión. Explique por qué este tipo de adición se observa rara vez.

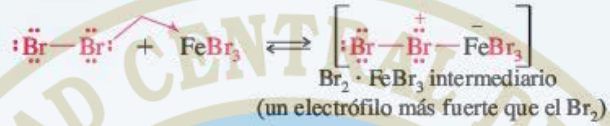
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA BONUM NUM FUNDADA EN 1620 QUITO

17-2 Halogenación del benceno

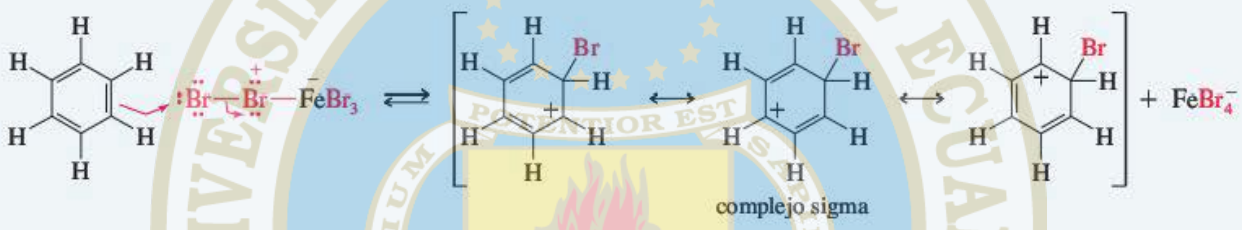
Bromación del benceno La bromación sigue el mecanismo general de sustitución electrofílica aromática. El bromo mismo no es lo suficientemente electrofílico para reaccionar con el benceno, y es difícil la formación del Br^+. Sin embargo, un ácido de Lewis fuerte, como el $FeBr_3$ cataliza la reacción formando un complejo con el Br_2, el cual reacciona como el Br^+. El bromo dona un par de electrones al $FeBr_3$, con lo cual se forma un electrófilo más fuerte en el que se encuentra un enlace Br—Br debilitado, y con una carga parcial positiva en uno de los átomos de bromo. El ataque mediante el benceno forma el complejo sigma. El ion bromuro del $FeBr_4^+$ actúa como una base débil para abstraer un protón del complejo sigma, y forma el producto aromático y HBr regenerando el catalizador.

MECANISMO 17-2 Bromación del benceno

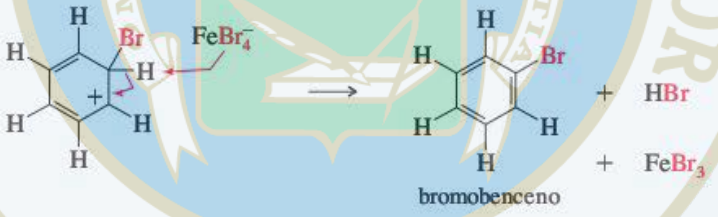
Paso 1: formación de un electrófilo más fuerte.



Paso 2: ataque electrofílico y formación del complejo sigma.

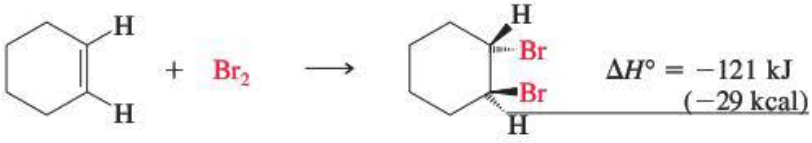


Paso 3: la pérdida de un protón forma los productos.

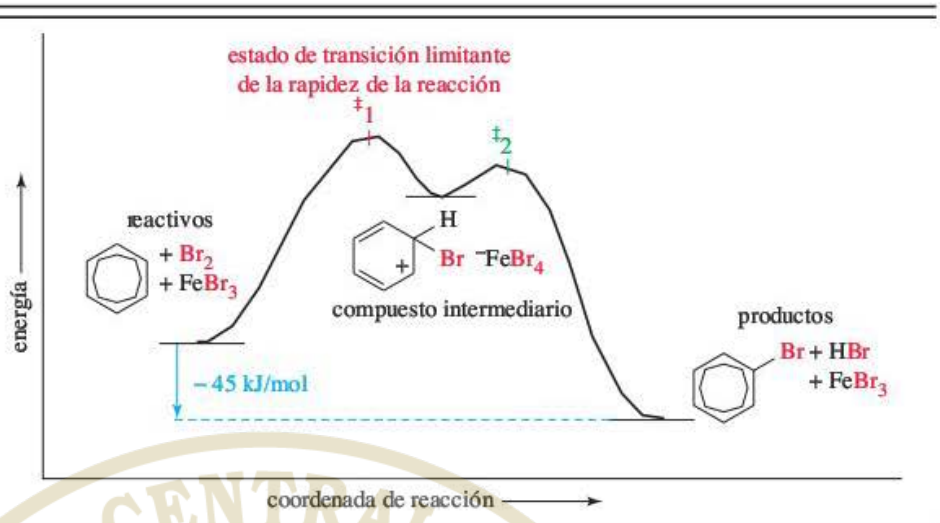


La formación del complejo sigma es el paso determinante de la rapidez de la reacción, y el estado de transición que lleva a ella ocupa el punto más alto de energía en el diagrama de energía (figura 17-1). Este paso es fuertemente endotérmico, porque forma un carbocatión no aromático. El segundo paso es exotérmico, porque se regenera la aromaticidad y se desprende una molécula de HBr. La reacción global es exotérmica, en 45 kJ/mol (10.8 kcal/mol).

Comparación con los alquenos El benceno no es tan reactivo como los alquenos, los cuales reaccionan rápidamente con el bromo a temperatura ambiente para formar productos de adición (sección 8-8). Por ejemplo, el ciclohexeno reacciona y forma el *trans*-1,2-dibromociclohexano. Esta reacción es exotérmica en unos 121 kJ/mol (29 kcal/mol).

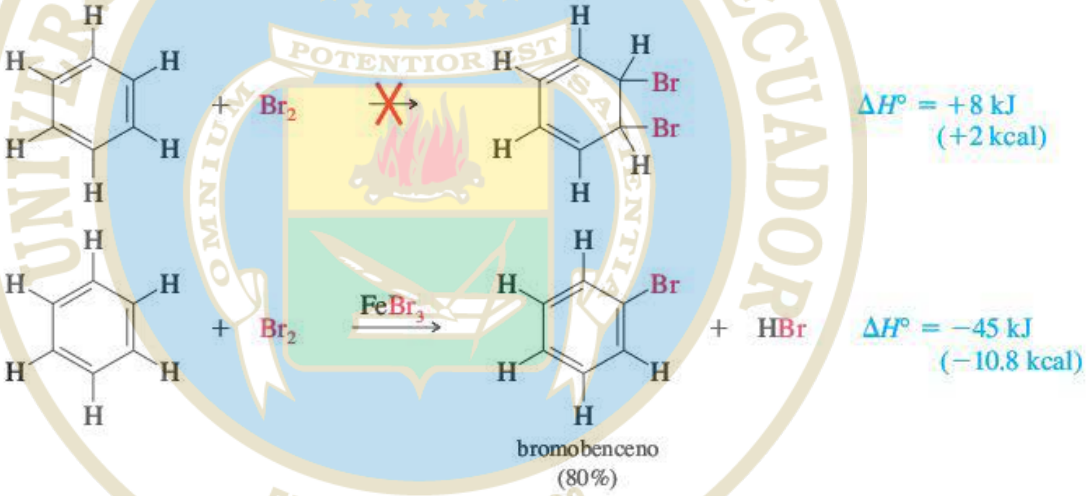


La adición análoga del bromo al benceno es *endotérmica*, porque requiere la pérdida de la estabilidad aromática. La adición no se observa bajo condiciones normales. La *sustitución*



■ **FIGURA 17-1**
El diagrama de energía de la bromación del benceno indica que el primer paso es endotérmico y es el paso determinante de la rapidez de la reacción, y el segundo es muy exotérmico.

de un átomo de hidrógeno por bromo forma un producto aromático. La sustitución es exotérmica, pero requiere un ácido de Lewis como catalizador para convertir al bromo en un electrófilo más fuerte.



Cloración del benceno La cloración del benceno se lleva a cabo en forma muy semejante a la bromación, pero el ácido de Lewis que se usa con más frecuencia como catalizador es el cloruro de aluminio ($AlCl_3$).



Consejo *para resolver problemas*

Observe que las tres formas de resonancia del complejo sigma tienen la carga positiva en los tres átomos de carbono *orto* y *para* con respecto al sitio de la sustitución.

PROBLEMA 17-2

Proponga un mecanismo para la reacción del benceno con cloro, catalizada con cloruro de aluminio.

Yodación del benceno La yodación del benceno requiere de un oxidante ácido, como el ácido nítrico. En la reacción se consume ácido nítrico, por lo que es un reactivo (un oxidante) y no un catalizador.



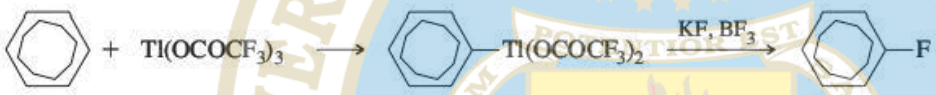
benceno — yodobenceno (85%)

Es probable que la yodación consista en una sustitución electrofílica aromática en la que el catión yodo (I^+) reaccione como un electrófilo. El catión yodo se forma como resultado de la oxidación del yodo por el ácido nítrico.

$$H^+ + HNO_3 + \tfrac{1}{2}I_2 \longrightarrow \underset{\text{catión yodo}}{I^+} + NO_2 + H_2O$$

PROBLEMA 17-3

La fluoración controlada del benceno es difícil, pero se puede llevar a cabo por medio de un procedimiento de talación que consiste de dos pasos. En el primer paso el benceno reacciona con el tri(trifluoroacetato) de talio, $Tl(OCOCF_3)_3$, formando un compuesto intermediario de organotalio. El segundo paso consiste en hacer reaccionar el intermediario organotalio con fluoruro de potasio y trifluoruro de boro para obtener como producto el fluoruro de arilo. Proponga un mecanismo para el primer paso, la talación del benceno.



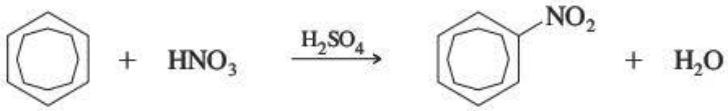
benceno — tris(trifluoroacetato) de talio — un organotalio como intermediario — fluorobenceno

(*Pista:* la ionización del acetato de mercurio produce el electrófilo que lleva a cabo la oximercuración de un alqueno (sección 8-5); una ionización similar del tris(trifluoroacetato) de talio forma un electrófilo que se adiciona por sustitución a un anillo aromático).

Las reacciones de talación son muy útiles, pero los compuestos de organotalio son muy tóxicos, y la piel los absorbe con facilidad.

17-3 Nitración del benceno

El benceno reacciona con ácido nítrico concentrado y caliente para formar el nitrobenceno. Esta reacción lenta es peligrosa, porque una mezcla caliente de ácido nítrico concentrado en presencia de un material oxidable podría explotar. Un procedimiento más seguro y conveniente es usar una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico. El ácido sulfúrico es un catalizador, y permite que la nitración se efectúe más rápidamente y a menores temperaturas.

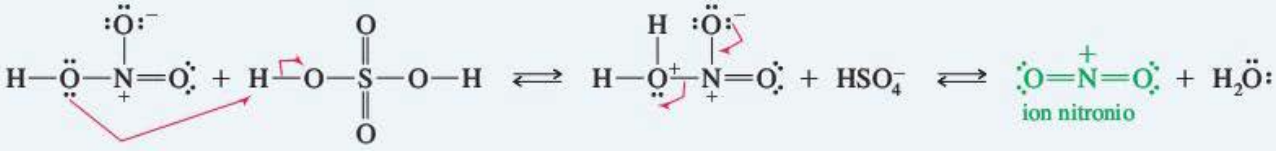


nitrobenceno (85%)

A continuación se muestra el mecanismo. El ácido sulfúrico reacciona con el ácido nítrico para formar el **ion nitronio** ($^+NO_2$), el cual es un electrófilo poderoso (muy reactivo). El mecanismo se parece a otras reacciones de deshidratación catalizadas por el ácido sulfúrico. El ácido sulfúrico protona al grupo hidroxilo del ácido nítrico, y permite que este grupo salga en forma de agua formándose un ion nitronio. El ion nitronio reacciona con el benceno y forma un complejo sigma. La pérdida de un protón del complejo sigma permite que se forme el nitrobenceno.

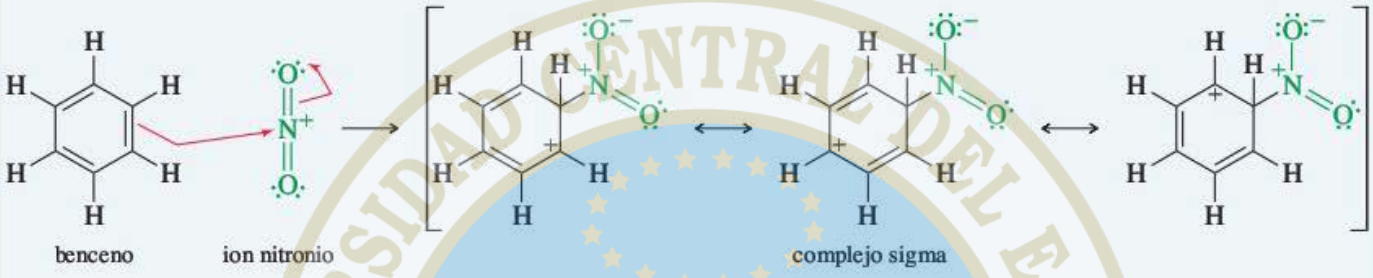
MECANISMO 17-3 Nitración del benceno

Pasos preliminares: formación del ion nitronio, NO_2^+.
El ácido nítrico tiene un grupo hidroxilo que se puede protonar y que salga como agua, en forma parecida a la deshidratación de un alcohol.

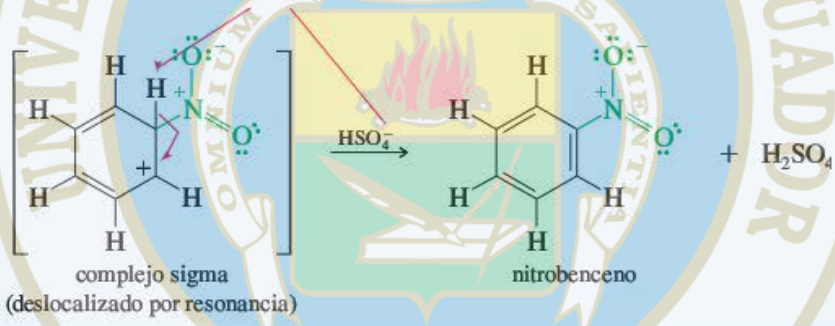


La sustitución electrofílica aromática por el ion nitronio forma el nitrobenceno.

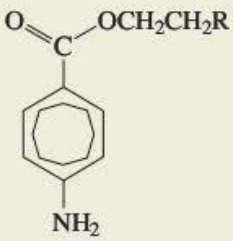
Paso 1: el ataque del electrófilo forma el complejo sigma.



Paso 2: la pérdida de un protón forma el nitrobenceno.

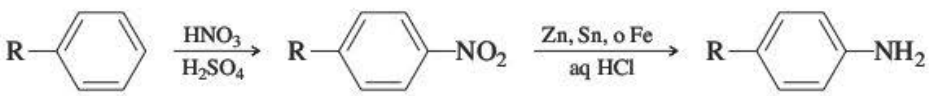


La materia prima para iniciar las síntesis de la benzocaína y la procaína, dos compuestos que son anestésicos locales (vea la sección 19-21), es el *p*-nitrotolueno.



benzocaína (R=H)
procaína (R=NEt_2)

Los grupos nitro aromáticos se reducen con facilidad a grupos amino (—NH_2) cuando se hacen reaccionar con un metal activo, como el estaño, zinc o hierro, en presencia de un ácido diluido. Con frecuencia, el mejor método para introducir un grupo amino a un anillo aromático es llevar a cabo una nitración, seguida de una reducción.



PROBLEMA 17-4

El *p*-xileno se nitra con una mayor rapidez que el benceno. Use las formas de resonancia del complejo sigma para explicar esta mayor rapidez.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA OMNIUM FUNDADA EN 1620

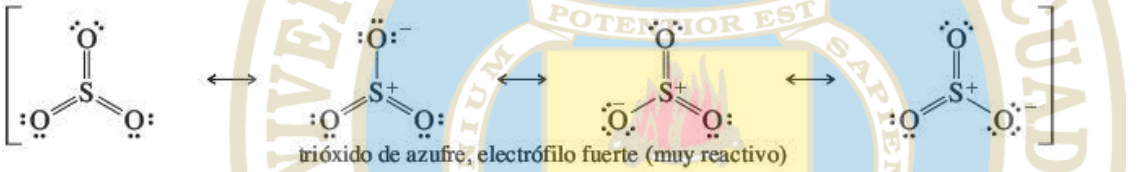
17-4 Sulfonación del benceno

Ya se ha descrito el uso de los ésteres del ácido *p*-toluensulfónico como derivados activados de los alcoholes, con un buen grupo saliente, el grupo tosilato (sección 11-5). El ácido *p*-toluensulfónico es un ejemplo de los *ácidos arilsulfónicos* (fórmula general Ar—SO_3H), que con frecuencia se usan como catalizadores por ser ácidos fuertes, con la ventaja de que son solubles en disolventes orgánicos no polares. Los ácidos arilsulfónicos se sintetizan con facilidad por medio de la sulfonación de derivados del benceno, la cual es una reacción de sustitución electrofílica aromática que usa trióxido de azufre (SO_3) como electrófilo.



benceno trióxido de azufre ácido bencensulfónico (95%)

"Ácido sulfúrico fumante" es el nombre común de una disolución de SO_3 en H_2SO_4 al 7%. El trióxido de azufre es el *anhídrido* del ácido sulfúrico, lo que quiere decir que cuando se adiciona agua al SO_3 se forma el H_2SO_4. Aunque no tiene carga, el trióxido de azufre es un electrófilo fuerte, con tres enlaces sulfonilo (S=O) que retiran densidad electrónica del átomo de azufre. El benceno ataca al trióxido de azufre y forma un complejo sigma. La pérdida de un protón en el carbono tetraédrico y la reprotonación del oxígeno permiten obtener el ácido bencensulfónico.



trióxido de azufre, electrófilo fuerte (muy reactivo)

MECANISMO 17-4 Sulfonación del benceno

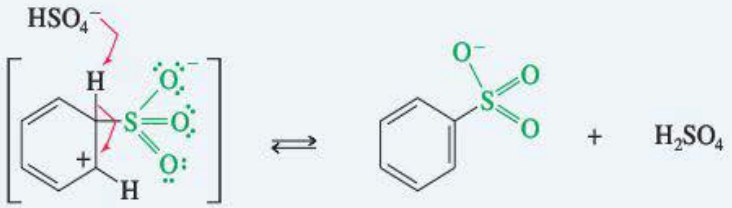
El trióxido de azufre es un electrófilo fuerte (muy reactivo).

Paso 1: el ataque al electrófilo forma el complejo sigma.



benceno trióxido de azufre complejo sigma (deslocalizado por resonancia)

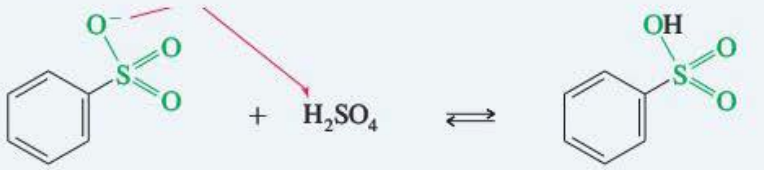
Paso 2: la pérdida de un protón regenera un anillo aromático.



complejo sigma ion bencensulfonato

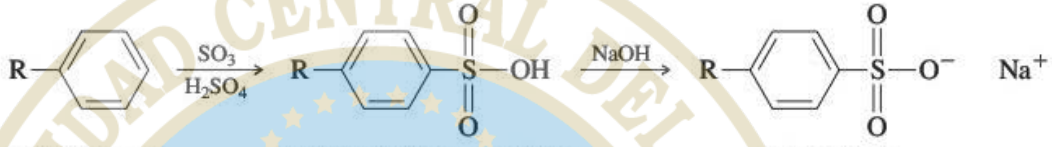
(*Continúa*)

Paso 3: el grupo sulfonato se puede protonar en presencia de un ácido fuerte.



ácido bencensulfónico

La sulfonación es una reacción que tiene importancia económica, porque los sulfonatos de los alquilbencenos se usan mucho como detergentes. La sulfonación de un alquilbenceno (R = C_{10} a C_{14} no ramificado) forma un ácido alquilbencensulfónico, que se neutraliza con una base formando un detergente de alquilbencensulfonato. Los detergentes se explicarán con más detalle en la sección 25-4.



un alquilbenceno — un ácido alquilbencensulfónico — detergente de alquilbencensulfonato

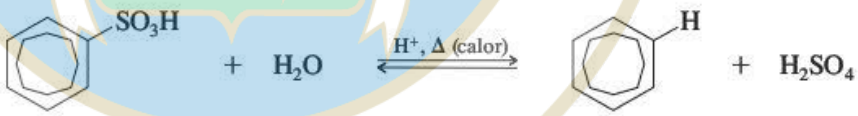
PROBLEMA 17-5

Use formas de resonancia para demostrar que el complejo sigma dipolar que se ve en la sulfonación del benceno tiene deslocalizada su carga positiva sobre tres átomos de carbono, y su carga negativa se encuentra deslocalizada sobre tres átomos de oxígeno.

Grandes cantidades de compuestos aromáticos sulfonados se liberan en el ambiente, debido a que los detergentes se usan tanto a nivel industrial como doméstico. Los microbios que se encuentran en el ambiente metabolizan con facilidad los alquilbencensulfonatos con grupos alquilo no ramificados, por lo que se puede considerar que esos compuestos son ***biodegradables***.

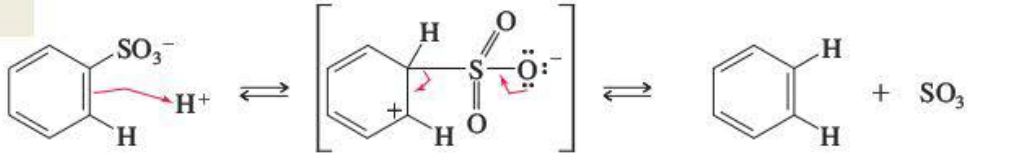
Los primeros detergentes sintéticos tenían grupos alquilo ramificados. Esos alquilbencensulfonatos ramificados no se biodegradan con facilidad, y como resultado se llegaron a acumular en el ambiente. Los lagos y los ríos comenzaron a hacer espuma, y la flora y la fauna padecieron las propiedades tensoactivas de estos detergentes, ya que éstos permitían que el agua mojara su piel y plumas, los cuales normalmente son impermeables.

Desulfonación La sulfonación es reversible y un grupo ácido sulfónico puede eliminarse de un anillo aromático, calentando el ácido sulfónico en presencia de ácido sulfúrico diluido. En la práctica se usa con frecuencia vapor de agua como fuente de agua y de calor para llevar a cabo la reacción de **desulfonación**.



ácido bencensulfónico — benceno (95%)

La desulfonación sigue el mismo mecanismo que la sulfonación, pero en sentido inverso. Un protón se adiciona a un carbono del anillo para formar un complejo sigma; a continuación la pérdida de trióxido de azufre forma el anillo aromático no sustituido. Un exceso de agua elimina al SO_3 del equilibrio, hidratándolo para formar ácido sulfúrico.



(deslocalizado por resonancia) — (SO_3 + H_2O ⇌ H_2SO_4)

Protonación del anillo aromático: intercambio hidrógeno-deuterio La reacción de desulfonación implica la protonación de un anillo aromático para formar un complejo sigma. De la misma manera, si un protón ataca al benceno, el complejo sigma puede perder uno de los dos protones en el carbono tetraédrico. Se puede demostrar que se ha producido una reac-

ción, usando un ion deuterio (D^+) en lugar de un protón, y demostrando que el producto contiene un átomo de deuterio en lugar del hidrógeno. Este experimento se hace con facilidad agregando SO_3 a D_2O (agua pesada) para generar D_2SO_4. El benceno reacciona y forma un producto deuterado.



(deslocalizado por resonancia)

La reacción es reversible y en el equilibrio, los productos finales reflejan la relación D/H de la disolución. Un gran exceso de deuterio forma un producto con los seis hidrógenos del anillo de benceno sustituidos por deuterio. Esta reacción sirve como síntesis de benceno-d_6 (C_6D_6), un disolvente que se usa con frecuencia en la resonancia magnética nuclear.

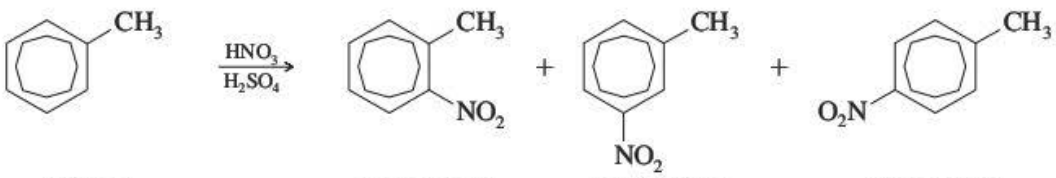


benceno benceno-d_6

17-5 Nitración del tolueno: efecto del grupo alquilo sobre la sustitución

Hasta ahora hemos descrito sólo al benceno como el sustrato para la sustitución electrofílica aromática. Para sintetizar compuestos aromáticos más complicados debemos tener en cuenta los efectos que otros sustituyentes podrían tener sobre sustituciones posteriores. Por ejemplo, el tolueno (metilbenceno) reacciona con una mezcla de los ácidos nítrico y sulfúrico, en forma muy parecida a como lo hace el benceno, pero con algunas diferencias interesantes:

1. El tolueno reacciona unas 25 veces más rápido que el benceno bajo las mismas condiciones. Se dice que el tolueno está **activado** frente a las reacciones de sustitución electrofílica aromática, y que el grupo metilo es un **grupo activador**.
2. La nitración del tolueno forma una mezcla de productos, principalmente aquellos que resultan de la sustitución en las posiciones *orto* y *para*. Por esta preferencia se dice que el grupo metilo del tolueno es un orientador ***orto-para***.



tolueno *o*-nitrotolueno (60%) *m*-nitrotolueno (4%) *p*-nitrotolueno (36%)

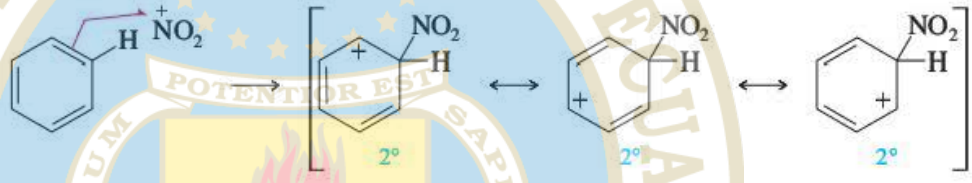
Estas relaciones entre los productos obtenidos indican que la orientación de la sustitución no es aleatoria. Si cada posición C—H fuera igualmente reactiva, habría cantidades iguales de sustitución en *orto* y *meta*, y la mitad de la sustitución en *para*: 40% en *orto*, * 40% en *meta* y 20% en *para*. Ésta es la predicción estadística basada en dos posiciones *orto*, dos posiciones *meta* y sólo una posición *para* que existe para la sustitución.



El paso que limita la rapidez de la reacción (el estado de transición de máxima energía) de la sustitución electrofílica aromática es el primero, la formación del complejo sigma. Este paso es cuando el electrófilo se une al anillo y determina el patrón de sustitución. Se puede explicar la mayor rapidez de reacción y la preferencia hacia las sustituciones *orto* y *para* si se consideran las estructuras de los complejos sigma que se forman como intermediarios. En esta reacción endotérmica, la estructura del estado de transición que forma el complejo sigma se asemeja al producto, el complejo sigma (postulado de Hammond, sección 4-14). Se justifica el uso de las estabilidades de los complejos sigma para indicar las energías relativas de los estados de transición que dan lugar a la formación de esos complejos.

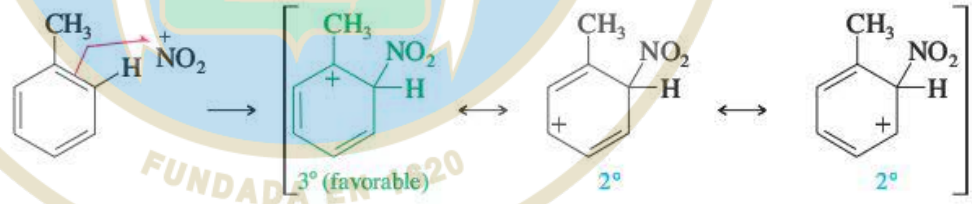
Cuando el benceno reacciona con el ion nitronio, el complejo sigma que resulta tiene la carga positiva distribuida sobre tres átomos de carbono secundarios (2°).

Benceno

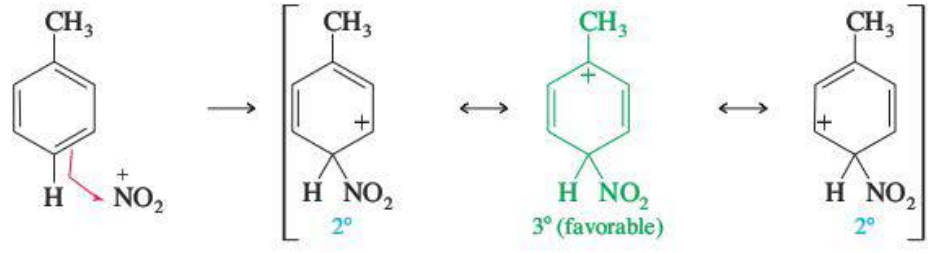


En la sustitución *orto* o *para* del tolueno, la carga positiva se reparte sobre dos carbonos secundarios y un carbono terciario (3°) (el que tiene el grupo CH_3).

Ataque orto



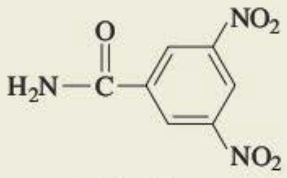
Ataque para



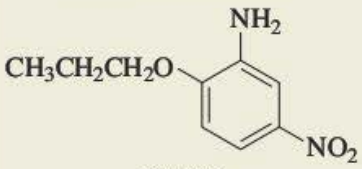
Como los complejos sigma para los ataques en las posiciones *orto* y *para* tienen formas de resonancia con carbocationes terciarios, son más estables que el complejo sigma para la nitración del benceno. Por ello, las posiciones *orto* y *para* del tolueno reaccionan con mayor rapidez que el benceno mismo.

El complejo sigma para la sustitución *meta* tiene su carga positiva repartida sobre tres carbonos 2°; este compuesto intermediario tiene una energía similar al producto intermediario en

Los nitrocompuestos aromáticos forman parte de muchas medicinas y otros productos de consumo. Por ejemplo, la nitromida (3,5-dinitrobenzamida) es un antibacteriano importante, y el Ultrasüss (5-nitro-2-propoxianilina) es 4100 veces más dulce que el azúcar de caña.



nitromida
(3,5-dinitrobenzamida)



Ultrasüss
(5-nitro-2-propoxianilina)

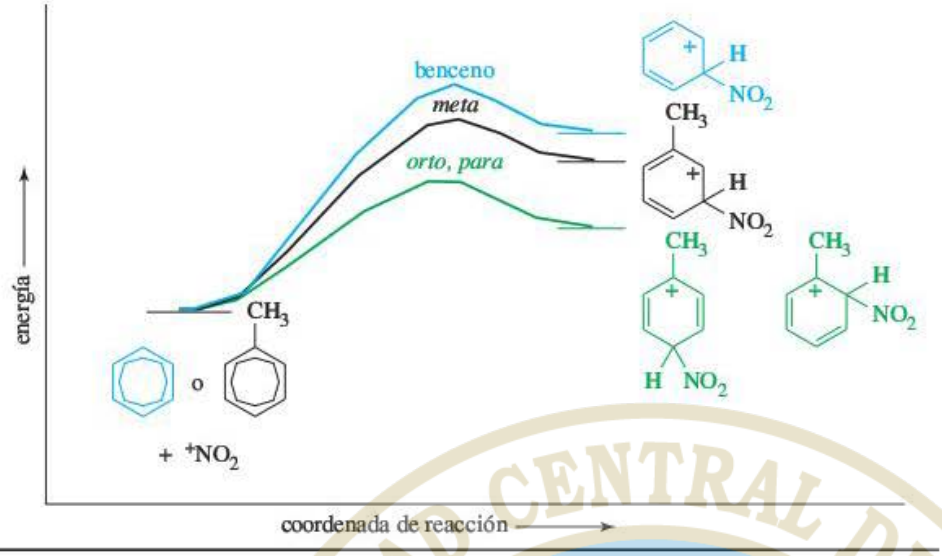
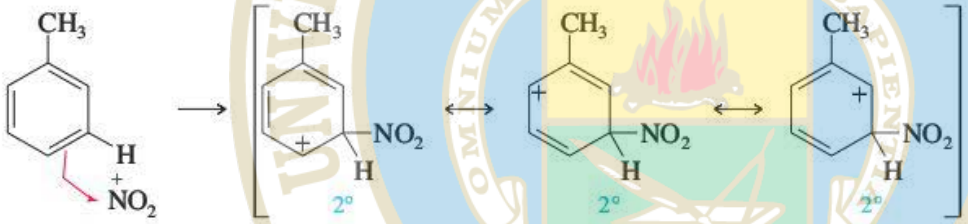


FIGURA 17-2
Perfiles de energía con un grupo activador. El grupo metilo del tolueno estabiliza a los complejos sigma y a los estados de transición que conducen a ellos. Esta estabilización es más efectiva cuando el grupo metilo está en posición *orto* o *para* con respecto al sitio donde ocurre la sustitución.

la sustitución del benceno. Por ello, la sustitución *meta* del tolueno no tiene la gran rapidez que se observa en las sustituciones *orto* y *para*.

Ataque meta



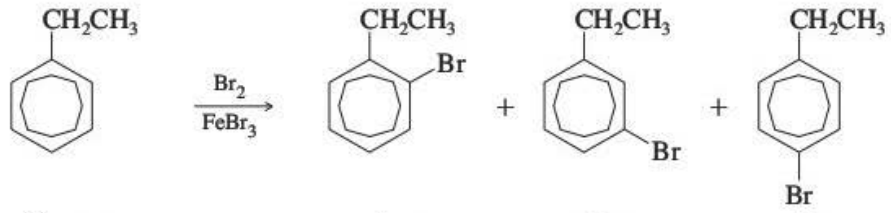
El grupo metilo en el tolueno es donador de densidad electrónica; estabiliza entonces al complejo sigma que se forma como intermediario y al estado de transición limitante de la rapidez de la reacción que lleva a su formación. Este efecto estabilizador es grande cuando se sitúa en las posiciones *orto* o *para* con respecto a la posición del sustituyente, y la carga positiva se deslocaliza sobre el átomo de carbono terciario. Cuando la sustitución se lleva a cabo en la posición *meta*, la carga positiva no está deslocalizada en el carbono terciario, y el grupo metilo tiene un menor efecto sobre la estabilidad del complejo sigma. En la figura 17-2 se comparan los diagramas de energía de reacción para la nitración del benceno y el tolueno en las posiciones *orto*, *meta* y *para*.

17-6 Sustituyentes activadores, orientadores *orto-para*

17-6A Grupos alquilo

Los resultados que se observaron con el tolueno son válidos para cualquier alquilbenceno que experimente una sustitución electrofílica aromática. La sustitución *orto* o *para* con respecto al grupo alquilo forma un estado de transición y un producto intermediario con la carga positiva compartida por el átomo de carbono terciario. El resultado es que los alquilbencenos presentan una sustitución electrofílica aromática más rápida que el benceno, y los productos están sustituidos principalmente en las posiciones *orto* y *para*. Por tanto, un grupo alquilo es un sustituyente activador y es un **orientador *orto-para***. A este efecto se le llama **estabilización por efecto inductivo**, porque el grupo alquilo dona densidad electrónica a través del enlace sigma que lo une con el anillo de benceno.

A continuación se presenta la reacción del etilbenceno con el bromo, catalizada por bromuro férrico. Como con el tolueno, la rapidez de formación de los isómeros *orto* y *para* sustituidos son muy altas con respecto a la del isómero *meta*.



etilbenceno | *o*-bromo (38%) | *m*-bromo (< 1%) | *p*-bromo (62%)

PROBLEMA 17-6

(a) Dibuje un mecanismo detallado de la reacción del etilbenceno con bromo, catalizada por $FeBr_3$, e indique por qué el complejo sigma (y el estado de transición que conduce a él) tiene una menor energía para la sustitución en las posiciones *orto* y *para* que para la sustitución en la posición *meta*.

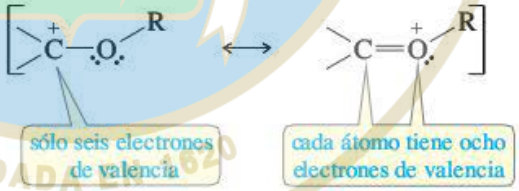
(b) Explique por qué la nitración del *m*-xileno es 100 veces más rápida que la del *p*-xileno.

PROBLEMA 17-7

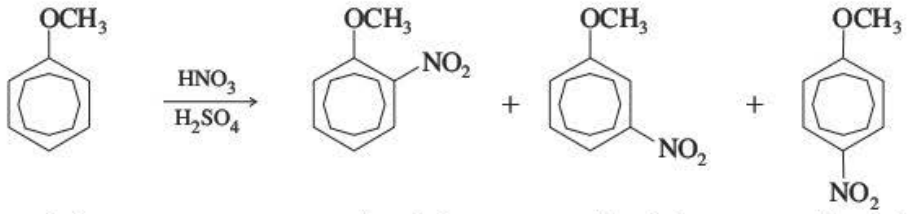
El estireno (vinilbenceno) presenta una sustitución electrofílica aromática mucho más rápida que el benceno, y se ve que los productos principales que se forman son estirenos sustituidos en las posiciones *orto* y *para*. Use las formas de resonancia de los productos intermediarios para explicar estos resultados.

17-6B Sustituyentes con electrones no enlazados

Grupos alcoxilo El anisol (metoxibenceno) se nitra unas 10,000 veces más rápido que el benceno, y unas 400 veces más rápido que el tolueno. Este resultado parece curioso, porque el oxígeno es un elemento muy electronegativo, pero dona densidad electrónica para estabilizar al estado de transición y al complejo sigma. Recuerde que los electrones no enlazados de un átomo de oxígeno que están adyacentes a un carbocatión estabilizan la carga positiva por resonancia.



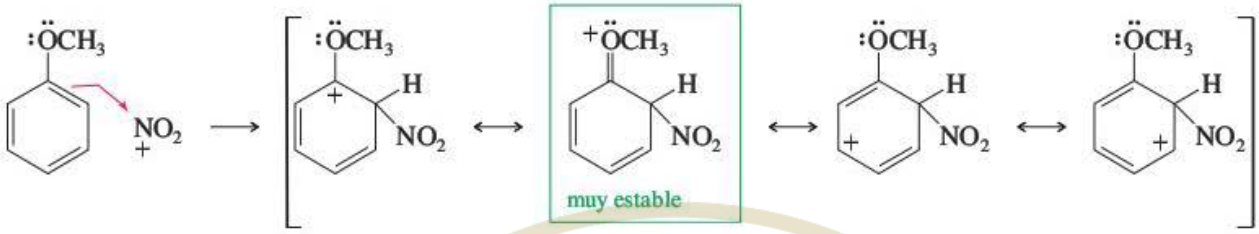
La segunda forma de resonancia coloca la carga positiva en el átomo electronegativo de oxígeno, pero éste tiene más enlaces covalentes y proporciona un octeto a cada átomo en su capa de valencia. A este tipo de estabilización se le llama **estabilización por resonancia**, y al átomo de oxígeno se le llama **donador por resonancia** o **donador pi**, porque dona densidad electrónica a través de un enlace pi en una de las estructuras de resonancia. Como los grupos alquilo, el grupo metoxilo del anisol activa las posiciones *orto* y *para* en forma preferente.



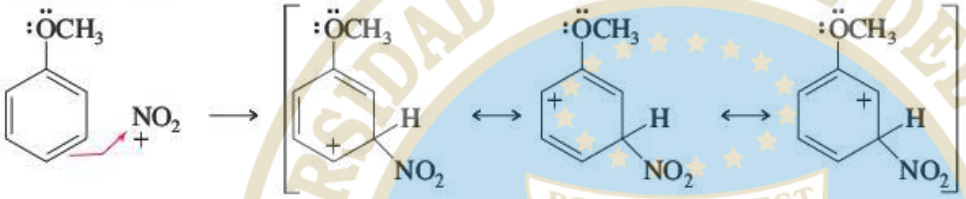
anisol | *o*-nitroanisol (31%) | *m*-nitroanisol (2%) | *p*-nitroanisol (67%)

Las formas de resonancia muestran que el grupo metoxilo estabiliza eficazmente al complejo sigma si se encuentra en posición *orto* o *para* con respecto al sitio donde ocurre la sustitución, pero no si está en la posición *meta*. La estabilización por resonancia se debe a la formación de un enlace pi entre el sustituyente —OCH_3 y el anillo.

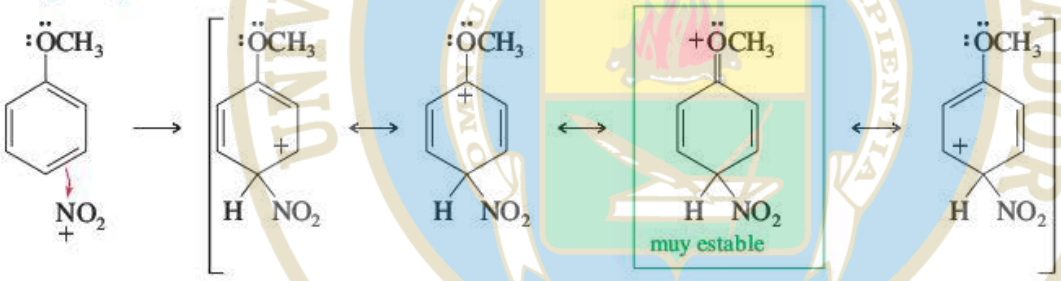
Ataque en orto



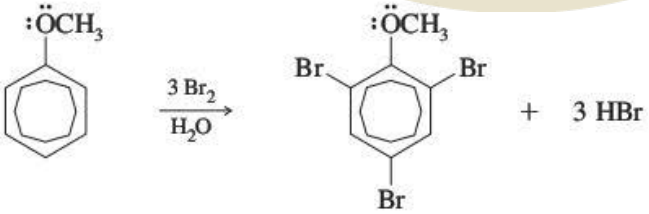
Ataque en meta



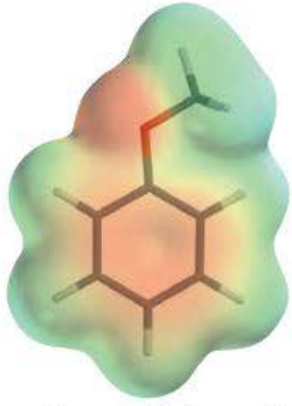
Ataque en para



Un grupo metoxilo es un activador tan fuerte, que el anisol se broma con rapidez en agua y sin catalizador. En presencia de un exceso de bromo, esta reacción prosigue hasta la formación del compuesto tribromado como producto final.



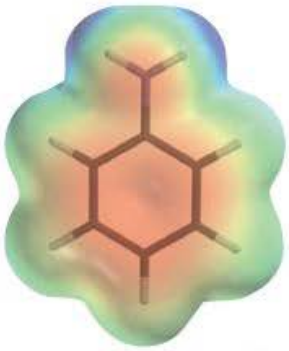
anisol — 2,4,6-tribromoanisol (100%)



El mapa de potencial electrostático del anisol muestra que el anillo aromático es rico en densidad electrónica (rojo), lo que coincide con la observación de que el anisol está fuertemente activado frente a reacciones con electrófilos.

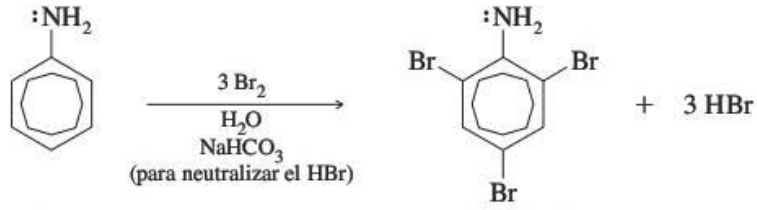
PROBLEMA 17-8

Proponga un mecanismo para la bromación del etoxibenceno donde se obtienen *o*- y *p*-bromoetoxibenceno.



El mapa de potencial electrostático de la anilina muestra que el anillo aromático es todavía más rico en densidad electrónica (rojo) que el del anisol.

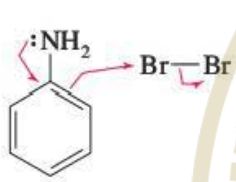
Grupos amino Al igual que un grupo alcoxilo, un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazado actúa como un grupo activador poderoso. Por ejemplo, la anilina tiene una primera bromación (sin catalizador) en agua de bromo y forma el tribromuro. Para neutralizar al HBr que se forma, y para evitar la protonación del grupo amino ($—NH_2$) básico (vea el problema 17-11), se agrega bicarbonato de sodio.

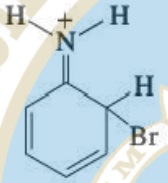


anilina — 2,4,6-tribromoanilina (100%)

Los electrones no enlazados del nitrógeno dan lugar a una estabilización por resonancia en el complejo sigma si el ataque se lleva a cabo en las posiciones *orto* o *para* con respecto al átomo de nitrógeno.

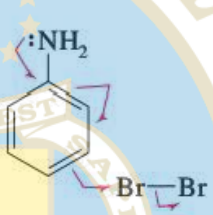
Ataque en orto

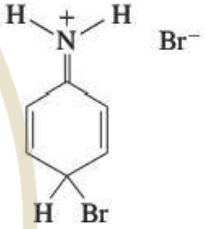




(más otras formas de resonancia)

Ataque en para





(más otras formas de resonancia)

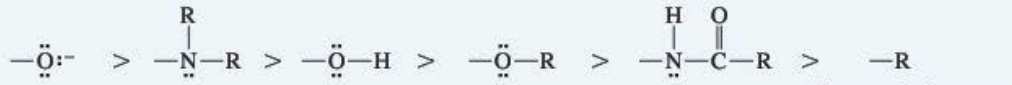
PROBLEMA 17-9

Dibuje todas las formas de resonancia para los complejos sigma que corresponden a la bromación de la anilina, en las posiciones *orto*, *meta* y *para*.

Por todo lo anterior, cualquier sustituyente que tenga un par libre de electrones en el átomo unido al anillo puede dar estabilización por resonancia a un complejo sigma. A continuación se presentan varios ejemplos en orden decreciente de su activación sobre un anillo aromático. Todos estos sustituyentes son activadores fuertes, y todos son orientadores *orto-para*.

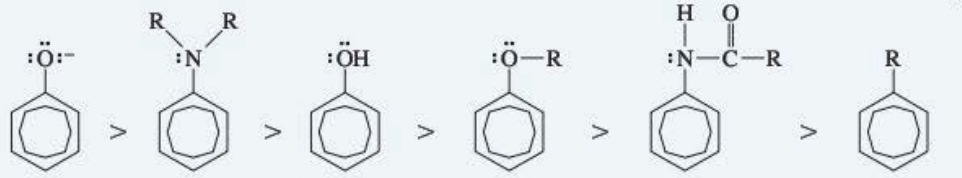
RESUMEN Grupos y compuestos activadores, orientadores *orto-para*

Grupos



(sin pares de electrones no enlazados)

Compuestos

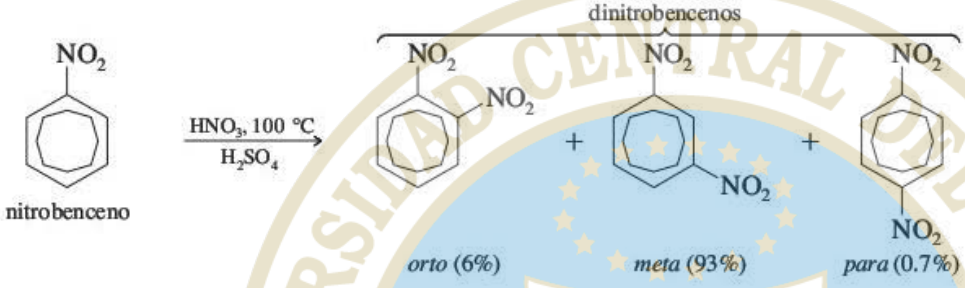


PROBLEMA 17-10

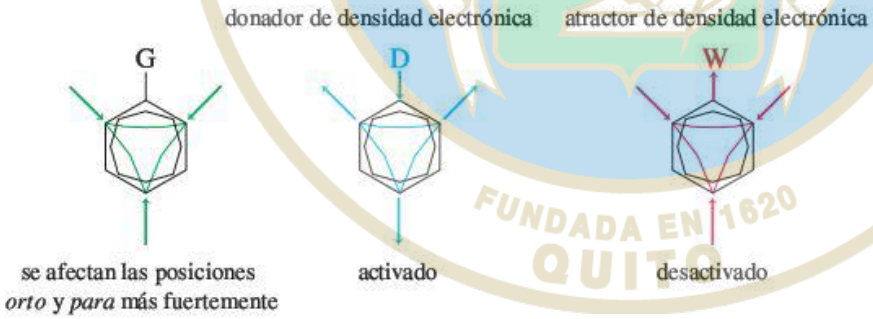
Cuando se agrega bromo a dos vasos de precipitados, uno que contiene éter fenil isopropílico y el otro con ciclohexeno, el color del bromo desaparece en ambos vasos. ¿Qué observación podría usted hacer con esta prueba que le permitiera distinguir entre el alqueno y el aril éter?

17-7 Sustituyentes desactivadores, orientadores *meta*

El nitrobenceno es unas 100,000 veces *menos* reactivo que el benceno frente a la sustitución electrofílica aromática. Por ejemplo, para nitrar el nitrobenceno se requieren ácidos sulfúrico y nítrico concentrados a temperaturas mayores de 100 °C. La nitración se lleva a cabo lentamente, y como producto principal se obtiene el isómero *meta*.



Estos resultados no deben sorprender. Ya se ha visto que un sustituyente en el anillo de benceno tiene su efecto máximo sobre los átomos de carbono en las posiciones *orto* y *para* con respecto al sustituyente. Un sustituyente donador de densidad electrónica activa principalmente las posiciones *orto* y *para*, y un sustituyente atractor de densidad electrónica (como un grupo nitro) desactiva principalmente las posiciones *orto* y *para*.

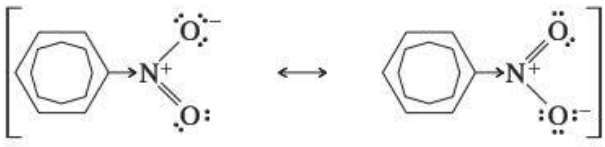




El mapa de potencial electrostático del nitrobenceno muestra que el anillo aromático es pobre en densidad electrónica (tono azul), lo que coincide con la observación de que el nitrobenceno está desactivado frente a reacciones con electrófilos.

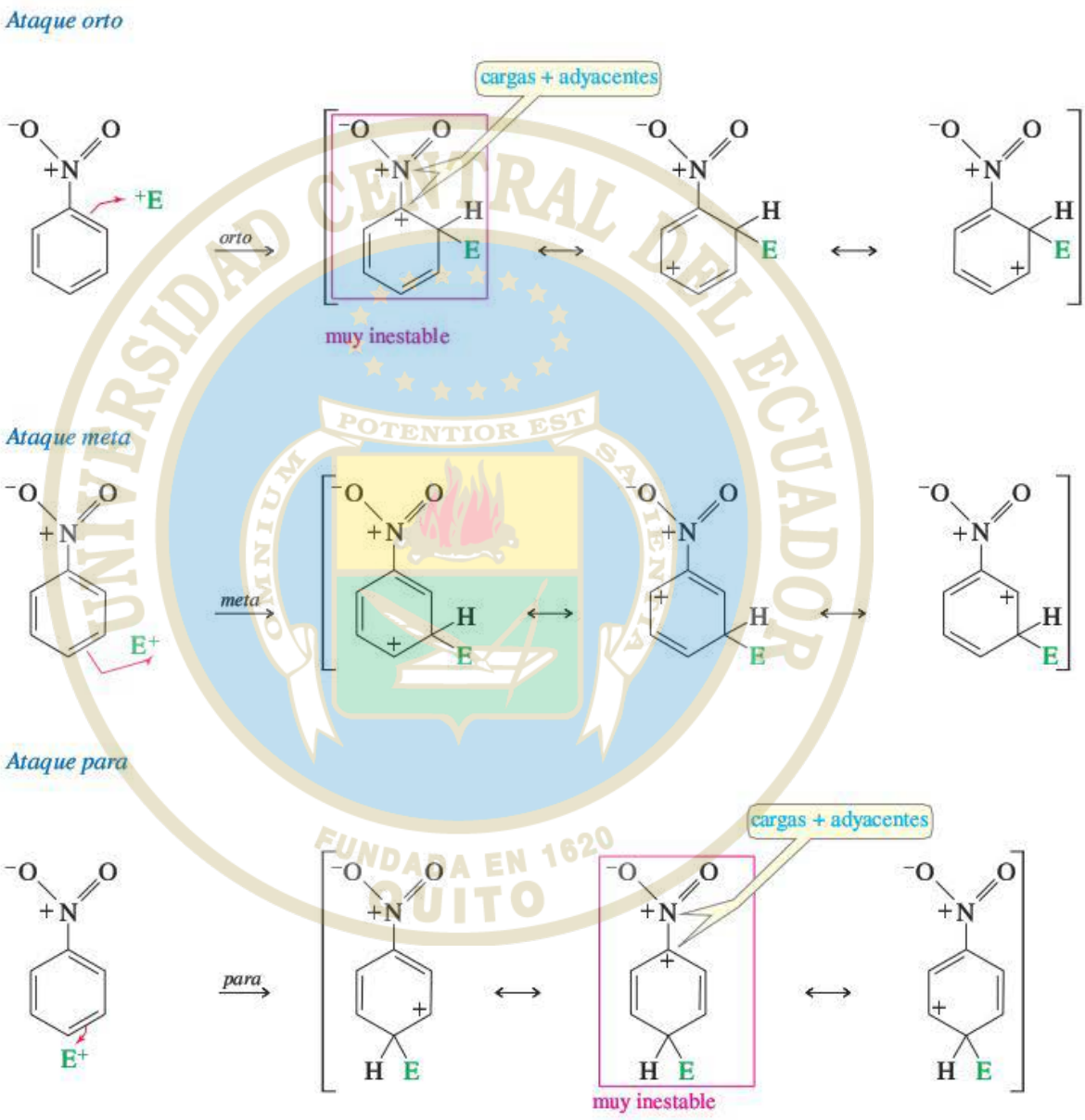
Esta desactivación selectiva hace que las posiciones *meta* sean las más reactivas, y se ve la sustitución *meta* en los productos. Los **orientadores *meta*** que con frecuencia se llaman sustituyentes ***meta*-permisivos**, desactivan menos la posición *meta* que las posiciones *orto* y *para*, y permiten la sustitución en la posición *meta*.

Podemos demostrar por qué el grupo nitro es un **grupo desactivador** fuerte examinando sus formas de resonancia. Sin importar cómo se coloquen los electrones en un diagrama de los electrones por puntos de Lewis, el átomo de nitrógeno tiene siempre una carga formal positiva.



El nitrógeno con carga positiva retira por inducción densidad electrónica del anillo aromático. Este anillo aromático es menos rico en electrones que el del benceno, por lo que está desactivado frente a reacciones con electrófilos.

Las siguientes reacciones muestran por qué este efecto desactivador es más fuerte en las posiciones *orto* y *para*. Cada complejo sigma tiene su carga positiva repartida sobre tres átomos de carbono. En la sustitución en las posiciones *orto* y *para*, uno de los átomos de carbono que tiene esa carga positiva es el que está unido al átomo de nitrógeno, con carga positiva, en el grupo nitro. Como las cargas iguales se repelen, al estar muy cercanas entre sí las dos cargas positivas el intermediario es muy inestable.



En el complejo sigma para la sustitución *meta*, el carbono unido al grupo nitro no comparte la carga positiva del anillo. Ésta es una situación más estable, porque las cargas positivas están más alejadas. El resultado es que el nitrobenceno reacciona principalmente en la posición *meta*. Se puede resumir lo anterior diciendo que el grupo nitro es desactivador, y que es orientador *meta* (o meta-permisivo).

El diagrama de energía en la figura 17-3 compara las energías de los estados de transición y los compuestos intermediarios que llevan a la sustitución en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del nitrobenceno, con los del benceno. Observe que la sustitución del nitrobenceno en cualquier

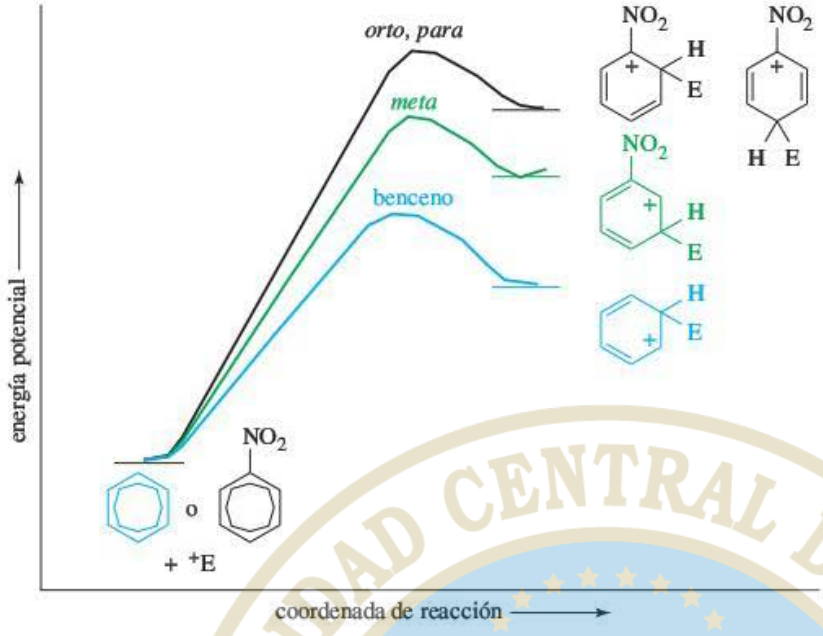
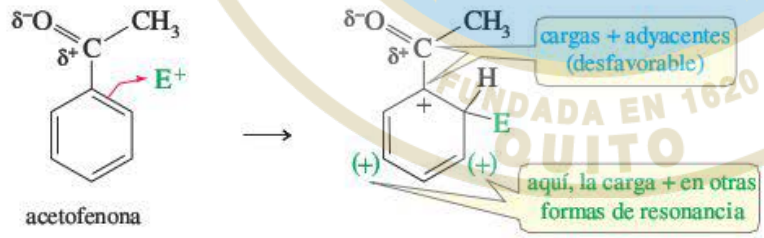


FIGURA 17-3
Perfiles de energía cuando hay un grupo desactivador. El nitrobenceno está desactivado frente a la sustitución electrofílica aromática en *cualquier* posición, pero esa desactivación es más fuerte en las posiciones *orto* y *para*. La reacción se lleva a cabo en la posición *meta*, pero es más lenta que la reacción con el benceno.

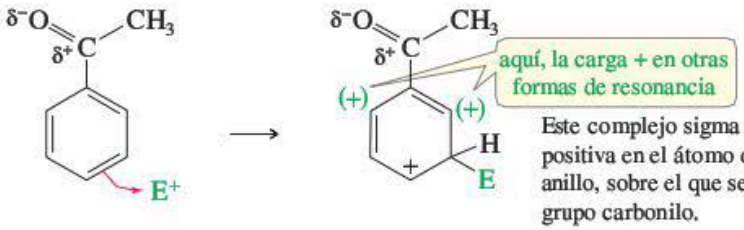
posición implica una mayor energía de activación, lo que resulta en una rapidez de reacción menor que para el benceno.

De la misma manera en que todos los sustituyentes activadores son orientadores *orto-para*, la mayor parte de los sustituyentes desactivadores son orientadores *meta*. En general, los sustituyentes desactivadores son grupos con una carga positiva (o una carga parcial positiva) en el átomo unido al anillo aromático. Como se vio con el grupo nitro, este átomo con carga positiva repele todas las cargas positivas en el átomo de carbono adyacente del anillo. De los complejos sigma posibles, sólo el que corresponde a la sustitución *meta* evita agregar una carga positiva en este carbono del anillo. Por ejemplo, la carga parcial positiva en un carbono de un grupo carbonilo permite que la sustitución ocurra principalmente en la posición *meta*:

Ataque en orto



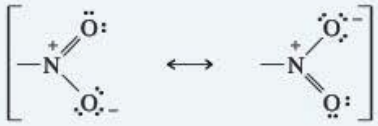
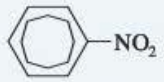
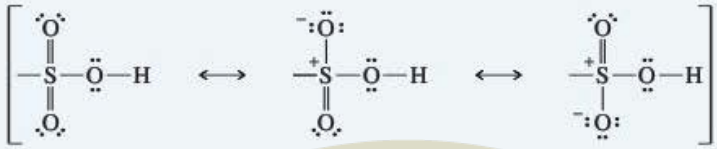
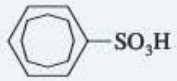
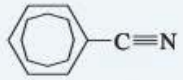
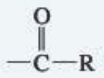
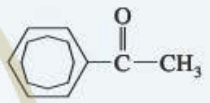
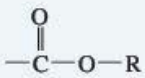
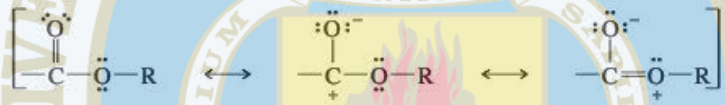
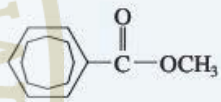
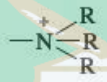
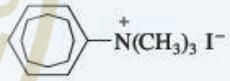
Ataque en meta



Este complejo sigma no pone carga positiva en el átomo de carbono del anillo, sobre el que se encuentra el grupo carbonilo.

La siguiente tabla-resumen es una lista de algunos sustituyentes comunes que son desactivadores y orientadores *meta*. También se muestran las formas de resonancia para indicar cómo se produce una carga positiva en el átomo unido al anillo aromático.

RESUMEN Desactivadores, orientadores *meta*

Grupo	*Formas de resonancia*	*Ejemplo*
$-NO_2$ nitro		 nitrobenceno
$-SO_3H$ ácido sulfónico		 ácido bencensulfónico
$-C\equiv N:$ ciano		 benzonitrilo
 cetona o aldehído		 acetofenona
 éster		 benzoato de metilo
$-\overset{+}{N}R_3$ amonio cuaternario		 yoduro de trimetilanilinio

PROBLEMA 17-11

En una disolución acuosa que contiene bicarbonato de sodio, la anilina reacciona rápidamente con el bromo y forma 2,4,6-tribromoanilina. Sin embargo, la nitración de la anilina requiere condiciones muy enérgicas, y los rendimientos (principalmente *m*-nitroanilina) son malos.

(a) ¿Qué condiciones se usan para la nitración, y qué forma de anilina existe bajo esas condiciones?

(b) Explique por qué la nitración de la anilina es tan lenta, y por qué produce principalmente una sustitución en *meta*.

***(c)** Aunque la nitración de la anilina es lenta y produce principalmente sustitución en *meta*, la acetanilida ($PhNHCOCH_3$) es rápida y se obtiene principalmente una sustitución en *para*. Use formas de resonancia para explicar esta diferencia de reactividades.

17-8 Sustituyentes halogenados: desactivadores, pero orientadores *orto-para*

Los halobencenos son excepciones de las reglas generales. Los halógenos son grupos desactivadores, sin embargo, son orientadores *orto-para*. Se puede explicar esta combinación extraña de propiedades si se tiene en cuenta que

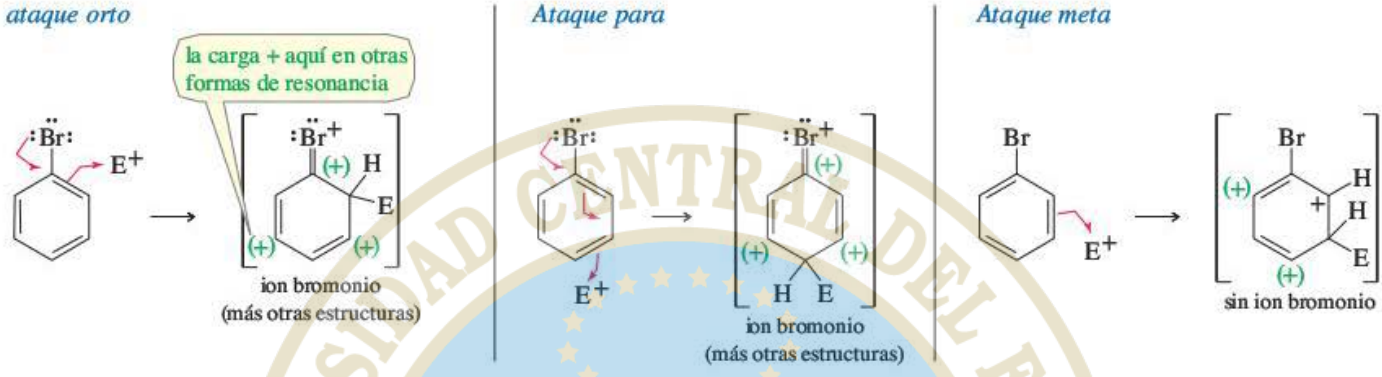
1. los halógenos son átomos muy electronegativos y retiran densidad electrónica de un átomo de carbono mediante el enlace sigma (atractores por inducción).
2. los halógenos tienen electrones no enlazados que pueden donar densidad electrónica por enlaces pi (donación por resonancia).

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST OMNIUM SCIENTIA

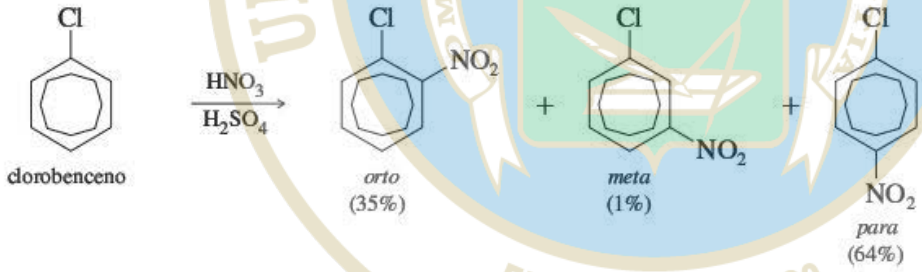
Estos efectos de inducción y resonancia se oponen entre sí. El enlace carbono-halógeno (que se ve a la derecha) está muy polarizado y tiene el átomo de carbono en el extremo positivo del dipolo. Esta polarización retira densidad electrónica del anillo de benceno y lo hace menos reactivo frente a la sustitución electrofílica.



Sin embargo, si un electrófilo reacciona en la posición *orto* o *para*, la carga positiva del complejo sigma se comparte mediante el átomo de carbono unido al halógeno. Los electrones no enlazados del halógeno pueden seguir deslocalizando la carga al halógeno y forman una estructura de **ion halonio**. Esta estabilización por resonancia permite que un halógeno sea donador pi, aunque a la vez sea atractor sigma.



La reacción en la posición *meta* produce un complejo sigma, cuya carga positiva no está deslocalizada sobre el átomo de carbono unido al halógeno. Por consiguiente, el compuesto intermediario *meta* no está estabilizado por la estructura del ion halonio. La siguiente reacción ilustra la preferencia hacia las sustituciones *orto* y *para*, en la nitración del clorobenceno.



La tabla 17-4 muestra gráficamente el efecto del átomo de halógeno, y en un diagrama de energía se comparan las energías de los estados de transición y los productos intermediarios en el ataque electrofílico del clorobenceno y del benceno. Se requieren mayores energías para las reacciones del clorobenceno, en especial para el ataque en la posición *meta*.

PROBLEMA 17-12

Dibuje todas las formas de resonancia del complejo sigma en la nitración del bromobenceno en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. Indique por qué el producto intermediario en la sustitución *meta* es menos estable que los otros dos.

Consejo *para resolver problemas*

Recuerde cuáles sustituyentes son activadores y cuáles son desactivadores. Los activadores son orientadores *orto-para*, y los desactivadores son orientadores meta, con excepción de los halógenos.

PROBLEMA 17-13

(a) Indique cuál será la estructura del producto que se forma cuando se adiciona HCl al 1-bromociclohexeno.
(b) Proponga un mecanismo con formas de resonancia que respalde su predicción.
(c) Explique por qué esta predicción está de acuerdo con el efecto orientador *orto-para* del bromo, en un anillo aromático.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620

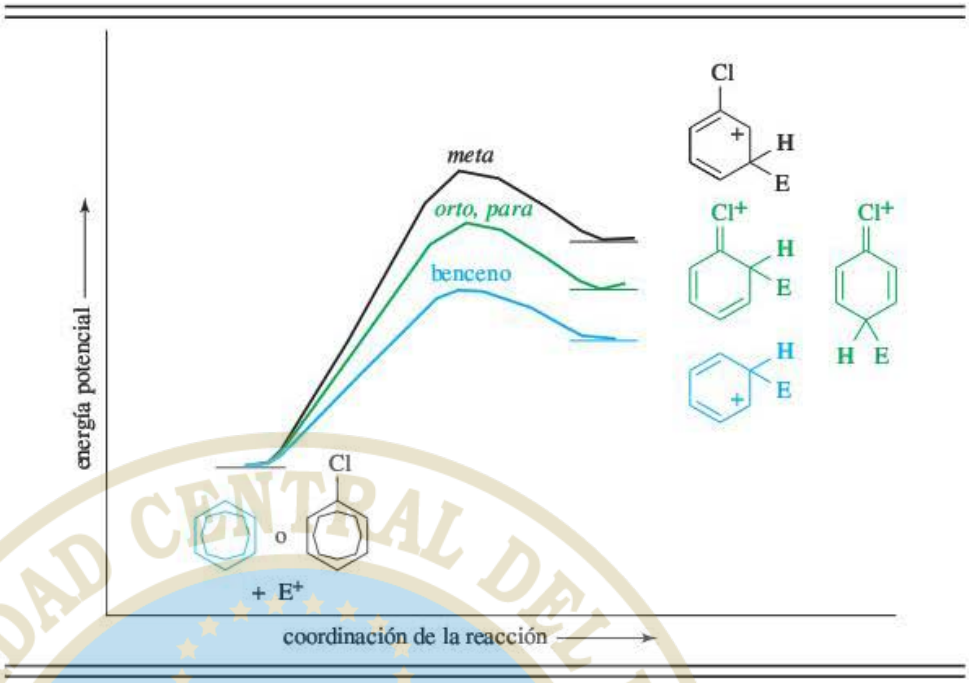


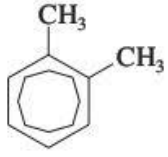
FIGURA 17-4
Perfiles de energía con sustituyentes halogenados. Las energías de los compuestos intermediarios y los estados de transición son mayores para el clorobenceno que para el benceno. La mayor energía es el resultado de la sustitución en la posición *meta*; las energías para la sustitución *orto* y *para* son un poco menores, por la estabilización de la estructura del ion halonio.

RESUMEN Efectos de orientación de los sustituyentes

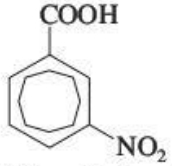


17-9 Efectos de múltiples sustituyentes sobre la sustitución electrofílica aromática

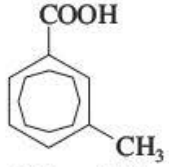
Dos o más sustituyentes ejercen un efecto combinado sobre la reactividad de un anillo aromático. Si los grupos se refuerzan entre sí, es fácil pronosticar el resultado. Por ejemplo, se puede predecir que todos los xilenos (dimetilbencenos) están activados frente a la sustitución electrofílica aromática, porque los dos grupos metilo son activadores. En el caso de un ácido nitrobenzoico, los dos sustituyentes son desactivadores y se puede pronosticar que un ácido nitrobenzoico está desactivado frente al ataque de un electrófilo.



o-xileno
activado



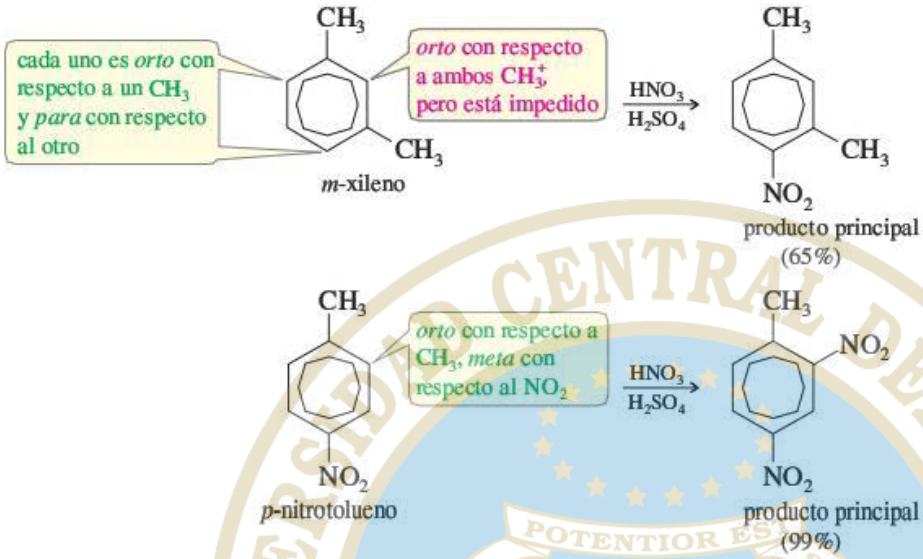
ácido *m*-nitrobenzoico
(desactivado)



ácido *m*-tolúico
no es evidente

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1826
QUITO

En muchos casos, es fácil predecir la orientación de la adición. Por ejemplo, en el *m*-xileno hay dos posiciones *orto* con respecto a uno de los grupos metilo, y *para* con respecto al otro. La sustitución electrofílica se hace principalmente en esas dos posiciones que son equivalentes. Podrá haber alguna sustitución entre los dos grupos metilo (*orto* con respecto a ambos), pero esta posición tiene impedimento estérico y es menos reactiva que las otras dos posiciones activadas. En el *p*-nitrotolueno, el grupo metilo dirige a un electrófilo hacia sus posiciones *orto*. El grupo nitro dirige hacia los mismos lugares, ya que son sus posiciones *meta*.

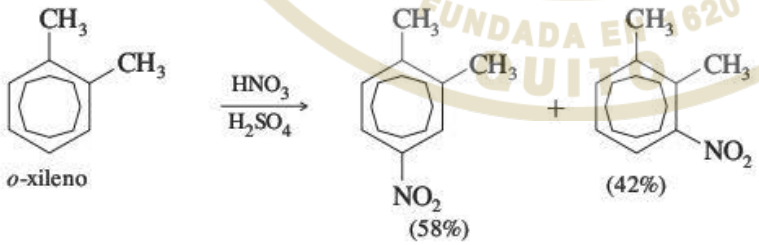


PROBLEMA 17-14

Indique cuáles serán los productos de la mononitración de los siguientes compuestos:

(a) *o*-nitrotolueno
(b) *m*-clorotolueno
(c) ácido *o*-bromobenzoico
(d) ácido *p*-metoxibenzoico
(e) *m*-cresol (*m*-metilfenol)
(f) *o*-hidroxiacetofenona

Cuando los efectos orientadores de dos o más sustituyentes se oponen, es más difícil indicar en dónde reaccionará un electrófilo. En muchos casos, se forman mezclas de productos. Por ejemplo, el *o*-xileno está activado en todas las posiciones y forma mezclas de sus productos de sustitución.



Cuando hay conflicto entre un grupo activador y uno desactivador, en general el grupo activador es el que dirige la sustitución. Podemos hacer una generalización importante:

> Por lo regular, los grupos activadores son orientadores más fuertes que los grupos desactivadores.

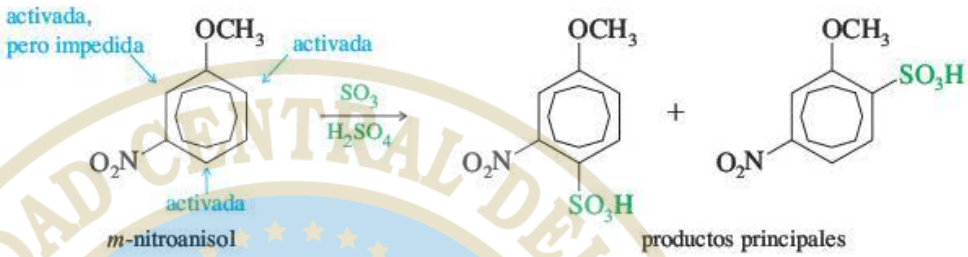
De hecho, es útil separar los sustituyentes en tres tipos, desde el más fuerte hasta el más débil.

1. Orientadores *orto-para* fuertes, que estabilizan los complejos sigma por resonancia. Como ejemplos están los grupos —OH —OR y —NR_2.
2. Orientadores *orto-para* moderados, como los grupos alquilo y los halógenos.

3. Todos los orientadores *meta*.

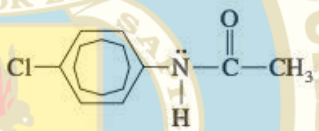
$$-OH, -OR, -NR_2 \;>\; -R, -X \;>\; -\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R, -SO_3H, -NO_2$$

Si dos sustituyentes dirigen un electrófilo que llega hacia dos sitios diferentes de reacción, predomina el sustituyente del tipo fuerte. Si ambos son del mismo tipo, es probable que se produzcan mezclas. En la siguiente reacción predomina el grupo más fuerte y dirige al sustituyente entrante. El grupo metoxilo es un director más fuerte que el grupo nitro y la sustitución se lleva a cabo en *orto* y *para* con respecto al grupo metoxilo. Los efectos estéricos dificultan mucho la sustitución en la posición más impedida, que es la posición *orto* con respecto tanto al grupo metoxilo como al grupo nitro.



PROBLEMA RESUELTO 17-1

Prediga cuál(es) será(n) el(los) producto(s) principal(es) de la bromación de la *p*-cloroacetanilida.

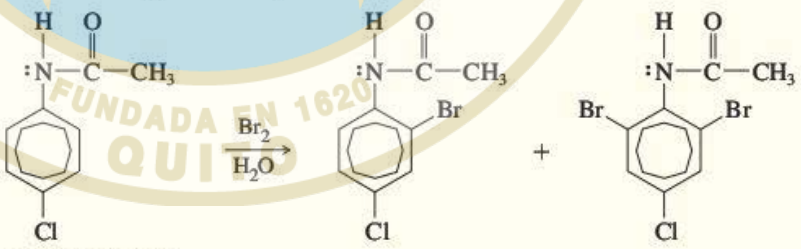


Consejo *para resolver problemas*

Para predecir cuáles serán los productos de compuestos con múltiples sustituyentes, vea cuáles sustituyentes son los activadores fuertes.

SOLUCIÓN

El grupo amida ($-NHCOCH_3$) es un activador fuerte y orientador, porque el átomo de nitrógeno, con su par de electrones libres (no enlazados), está unido al anillo aromático. El grupo amida es un orientador más fuerte que el átomo de cloro, y la sustitución se lleva a cabo principalmente en las posiciones *orto* con respecto a la amida. Al igual que un grupo alcoxilo, el grupo amida es un grupo activador particularmente fuerte, y la reacción produce algo del producto dibromado.



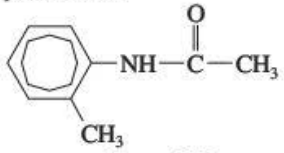
p-cloroacetanilida

PROBLEMA 17-15

Prediga cuáles serán los productos de mononitración de los siguientes compuestos aromáticos.

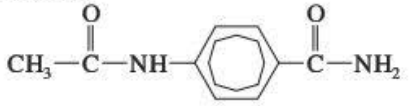
(a) *p*-metilanisol
(b) *m*-nitroclorobenceno
(c) *p*-clorofenol
(d) *m*-nitroanisol

(e)



o-metilacetanilida

(f)



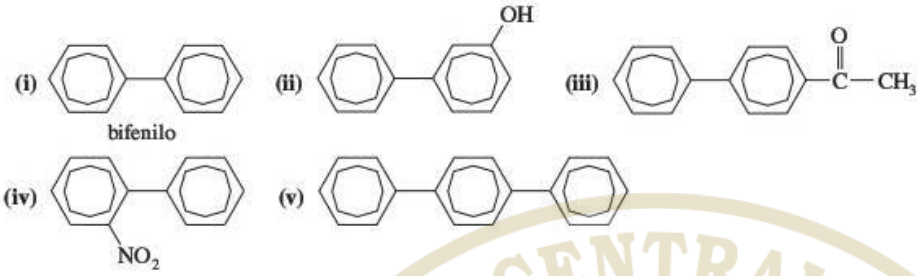
(Tenga en cuenta las estructuras de estos grupos. Una es activadora y la otra es desactivadora).

PROBLEMA 17-16

El *bifenilo* está formado por dos anillos de benceno unidos por un enlace sencillo. El sitio de sustitución para un bifenilo está determinado por (1) cuál anillo de fenilo está más activado (o menos desactivado), y (2) cuál posición en ese anillo es más reactiva, teniendo en cuenta que un sustituyente fenilo es orientador *orto-para*.

(a) Use formas de resonancia de un complejo sigma para demostrar por qué un sustituyente fenilo debe ser orientador *orto-para*.

(b) Prediga cuáles serán los productos de la mononitración de los siguientes compuestos:



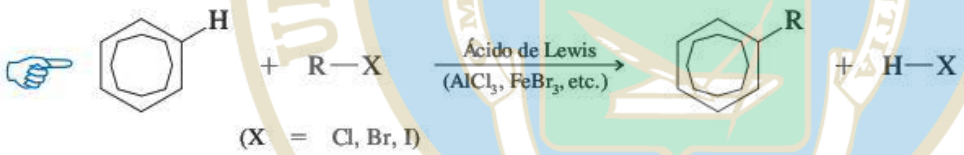
Consejo *para resolver problemas*

Cuando se trata de predecir cuáles serán los productos de sustitución para los compuestos con más de un anillo, primero vea cuál anillo está más activado (o menos desactivado). A continuación sólo vea ese anillo y decida cuál posición es la más reactiva.

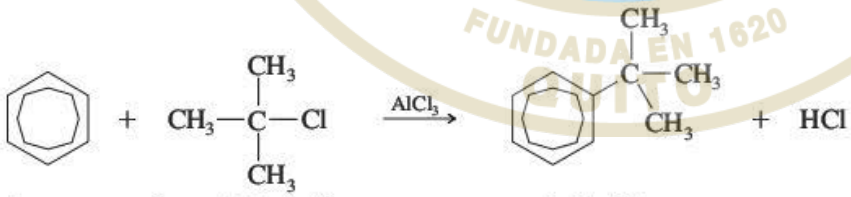
17-10 Alquilación Friedel-Crafts

Los carbocationes son quizá los electrófilos más importantes capaces de entrar como sustituyentes en los anillos aromáticos, porque con esta sustitución se forma un nuevo enlace carbono-carbono. Las reacciones de los carbocationes con los compuestos aromáticos fueron estudiadas por primera vez en 1877 por Charles Friedel, químico francés que trabajaba en alcaloides, y por James Crafts, su contraparte estadounidense. En presencia de ácidos de Lewis como catalizadores, como el cloruro de aluminio ($AlCl_3$) o cloruro férrico ($FeCl_3$), los haluros de alquilo alquilan al benceno y forman alquilbencenos. A esta útil reacción se le llama **alquilación de Friedel-Crafts.**

Alquilación de Friedel-Crafts



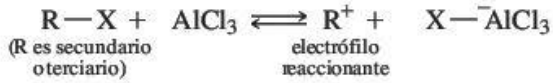
Por ejemplo, el cloruro de aluminio cataliza la alquilación del benceno por el cloruro de *ter*-butilo y se desprende HCl gaseoso.



benceno — cloruro de *ter*-butilo — *tert*-butilbenceno (90%)

Esta alquilación es una sustitución electrofílica aromática típica y el catión *ter*-butilo actúa como electrófilo. El catión *ter*-butilo se forma por reacción del cloruro de *ter*-butilo con el catalizador, cloruro de aluminio. El catión *ter*-butilo reacciona con el benceno y forma un complejo sigma. La pérdida de un protón forma el producto, *ter*-butilbenceno. El catalizador de cloruro de aluminio se regenera en el paso final.

En las alquilaciones de Friedel-Crafts se usan una gran variedad de haluros de alquilo primarios, secundarios y terciarios. Con los haluros secundarios y terciarios es probable que el electrófilo reaccionante sea el carbocatión.

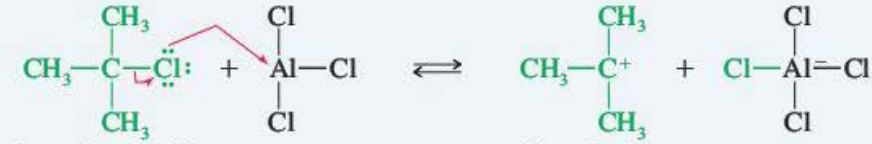


MECANISMO 17-5 Alquilación de Friedel–Crafts

La alquilación de Friedel-Crafts es una sustitución electrofílica aromática en la que un catión alquilo funciona como electrófilo.

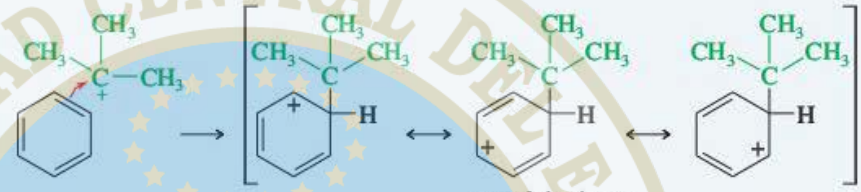
EJEMPLO: Alquilación del benceno por el catión *ter*-butilo.

Paso 1: formación de un carbocatión.



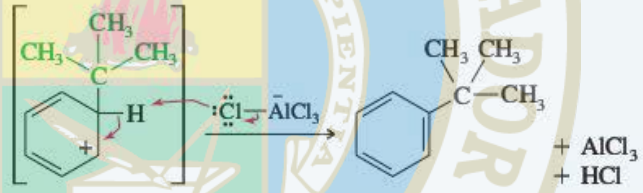
cloruro de *ter*-butilo — catión *ter*-butilo

Paso 2: el ataque electrofílico forma un complejo sigma.

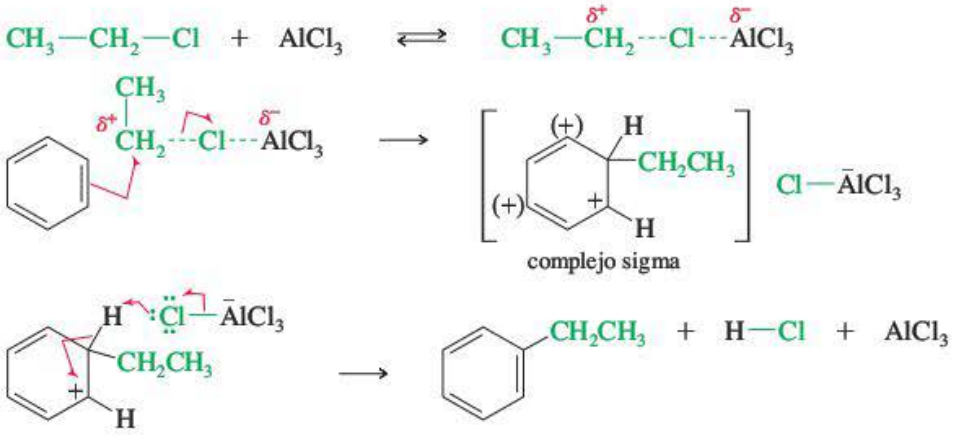


complejo sigma

Paso 3: la pérdida de un protón regenera al anillo aromático y forma el producto alquilado.



Con los haluros de alquilo primarios, el carbocatión primario libre es muy inestable. Es probable que el electrófilo real sea un complejo entre el cloruro de aluminio y el haluro de alquilo. En este complejo, el enlace carbono-halógeno está debilitado (como se indica mediante líneas interrumpidas en la siguiente figura) y hay una carga positiva considerable en el átomo de carbono. El mecanismo de la reacción de cloruro de etilo con benceno, catalizada por cloruro de aluminio, es el siguiente:



complejo sigma

PROBLEMA 17-17

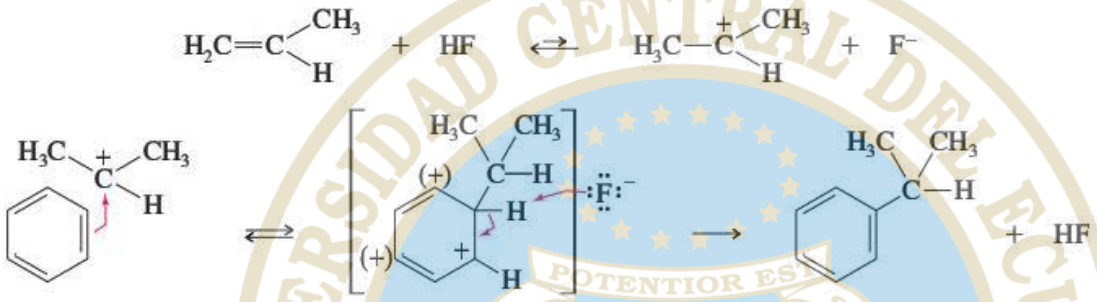
Proponga cuáles serán los productos (si los hay) y los mecanismos en las siguientes reacciones catalizadas por $AlCl_3$:

(a) clorociclohexano con benceno **(b)** cloruro de metilo con anisol

*(c) 3-cloro-2,2-dimetilbutano con isopropilbenceno

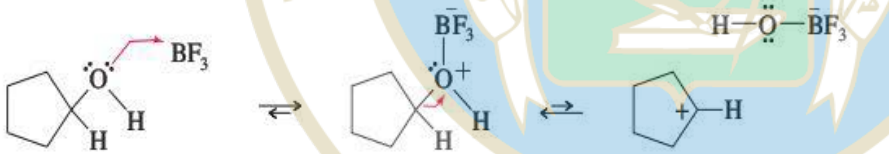
Alquilación de Friedel-Crafts usando otras fuentes de carbocationes Ya se han visto varias maneras de generar carbocationes, y la mayor parte de ellas se pueden utilizar para llevar a cabo reacciones de alquilación tipo Friedel-Crafts. Dos métodos que se usan con frecuencia son protonar alquenos y tratar alcoholes con BF_3.

Los alquenos se protonan con HF y forman carbocationes. El ion fluoruro es un nucleófilo débil y no ataca de inmediato al carbocatión. Si está presente el benceno (o un derivado activado del benceno), se produce la sustitución electrofílica. El paso de la protonación sigue la regla de Markovnikov y forma el carbocatión más estable, el cual es el que alquila al anillo aromático.

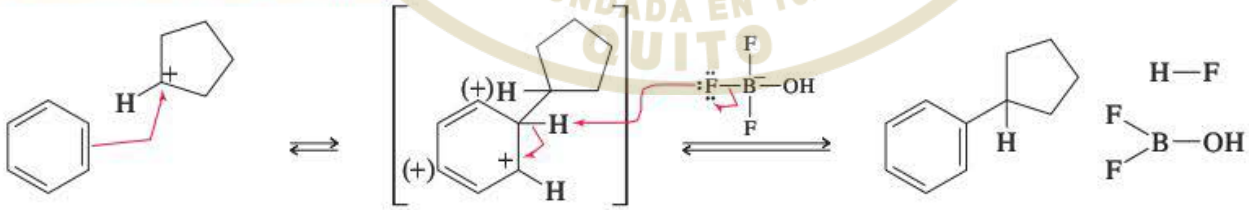


Los alcoholes son otra fuente para formar carbocationes para alquilaciones de Friedel-Crafts. Con frecuencia, los alcoholes forman carbocationes cuando se tratan con ácidos de Lewis, como el trifluoruro de boro (BF_3). Si está presente el benceno (u otro derivado activado del benceno), puede ocurrir la sustitución.

Formación del catión



Sustitución electrofílica del benceno



complejo sigma

El BF_3 que se usa en esta reacción se consume, no se regenera. Se necesita un equivalente completo del ácido de Lewis, y por ello se dice que la reacción está *promovida* por el BF_3, y no que está *catalizada* por el BF_3.

PROBLEMA 17-18

Para cada una de las siguientes reacciones, describa la generación del electrófilo y prediga cuáles serán los productos.

(a) benceno + ciclohexeno + HF **(b)** alcohol *ter*-butílico + benceno + BF_3

(c) *ter*-butilbenceno + 2-metilpropeno + HF **(d)** 2-propanol + tolueno + BF_3

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
OMNIBUM
FUNDADA EN 1620
QUITO

Limitaciones de la alquilación de Friedel-Crafts Aunque la alquilación de Friedel-Crafts parece buena en principio, tiene tres grandes limitaciones que restringen mucho su aplicación.

Limitación 1 Las reacciones de Friedel-Crafts sólo funcionan con el benceno, derivados activados del benceno y haluros de benceno. No funcionan con sistemas fuertemente desactivados, como el nitrobenceno, ácido bencensulfónico y fenilcetonas. En algunos casos, se puede obviar esta limitación agregando el grupo desactivador o cambiando un grupo activador en un grupo desactivador *después* de efectuar la reacción de Friedel-Crafts.

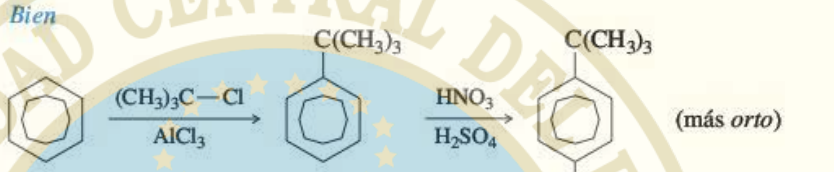
PROBLEMA RESUELTO 17-2

Diseñe una síntesis del *p*-nitro-*ter*-butilbenceno a partir del benceno.

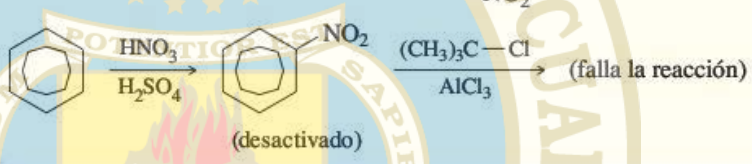
SOLUCIÓN

Para preparar el *p*-nitro-*ter*-butilbenceno, primero se usaría una reacción de Friedel-Crafts para formar el *ter*-butilbenceno. La reacción de nitración permite obtener el producto correcto. Si hubiera que preparar primero el nitrobenceno, no funcionaría la reacción de Friedel-Crafts para adicionar el grupo *ter*-butilo.

Bien



Mal



Consejo *para resolver problemas*

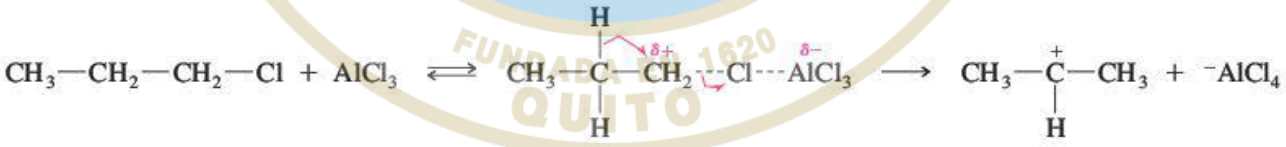
Las reacciones de Friedel-Crafts fallan con sistemas muy desactivados.

Consejo *para resolver problemas*

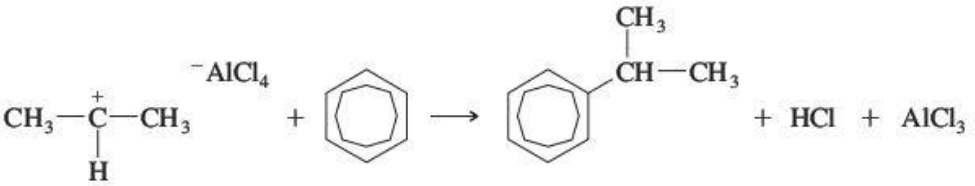
Los carbocationes alquilo para las alquilaciones de Friedel-Crafts son propensos a los reordenamientos.

Limitación 2 Como otras reacciones de carbocationes, la alquilación de Friedel-Crafts es susceptible a los reordenamientos del carbocatión. El resultado es que sólo se pueden preparar ciertos alquilbencenos mediante la alquilación de Friedel-Crafts. Con esta alquilación se pueden preparar *ter*-butilbenceno, isopropilbenceno y etilbenceno, porque los cationes correspondientes no son propensos a reordenarse en su esqueleto. Sin embargo, veamos qué ocurriría al tratar de preparar *n*-propilbenceno por medio de una alquilación de Friedel-Crafts.

Por ionización con reordenamiento se produce el catión isopropilo



La reacción con el benceno forma isopropilbenceno

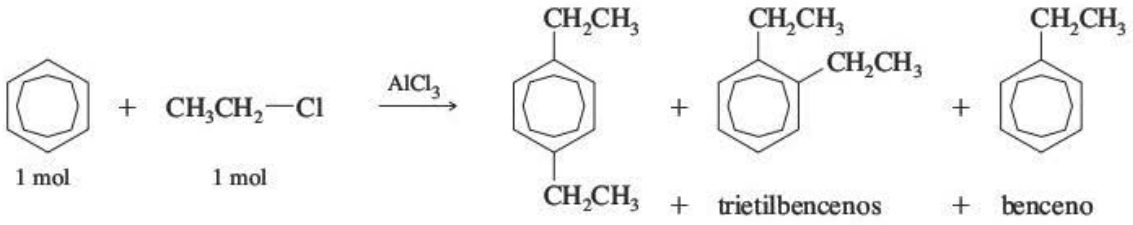


Consejo *para resolver problemas*

Las alquilaciones de Friedel-Crafts son propensas a una alquilación múltiple.

Limitación 3 Como los grupos alquilo son sustituyentes activadores, el producto de la alquilación de Friedel-Crafts es *más reactivo* que la materia prima. Son difíciles de evitar las alquilaciones múltiples. Esta limitación puede ser grave. Si se necesita preparar etilbenceno, podríamos tratar de agregar algo de $AlCl_3$ a una mezcla de 1 mol de cloruro de etilo y 1 mol de benceno. Sin embargo, cuando se forma algo de etilbenceno, éste se encuentra activado y reacciona con una mayor rapidez que el benceno mismo. Entonces, el producto es una mezcla

de algo de dietilbencenos (*orto* y *para*), algo de trietilbencenos, una pequeña cantidad de etilbenceno, y algo de benceno sobrante.



El problema de la sobrealquilación se puede minimizar usando un gran exceso de benceno. Por ejemplo, si se usa 1 mol de cloruro de etilo con 50 moles de benceno, la concentración de etilbenceno siempre es baja, y es más probable que el electrófilo reaccione con el benceno más que con el etilbenceno. Mediante una destilación se separa el producto del exceso de benceno. Es un método que se usa con frecuencia en la industria, ya que con una destilación continua se puede recircular el benceno que no ha reaccionado.

En el laboratorio, con frecuencia se deben alquilar los compuestos aromáticos que son más costosos que el benceno. Como no nos podemos dar el lujo de usar un gran exceso de la materia prima, necesitamos un método más selectivo. Por fortuna, la acilación de Friedel-Crafts, que se describirá en la sección 17-11, introduce sólo un grupo sin el peligro de tener reacciones de polialquilación o reordenamientos.

PROBLEMA 17-19

Prediga cuáles serán los productos (si los hay) de las siguientes reacciones:

(a) benceno (exceso) + cloruro de isobutilo + $AlCl_3$
(b) tolueno (exceso) + 1-butanol + BF_3
(c) nitrobenceno (exceso) + 2-cloropropano + $AlCl_3$
(d) benceno (exceso) + 3,3-dimetilbut-1-eno + HF

PROBLEMA 17-20

¿Cuáles reacciones producirán el producto que se desea con buenos rendimientos? Puede suponer que en cada caso se agrega cloruro de aluminio como catalizador. Para las reacciones que no produzcan buen rendimiento del producto que se desea, prediga cuáles son los productos principales.

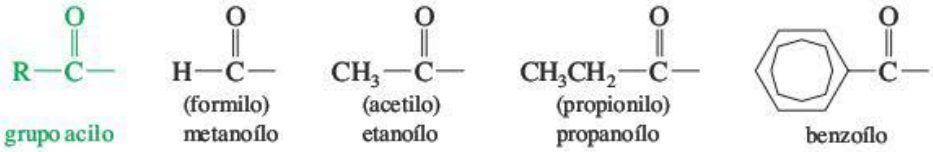
Reactivos	Producto que se desea
(a) benceno + bromuro de *n*-butilo	*n*-butilbenceno
(b) etilbenceno + cloruro de *ter*-butilo	*p*-etil-*ter*-butilbenceno
(c) bromobenceno + cloruro de etilo	*p*-bromoetilbenceno
(d) benzamida ($PhCONH_2$) + CH_3CH_2Cl	*p*-etilbenzamida
(e) tolueno + HNO_3, H_2SO_4 + calor	2,4,6-trinitrotolueno (TNT)

PROBLEMA 17-21

Indique cómo sintetizaría los siguientes derivados aromáticos a partir del benceno.
(a) *p-ter*-butilnitrobenceno **(b)** ácido *p*-toluensulfónico **(c)** *p*-clorotolueno

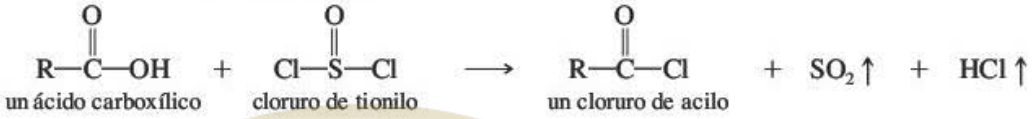
17-11 Acilación de Friedel-Crafts

Un **grupo acilo** es un grupo carbonilo unido a un grupo alquilo. Los grupos acilo reciben su nombre sistemático eliminando la *-o* final del nombre de un alcano y agregando el sufijo *-oílo*. Con frecuencia se usan los nombres históricos en los casos del *grupo formilo*, *grupo acetilo* y *grupo propionilo*.



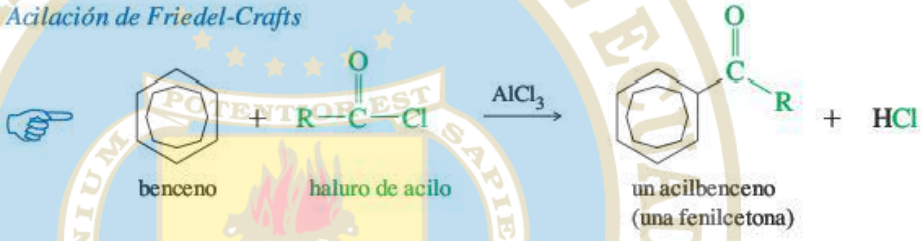
Un **cloruro de acilo** es un grupo acilo unido a un átomo de cloro. Los cloruros de acilo se obtienen haciendo reaccionar los ácidos carboxílicos correspondientes con cloruro de tionilo. En consecuencia, a los cloruros de acilo también se les llama **cloruros de ácido**. Describiremos con más detalle los cloruros de acilo al estudiar los derivados de los ácidos en el capítulo 21.



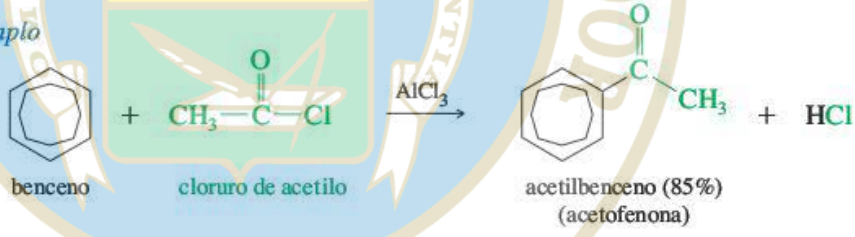


En presencia de cloruro de aluminio, un cloruro de acilo reacciona con benceno (o un derivado activado de benceno) y forma una fenilcetona: un *acilbenceno*. La **acilación de Friedel-Crafts** es análoga a la alquilación de Friedel-Crafts, pero el reactivo es un cloruro de acilo en lugar de un haluro de alquilo, y el producto es un acilbenceno (una "fenona") en lugar de un alquilbenceno.

Acilación de Friedel-Crafts



Ejemplo



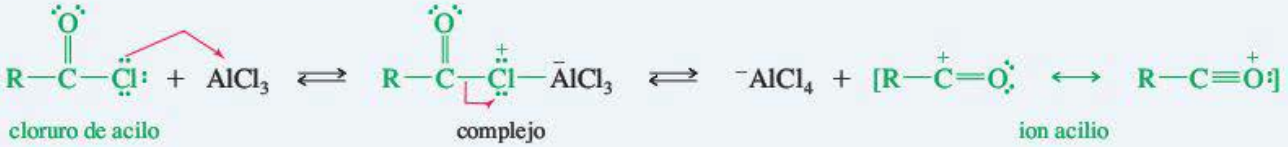
17-11A Mecanismo de la acilación

El mecanismo de la acilación de Friedel-Crafts (que se muestra a continuación) se parece al de la alquilación, pero el electrófilo es un **ion acilio** estabilizado por resonancia. El ion acilio reacciona con el benceno o con un derivado activado del benceno a través de una sustitución electrofílica aromática para formar un acilbenceno.

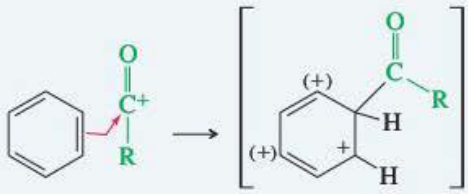
MECANISMO 17-6 Acilación de Friedel–Crafts

La acilación de Friedel-Crafts es una sustitución electrofílica aromática, donde un ion acilio es el electrófilo.

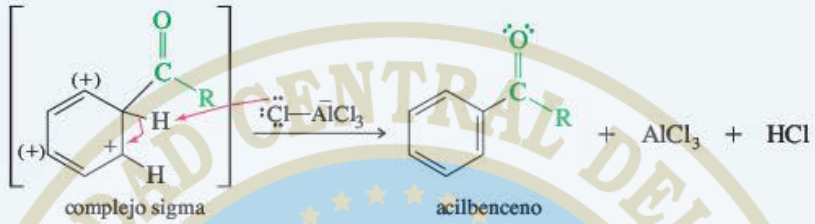
Paso 1: formación de un ion acilio.



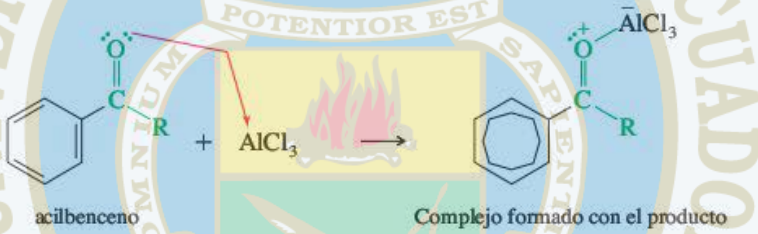
Paso 2: el ataque electrofílico forma un complejo sigma.



Paso 3: la pérdida de un protón regenera el sistema aromático.

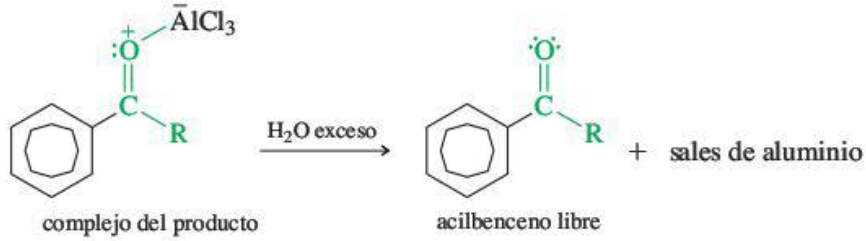


Paso 4: formación de un complejo con el producto.

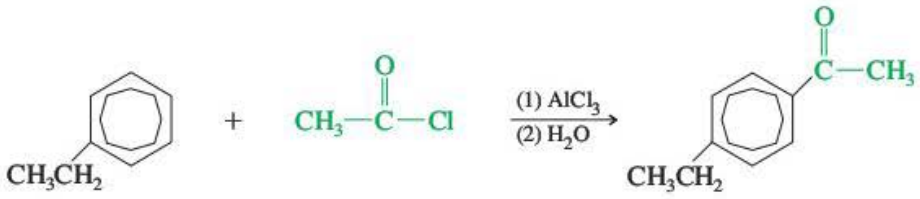


Se debe hidrolizar (con agua) el complejo del producto para liberar al acilbenceno.

El producto de la acilación (el acilbenceno) es una cetona. El grupo carbonilo de la acetona tiene electrones no enlazados que forman un complejo con el ácido de Lewis ($AlCl_3$) y requieren un equivalente completo de $AlCl_3$ en la acilación. El producto inicial es el complejo de cloruro de aluminio y el acilbenceno. Con la adición de agua se hidroliza el complejo y se forma el acilbenceno libre.

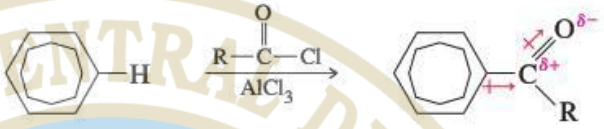


En la acilación de Friedel-Crafts, el electrófilo parece ser un complejo grande y voluminoso, como $R-\overset{+}{C}=O\ {}^{-}AlCl_4$. Suele predominar la sustitución *para* cuando el sustrato aromático tiene un grupo orientador *orto-para*, posiblemente porque el electrófilo es demasiado voluminoso para que ataque con eficacia en la posición *orto*. Por ejemplo, cuando el etilbenceno reacciona con cloruro de acetilo, el producto principal es la *p*-etilacetofenona.



etilbenceno cloruro de acetilo *p*-etilacetofenona (70-80%)

Una de las propiedades más atractivas de la acilación de Friedel-Crafts es la desactivación del producto hacia una sustitución posterior. El acilbenceno tiene un grupo carbonilo (grupo desactivador) unido al anillo aromático. Como las reacciones de Friedel-Crafts no se efectúan en anillos fuertemente desactivados, la acilación se detiene después de que ha ocurrido una sustitución.



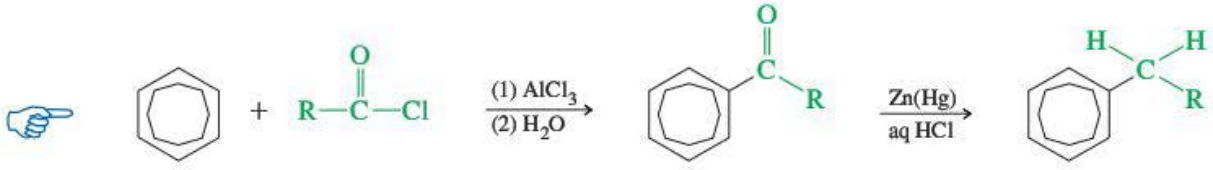
De este modo, la acilación de Friedel-Crafts supera dos de las tres limitaciones de la alquilación: el ion acilio está estabilizado por resonancia, por lo que no hay reordenamientos, y el producto acilbenceno está desactivado, por lo que no hay más reacción de sustitución. Sin embargo, al igual que en la alquilación, la acilación falla con los anillos aromáticos fuertemente desactivados.

RESUMEN Comparación de la alquilación y la acilación de Friedel-Crafts

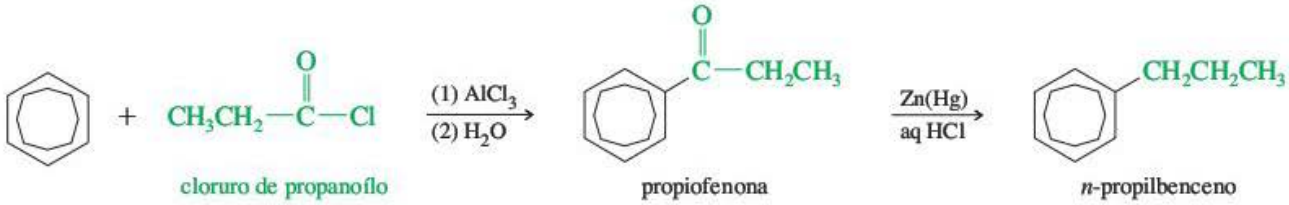
Alquilación	*Acilación*
No se puede usar la alquilación con derivados fuertemente desactivados.	También sucede: sólo son adecuados el benceno los halobencenos y los derivados activados.
Los carbocationes que intervienen en las alquilaciones se pueden reordenar.	Los iones acilio están estabilizados por resonancia y no están propensos a reordenamientos.
Por lo regular, la polialquilación es un problema.	La acilación forma un acilbenceno desactivado, el cual ya no reacciona más.

17-11B La reducción de Clemmensen: síntesis de los alquilbencenos

¿Cómo sintetizar los alquilbencenos que no pueden prepararse por medio de una alquilación de Friedel-Crafts? Para preparar el acilbenceno se usa la acilación de Friedel-Crafts, y a continuación se reduce el acilbenceno a un alquilbenceno usando la **reducción de Clemmensen**: se trata con HCl y zinc amalgamado (zinc tratado con sales de mercurio).

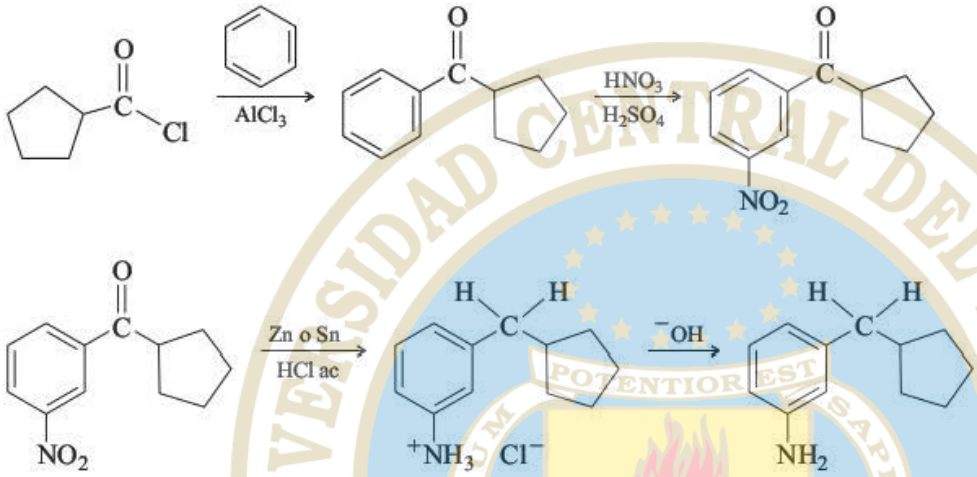


Con esta secuencia de dos pasos se pueden sintetizar muchos alquilbencenos que son imposibles de obtener por medio de una alquilación directa. Por ejemplo, vimos antes que el *n*-propilbenceno no puede prepararse a través de una alquilación de Friedel-Crafts. El benceno reacciona con el cloruro de *n*-propilo y el $AlCl_3$, y se forma isopropilbenceno junto con algo de diisopropilbenceno. Sin embargo, en la acilación el benceno reacciona con el cloruro de propanoílo y $AlCl_3$ para formar la etil fenil cetona (propiofenona), que se reduce con facilidad a *n*-propilbenceno.



cloruro de propanoílo — propiofenona — *n*-propilbenceno

Los reactivos y las condiciones para llevar a cabo la reducción de Clemmensen son parecidos a los que se usan para reducir un grupo nitro para formar una amina. La sustitución aromática, seguida por la reducción, es un proceso valioso para obtener compuestos con patrones específicos de sustitución, como en la siguiente síntesis:



Los ácidos carboxílicos y los anhídridos de ácido también sirven como agentes acilantes en las reacciones de Friedel-Crafts. En los capítulos 20 y 21 describiremos esos agentes acilantes al estudiar las reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados.

17-11C La formilación de Gatterman-Koch: síntesis de los benzaldehídos

No podemos agregar un grupo formilo al benceno usando la acilación de Friedel-Crafts de la forma acostumbrada. El problema estriba en que el reactivo necesario, el cloruro de formilo, es inestable y no puede comprarse ni almacenarse.



grupo formilo — cloruro de formilo

Se puede lograr la formilación usando una mezcla de monóxido de carbono y HCl a alta presión, junto con un catalizador formado por cloruro cuproso (CuCl) y cloruro de aluminio. Esta mezcla genera el catión formilo, posiblemente mediante una concentración pequeña de cloruro de formilo. La reacción con el benceno da el formilbenceno, mejor conocido como benzaldehído. Esta reacción se llama **síntesis de Gatterman-Koch** y se usa mucho en la industria para sintetizar los arilaldehídos.



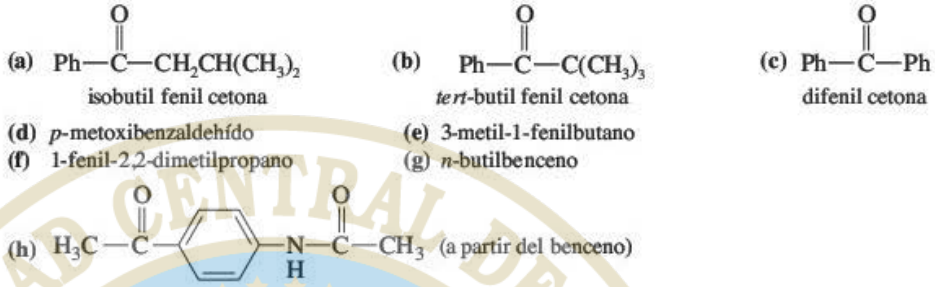
cloruro de formilo (inestable) — catión formilo



benzaldehído

PROBLEMA 17-22

Indique cómo usaría la acilación de Friedel-Crafts, la reducción de Clemmensen y la síntesis de Gatterman-Koch para preparar los siguientes compuestos:



(a) isobutil fenil cetona
(b) *tert*-butil fenil cetona
(c) difenil cetona
(d) *p*-metoxibenzaldehído
(e) 3-metil-1-fenilbutano
(f) 1-fenil-2,2-dimetilpropano
(g) *n*-butilbenceno
(h) (a partir del benceno)

Consejo *para resolver problemas*

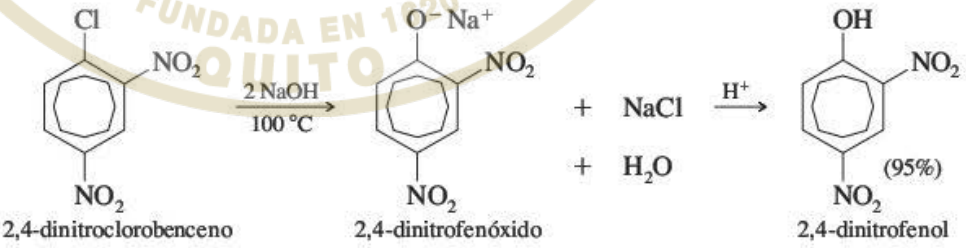
En general, las acilaciones de Friedel-Crafts no presentan reordenamientos ni sustituciones múltiples. Sin embargo, no se efectúan en anillos fuertemente desactivados.

17-12 Sustitución nucleofílica aromática

Los nucleófilos pueden desplazar iones haluro de los haluros de arilo, en particular si hay grupos atractores de densidad electrónica fuertes en posiciones *orto* o *para* con respecto al haluro. Como un nucleófilo sustituye a un grupo saliente en un anillo aromático, a este tipo de reacciones se le llama **sustitución nucleofílica aromática.** Los ejemplos que siguen muestran que tanto el amoniaco como el ion hidróxido pueden desplazar al cloruro del 2,4-dinitroclorobenceno:



2,4-dinitroclorobenceno
2,4-dinitroanilina (90%)



2,4-dinitroclorobenceno
2,4-dinitrofenóxido
2,4-dinitrofenol (95%)

La sustitución *nucleofílica* aromática tiene aplicaciones mucho más restringidas que la sustitución *electrofílica* aromática. En la sustitución nucleofílica aromática, un nucleófilo fuerte sustituye a un grupo saliente, que puede ser un haluro. ¿Cuál es el mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática? No puede ser el mecanismo S_N2, porque los haluros de arilo no pueden alcanzar la geometría correcta necesaria para un desplazamiento por el lado opuesto al haluro. El anillo aromático bloquea el acercamiento del nucleófilo por atrás del carbono unido al halógeno.

Tampoco puede intervenir el mecanismo S_N1. Se requieren nucleófilos fuertes para la sustitución nucleofílica aromática, y la rapidez de reacción es proporcional a la concentración del nucleófilo. Por lo tanto, el nucleófilo debe intervenir en el paso limitante de la rapidez de la reacción.

Los sustituyentes atractores de densidad electrónica, como los grupos nitro, *activan* al anillo hacia la sustitución nucleofílica aromática, lo que parece indicar que en el estado de transición se está desarrollando una carga negativa en el anillo. De hecho, las sustituciones nucleofílicas aromáticas son difíciles cuando no hay por lo menos un grupo atractor de densidad electrónica fuerte. (Este efecto es lo contrario de la sustitución *electrofílica* aromática, donde los sustituyentes atractores de densidad electrónica desaceleran o detienen la reacción).

Se han estudiado con detalle las sustituciones nucleofílicas aromáticas. Uno de dos mecanismos puede estar implicado, dependiendo de los reactivos. Un mecanismo es similar al mecanismo de sustitución electrofílica aromática, excepto que participan nucleófilos y carbaniones, en lugar de electrófilos y carbocationes. El otro mecanismo implica al "bencino", un compuesto intermediario interesante y raro.

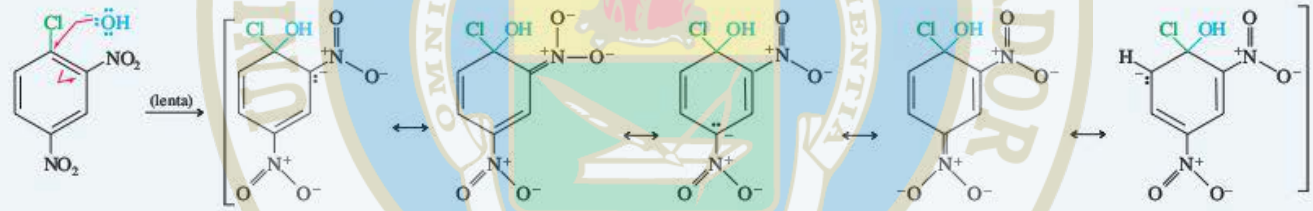
17-12A El mecanismo de adición-eliminación

Veamos la reacción del 2,4-dinitroclorobenceno con hidróxido de sodio (que se muestra a continuación). Cuando el hidróxido (el nucleófilo) ataca al carbono que tiene el cloro, se forma un complejo sigma con carga negativa. La carga negativa está deslocalizada sobre los carbonos *orto* y *para* del anillo, y además está deslocalizada en los grupos nitro atractores de densidad electrónica. La pérdida de cloruro del complejo sigma forma el 2,4-dinitrofenol, el cual se desprotona en esta disolución básica.

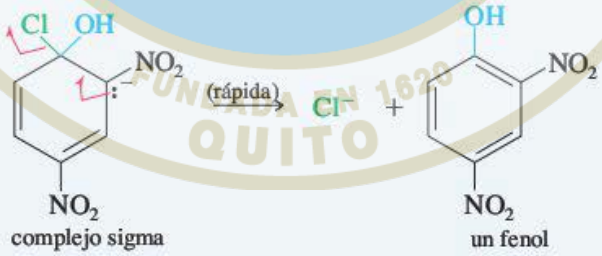
MECANISMO 17-7 Sustitución nucleofílica aromática (adición-eliminación)

El mecanismo de adición-eliminación requiere grupos atractores de densidad electrónica fuertes para estabilizar un complejo sigma con carga negativa.

Paso 1: el ataque por el nucleófilo produce un complejo sigma estabilizado por resonancia.

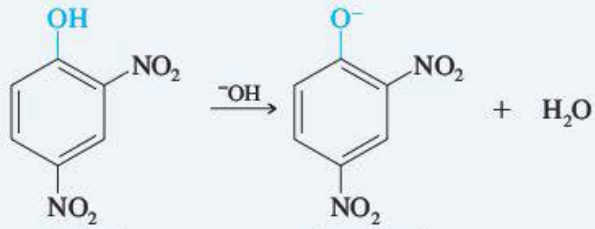


Paso 2: la pérdida del grupo saliente forma el producto.



complejo sigma — un fenol

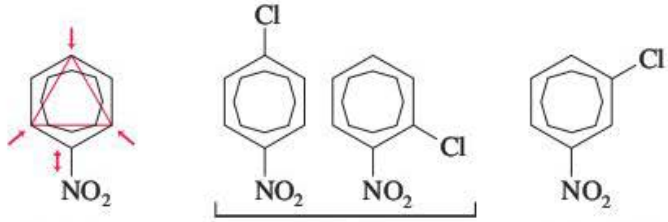
Paso 3: este producto (un fenol) es ácido, y la base lo desprotona.



un fenol — desprotonado

Después de que se termina la reacción, se agregaría ácido para reprotonar al ion fenóxido y obtener el fenol.

Las formas de resonancia que se ven en este mecanismo ilustran la forma en la que los grupos nitro en posiciones *orto* y *para* con respecto al halógeno ayudan a estabilizar al compuesto intermediario (y al estado de transición que lo produce). Sin grupos atractores de densidad electrónica fuertes en esas posiciones, no es probable que ocurra la formación del complejo sigma de carga negativa.



activa las posiciones *orto* y *para* | activados | no activado

PROBLEMA 17-23

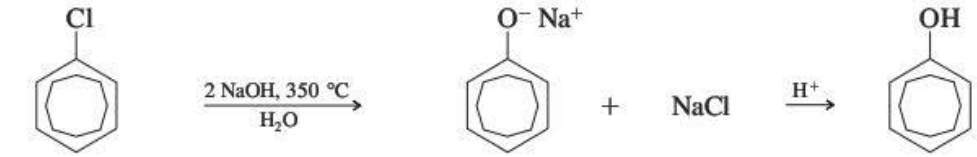
El ion fluoruro suele ser un mal grupo saliente, porque no es muy polarizable. El fluoruro hace de grupo saliente en el reactivo de Sanger (2,4-dinitrofluorobenceno) que se usa para determinar las estructuras de péptidos (capítulo 24). Explique por qué el fluoruro funciona como grupo saliente en esta sustitución nucleofílica aromática, aun cuando es mal grupo saliente en los mecanismos S_N1 y S_N2.



2,4-dinitrofluorobenceno (reactivo de Sanger) + amina → 2,4-dinitrofenilo derivado

17-12B El mecanismo del bencino: adición-eliminación

El mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica aromática requiere que haya sustituyentes atractores de densidad electrónica fuertes en el anillo aromático. Sin embargo, bajo condiciones extremas, los halobencenos no activados reaccionan con bases fuertes. Por ejemplo, una síntesis comercial del fenol (el "proceso Dow") consiste en tratar clorobenceno con hidróxido de sodio y una pequeña cantidad de agua en un reactor a presión y a 350 °C:

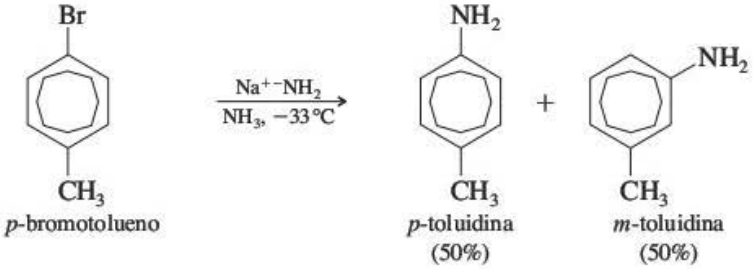


clorobenceno | fenóxido de sodio | fenol

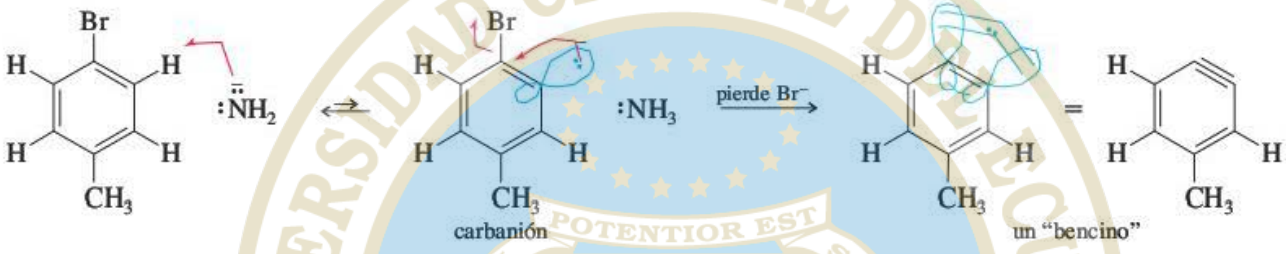
De igual manera, el clorobenceno reacciona con amiduro de sodio ($NaNH_2$, una base extremadamente fuerte) para formar anilina, Ph—NH_2. Esta reacción no requiere altas temperaturas y se efectúa en amoniaco líquido a −33 °C.

La sustitución nucleofílica de derivados desactivados de benceno se efectúa a través de un mecanismo diferente al de la adición-eliminación que vimos con los halobencenos nitro-sus-

tituidos. Una clave del mecanismo es la reacción de *p*-bromotolueno con amida de sodio. El producto es una mezcla 50:50 de *m*- y *p*-toluidina.

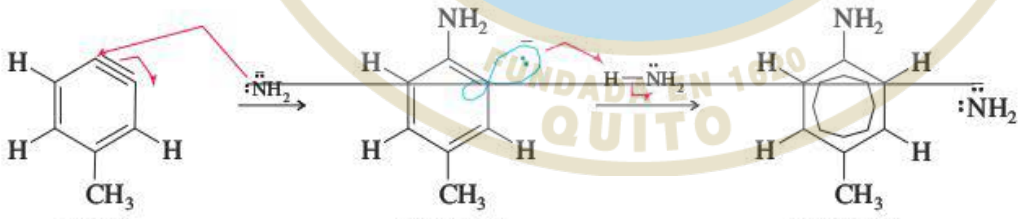


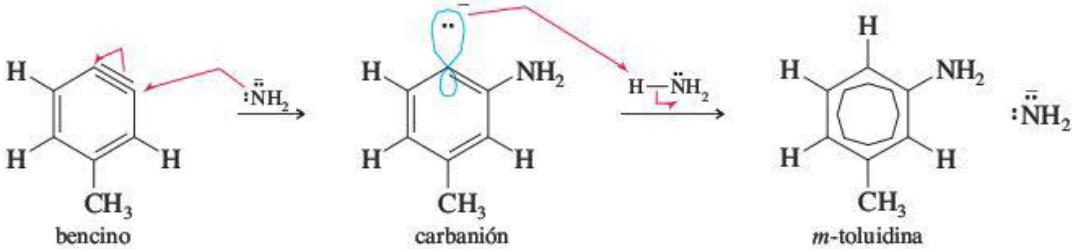
Se pueden explicar estos dos productos a través de un mecanismo de adición-eliminación, llamado **mecanismo del bencino**, por el excepcional compuesto que se forma como intermediario. El amiduro de sodio (o el hidróxido de sodio en el proceso Dow) reacciona como una *base*, sustrayendo un protón. El producto es un carbanión con una carga negativa y un par de electrones no enlazado, localizado en el orbital sp^2 que alguna vez formaba el enlace C—H.



El carbanión puede expulsar al ion bromuro y transformarse en una especie neutra. A medida que el bromuro sale con sus electrones de enlace, queda un orbital sp^2 vacío. Este orbital se traslapa con el orbital lleno vecino a él y forma un enlace adicional entre esos dos átomos de carbono. Los dos orbitales sp^2 están a 60° entre sí, por lo que su traslape no es muy efectivo. Este compuesto intermediario reactivo se llama **bencino**, porque se puede representar con un enlace triple entre estos dos átomos de carbono. Los enlaces triples suelen ser lineales; sin embargo, éste es un enlace triple muy reactivo y muy tensionado.

El ion amiduro es un nucleófilo fuerte y ataca a cualquier extremo del enlace triple del bencino, débil y reactivo. La siguiente protonación forma la toluidina. Más o menos la mitad del producto resulta del ataque por el ion amiduro al carbono *meta*, y la otra mitad del ataque en el carbono *para*.



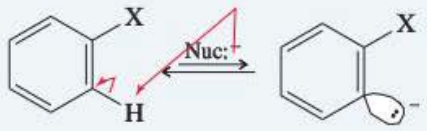


En resumen, el mecanismo del bencino opera cuando el halobenceno está inactivado frente a la sustitución nucleofílica aromática, y se emplean condiciones drásticas como el uso de una base fuerte. Una eliminación en dos pasos forma un bencino como intermediario reactivo. El ataque nucleofílico seguido de una protonación, forma el producto sustituido.

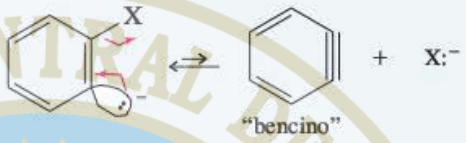
MECANISMO 17-8 Sustitución nucleofílica aromática (mecanismo del bencino)

El mecanismo del bencino (adición-eliminación) es posible cuando el anillo no contiene grupos atractores de densidad electrónica fuertes. Suele requerir una base fuerte o altas temperaturas.

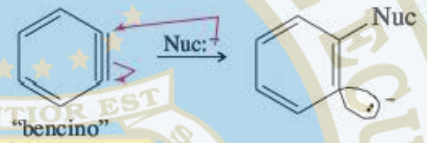
Paso 1: la desprotonación en la posición adyacente al grupo saliente forma un carbanión.



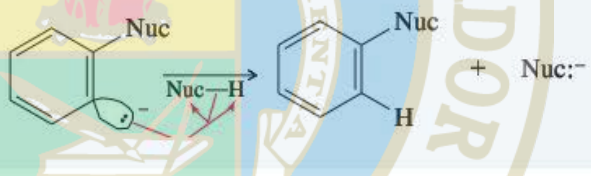
Paso 2: el carbanión expulsa al grupo saliente para formar un "bencino" como intermediario.



Paso 3: el nucleófilo ataca en cualquiera de los extremos del enlace triple y reactivo del bencino.



Paso 4: por medio de una reprotonación se obtiene el producto.



PROBLEMA 17-24

Proponga un mecanismo que muestre por qué el *p*-clorotolueno reacciona con hidróxido de sodio a 350 °C para formar una mezcla de *p*-cresol y *m*-cresol.

Consejo *para resolver problemas*

Con grupos atractores de densidad electrónica fuertes en posiciones *orto* o *para*, el mecanismo de adición-eliminación es más probable. Sin esos grupos activadores se requieren condiciones más enérgicas, y se hace más probable el mecanismo del bencino.

PROBLEMA 17-25

Proponga mecanismos e indique los productos que espera obtener en las siguientes reacciones.

(a) 2,4-dinitroclorobenceno + metóxido de sodio ($NaOCH_3$)
(b) 2,4-dimetilclorobenceno + hidróxido de sodio, 350 °C
(c) *p*-nitrobromobenceno + metilamina (CH_3-NH_2)
(d) 2,4-dinitroclorobenceno + hidrazina (H_2N-NH_2) en exceso

PROBLEMA 17-26

La reacción de sustitución nucleofílica aromática proporciona uno de los métodos más utilizados para sintetizar fenoles. (Otro método se describe en la sección 19-18). Indique cómo sintetizaría los siguientes fenoles usando benceno o tolueno como materias primas aromáticas, y explique por qué en algunos casos se obtendrían mezclas de productos.

(a) *p*-nitrofenol **(b)** 2,4,6-tribromofenol **(c)** *p*-clorofenol
(d) *m*-cresol **(e)** *p*-*n*-butilfenol

PROBLEMA 17-27

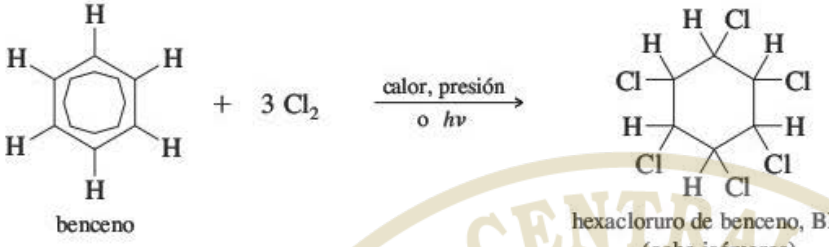
El enlace triple del bencino, muy reactivo, es un dienófilo poderoso. Indique cuál será el producto de la reacción de Diels-Alder del bencino (el cual se forma a partir de diclorobenceno, NaOH y calor) con ciclopentadieno.

17-13

Reacciones de adición de los derivados del benceno

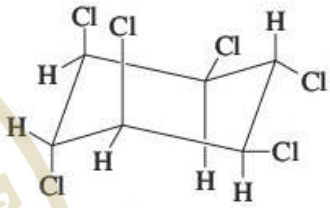
17-13A Cloración

Aunque la reacción de sustitución es más común, los compuestos aromáticos pueden experimentar reacciones de adición si se usan condiciones drásticas. Cuando el benceno se trata con un exceso de cloro, calor y presión (o con irradiación de luz), se adicionan seis átomos de cloro formando el 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano. Este producto se llama con frecuencia *hexacloruro de benceno* (BHC, por sus siglas en inglés) y se sintetiza por la cloración directa del benceno.



benceno

hexacloruro de benceno, BHC
(ocho isómeros)

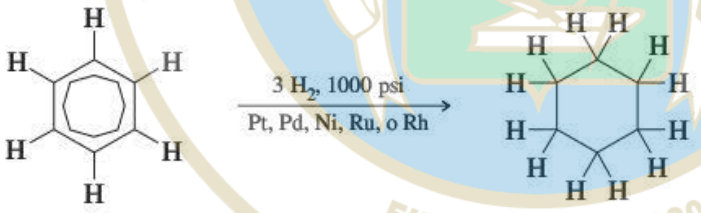


lindano

Se piensa que la adición de cloro al benceno implica un mecanismo por radicales libres, y es imposible detenerla en un paso intermedio. La primera adición destruye la aromaticidad del anillo, y las 2 moles siguientes del Cl_2 se adicionan con una alta rapidez. Se producen los ocho isómeros posibles en diversas proporciones. El isómero más importante con fines comerciales es el insecticida *lindano*, el cual se usa como champú para combatir las liendres.

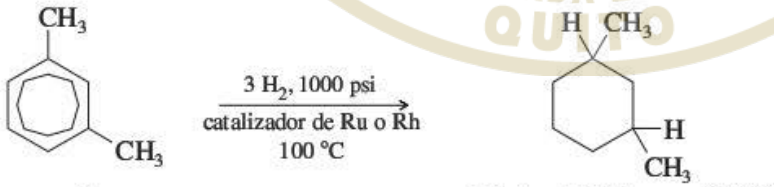
17-13B Hidrogenación catalítica de los anillos aromáticos

La hidrogenación catalítica del benceno para formar ciclohexano se lleva a cabo a temperaturas y presiones elevadas, utilizando con frecuencia catalizadores de rutenio o de rodio. Los bencenos sustituidos reaccionan y forman ciclohexanos sustituidos; los bencenos disustituidos suelen formar mezclas de isómeros *cis* y *trans*.



benceno

ciclohexano (100%)



m-xileno

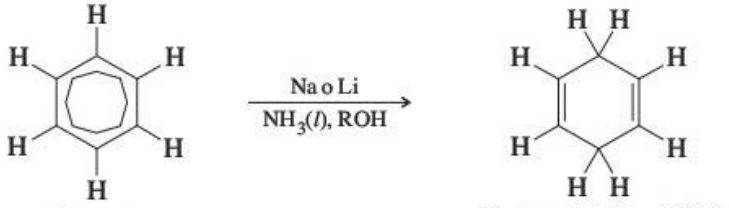
1,3-dimetilciclohexano (100%)
(mezcla de *cis* y *trans*)

La hidrogenación catalítica del benceno es el método comercial para obtener el ciclohexano y sus derivados sustituidos. La reducción no se puede detener en un paso intermedio (ciclohexeno o ciclohexadieno) porque estos alquenos se reducen con una mayor rapidez que el benceno.

17-13C Reducción de Birch

En 1944, A. J. Birch, un químico australiano, encontró que los derivados del benceno se reducen para formar ciclohexa-1,4-dienos no conjugados cuando se trata el benceno con sodio o

litio en presencia de una mezcla de amoniaco líquido y alcohol. La **reducción de Birch** es un método conveniente para preparar una gran variedad de dienos cíclicos interesantes y útiles.



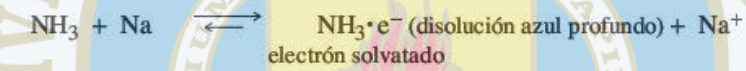
benceno — ciclohexa-1,4-dieno (90%)

El mecanismo de la reducción de Birch (que se muestra a continuación) es parecido al de la reducción de los alquinos, con sodio y amoniaco líquido, para formar alquenos *trans* (sección 9-9C). Una disolución de sodio en amoniaco líquido contiene electrones solvatados que se pueden adicionar al benceno y formar un radical anión. El radical anión, fuertemente básico, sustrae un protón del alcohol en el disolvente y forma un radical ciclohexadienilo. El radical se adiciona rápidamente a otro electrón solvatado y forma un anión ciclohexadienilo. La protonación de este anión forma el producto reducido.

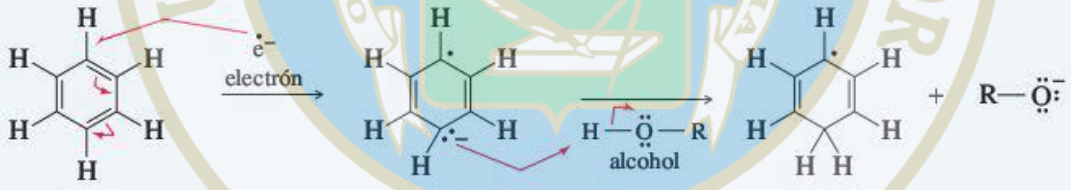
MECANISMO 17-9 La reducción de Birch

La reducción de Birch consiste en adicionar dos veces un electrón solvatado y después un protón al anillo aromático.

Paso previo: formación de electrones solvatados en la disolución de amoniaco.

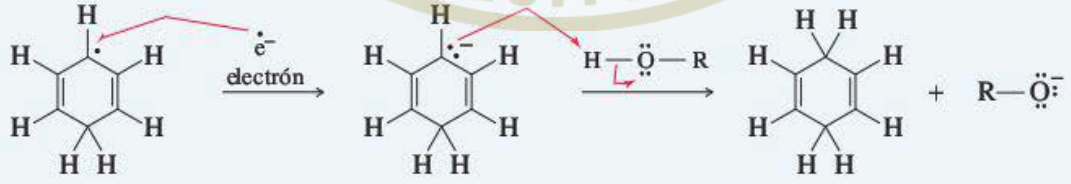


Pasos 1 y 2: la adición de un electrón, seguida de la adición de un protón, forma un radical.



benceno — anión radical — radical

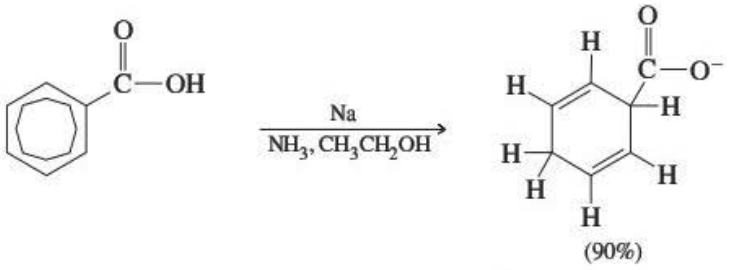
Pasos 3 y 4: la adición de un segundo electrón, seguida de la adición de un protón, forma el producto.



radical — carbanión — ciclohexa-1,4-dieno

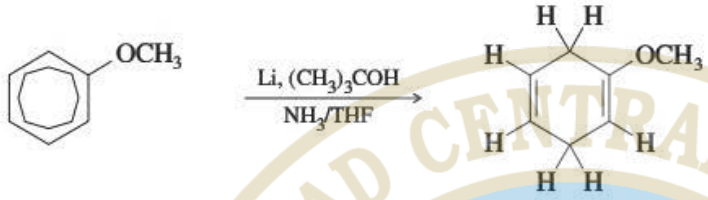
Los dos átomos de carbono que se reducen pasan por intermediarios aniónicos. Los sustituyentes atractores de densidad electrónica estabilizan a los carbaniones, mientras que los sustituyentes donadores de densidad electrónica los desestabilizan. En consecuencia, la reducción se efectúa en los átomos de carbono que tienen sustituyentes atractores de densidad electrónica (como los que contienen a los grupos carbonilo) y no en los átomos de carbono que tienen sustituyentes donadores de densidad electrónica (como los grupos alquilo y alcoxilo).

Un carbono que tiene un grupo carbonilo, atractor de densidad electrónica, se reduce



(90%)

Un carbono que tiene un grupo alcoxilo, que dona densidad electrónica, no se reduce



(85%)

Los sustituyentes que son donadores de densidad electrónica fuertes (por ejemplo, —OCH_3) desactivan al anillo aromático hacia la reducción de Birch. Con frecuencia se usa litio con estos sistemas desactivados, junto con un codisolvente (como THF) y una fuente más débil de protones (alcohol *ter*-butílico). El agente reductor más fuerte, combinado con una fuente de protones más débil, acelera a la reacción de reducción.

PROBLEMA 17-28

Proponga mecanismos para las reducciones de Birch que se acaban de mostrar para el ácido benzoico y el anisol. Indique por qué la orientación observada en la reducción es la favorecida en cada caso.

PROBLEMA 17-29

Indique cuáles serán los productos principales de las siguientes reacciones.

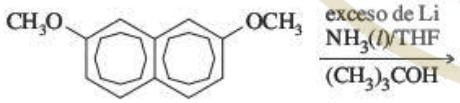
(a) tolueno + Cl_2 en exceso (calor, presión)

(b) benzamida ($PhCONH_2$) + Na (NH_3 líquido, CH_3CH_2OH)

(c) *o*-xileno + H_2 (1000 psi, 100 °C, catalizador de Rh)

(d) *p*-xileno + Na (NH_3 líquido, CH_3CH_2OH)

(e)



2,7-dimetoxinaftaleno

17-14 Reacciones en cadenas laterales de los derivados del benceno

Muchas reacciones no se ven afectadas por la presencia de un anillo de benceno cercano; sin embargo, hay otras que dependen de ese anillo para que estas ocurran. Por ejemplo, la reducción de Clemmensen se usa a veces para reducir cetonas alifáticas a alcanos, pero funciona mejor reduciendo aril cetonas a alquilbencenos. Varias reacciones de cadena lateral muestran los efectos de un anillo aromático cercano.

17-14A Oxidación con permanganato

Un anillo aromático imparte una estabilidad adicional al átomo de carbono más cercano de sus cadenas laterales. El anillo aromático y *un* átomo de carbono de una cadena lateral pueden permanecer inalterados a una oxidación vigorosa con permanganato. El producto es un carboxilato, una sal del ácido benzoico. Esta oxidación se usa en ocasiones para preparar derivados

del ácido benzoico, mientras haya otros grupos funcionales que sean resistentes a la oxidación. (El ácido crómico en caliente también se puede usar para esta oxidación).



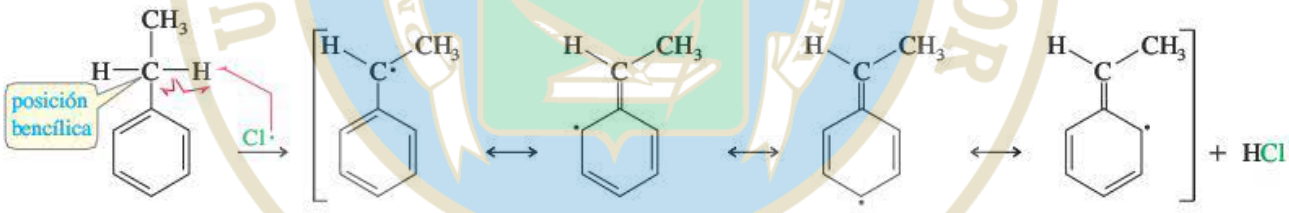
PROBLEMA 17-30

Indique cuáles serán los productos principales al tratar cada uno de los siguientes compuestos con permanganato de potasio concentrado en caliente, seguido por acidulación con HCl diluido.

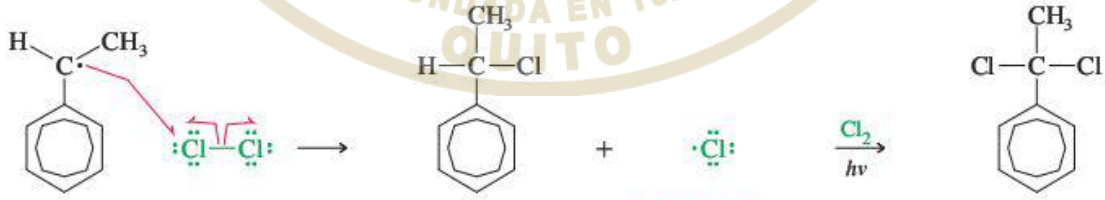
(a) isopropilbenceno (b) *p*-xileno (c)  (tetralina)

17-14B Halogenación de la cadena lateral

Los alquilbencenos experimentan la reacción de halogenación por radicales libres con una facilidad mucho mayor que los alcanos, debido a la abstracción de un átomo de hidrógeno en la **posición bencílica**, con lo cual se forma un radical bencílico muy estable por resonancia. Por ejemplo, el etilbenceno reacciona con cloro en presencia de la luz para formar el *o*-cloroetilbenceno. Puede ocurrir una cloración posterior y formarse un producto diclorado.



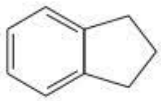
radical bencílico estabilizado por resonancia



radical bencílico — α-cloroetilbenceno — radical cloro continúa la cadena — diclorado

PROBLEMA 17-31

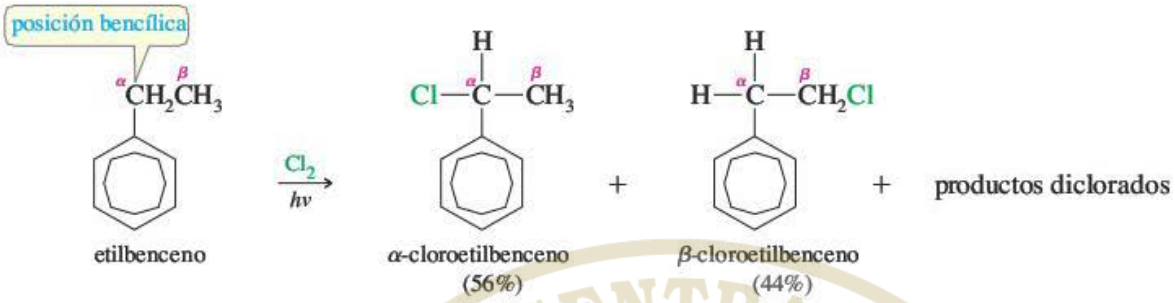
El indano puede experimentar una reacción de cloración por radicales libres en cualquiera de las posiciones de la parte del alquilo del anillo alifático.



indano

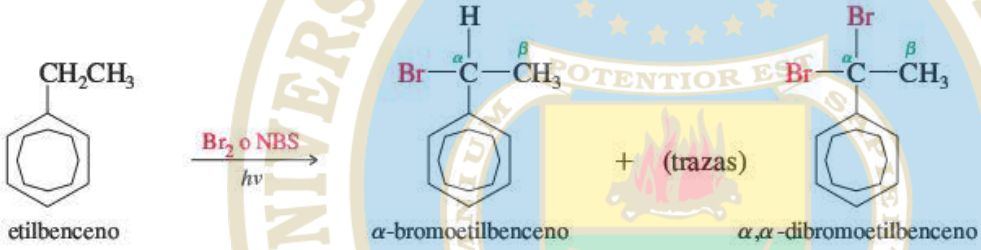
(a) Dibuje los productos monoclorados posibles de esta reacción.
(b) Dibuje los productos diclorados posibles de esta reacción.
(c) ¿Qué técnica experimental ayudaría más para determinar cuántos productos se forman, y cuántos de esos productos son monoclorados y cuántos son diclorados?
(d) Una vez que se hayan separado los productos, ¿qué técnica instrumental ayudaría más para determinar las estructuras de todos los productos diclorados?

Aunque la cloración muestra una preferencia hacia la sustitución en la posición a (la posición α es el carbono bencílico unido al anillo de benceno), el radical cloro es demasiado reactivo para producir únicamente sustitución en la posición bencílica. Con frecuencia se producen mezclas de isómeros. Por ejemplo, en la cloración del etilbenceno, hay una proporción apreciable de sustitución en el carbono β.



etilbenceno — α-cloroetilbenceno (56%) — β-cloroetilbenceno (44%)

Los radicales bromo no son tan reactivos como los radicales cloro, y la bromación es más selectiva que la cloración (sección 4-13C). El bromo reacciona exclusivamente en la posición bencílica.



etilbenceno — α-bromoetilbenceno — α,α-dibromoetilbenceno

Se puede usar bromo (mucho menos costoso) o bien *N*-bromosuccinimida como reactivo para llevar a cabo la bromación bencílica. Se prefiere la *N*-bromosuccinimida para la bromación alílica (sección 15-7), porque el Br_2 puede adicionarse al enlace doble. Esto último no es un problema con el anillo de benceno, relativamente poco reactivo, a menos que éste tenga sustituyentes activadores fuertes.

Consejo *para resolver problemas*

Para predecir reacciones en las cadenas laterales de los anillos aromáticos, tenga en cuenta las formas de resonancia que deslocalicen a una carga o a un electrón de radical hacia el anillo.

PROBLEMA 17-32

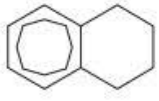
Proponga un mecanismo para la bromación del etilbenceno que se mostró aquí.

PROBLEMA 17-33

¿Cuál sería la relación de productos en la reacción de cloro con etilbenceno si el cloro abstrajera *aleatoriamente* un protón de metilo o metileno? ¿Cuál es la relación de reactividades de los hidrógenos bencílicos en comparación con los hidrógenos metílicos?

PROBLEMA 17-34

Indique cuáles serán los productos principales cuando se irradien los siguientes productos con luz, tratándolos con (1) un equivalente de Br_2 y (2) Br_2 en exceso.

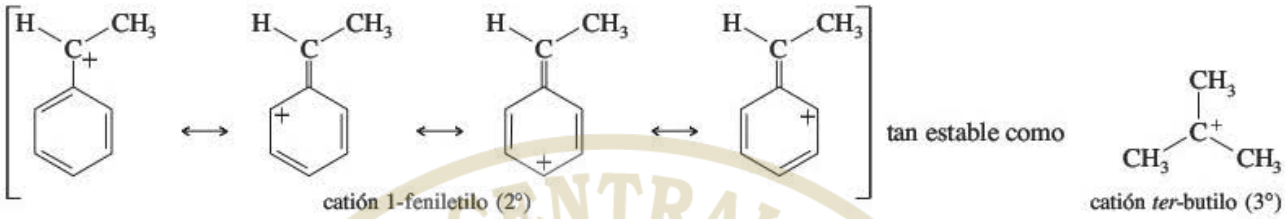
(a) isopropilbenceno **(b)**  (tetralina)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SCIENTIA CUM CONSCIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

17-14C Sustitución nucleofílica en la posición bencílica

En el capítulo 15 se explicó que los haluros alílicos son más reactivos que la mayor parte de haluros de alquilo tanto en las reacciones S_N1 como en las S_N2. También, los haluros bencílicos son más reactivos en esas sustituciones por razones similares a las de los haluros alílicos.

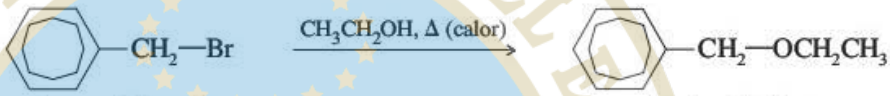
Reacciones de primer orden En la sustitución nucleofílica de primer orden se requiere la ionización previa del haluro para formar un carbocatión. En el caso de un haluro bencílico, el carbocatión está estabilizado por resonancia. Por ejemplo, el catión 1-feniletilo (2°) es tan estable como un catión alquílico 3°.



catión 1-feniletilo (2°)

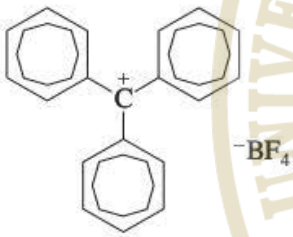
catión *ter*-butilo (3°)

Como forman carbocationes relativamente estables, los haluros de bencilo experimentan reacciones S_N1 con más facilidad que la mayor parte de los haluros de alquilo.



bromuro de bencilo

éter bencil etílico



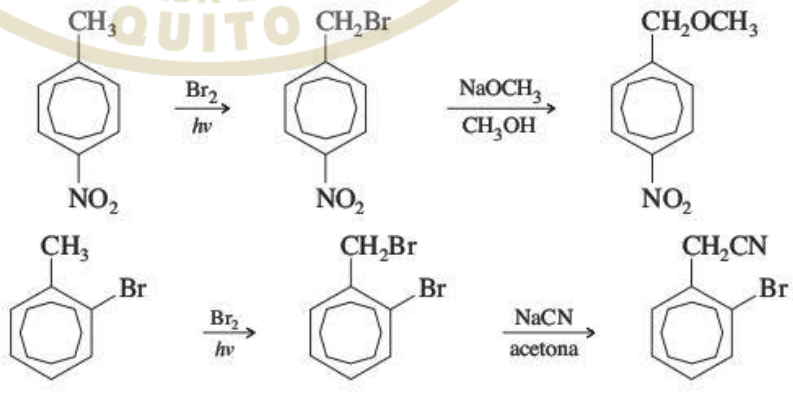
fluoroborato de trifenilmetilo

Si un catión bencílico está unido a más de un grupo fenilo, los efectos estabilizadores son aditivos. Un ejemplo extremo es el del catión trifenilmetilo. Este catión es muy estable y tiene tres grupos fenilo que estabilizan la carga positiva. De hecho, el fluoroborato de trifenilmetilo puede guardarse durante años, y es tan estable como un sólido iónico.

Reacciones de segundo orden Al igual que los haluros alílicos, los haluros bencílicos son unas 100 veces más reactivos que los haluros de alquilo primarios en reacciones de desplazamiento S_N2. La explicación de esta mayor reactividad se parece a la de la reactividad para los haluros alílicos.

Durante el desplazamiento S_N2 de un haluro bencílico, el orbital *p* se une parcialmente con el nucleófilo, y el grupo saliente también se traslapa con los electrones pi del anillo (figura 17-5). Esta conjugación estabilizadora disminuye la energía del estado de transición y aumenta la rapidez de la reacción.

Las reacciones S_N2 de los haluros de bencilo convierten en forma eficiente a los grupos metilo aromáticos, en diversos grupos funcionales. La halogenación, seguida de una sustitución, forma el producto funcionalizado.



PROBLEMA 17-35

Proponga un mecanismo para la reacción del bromuro de bencilo con etanol para obtener éter bencil etílico (que se mostró arriba).

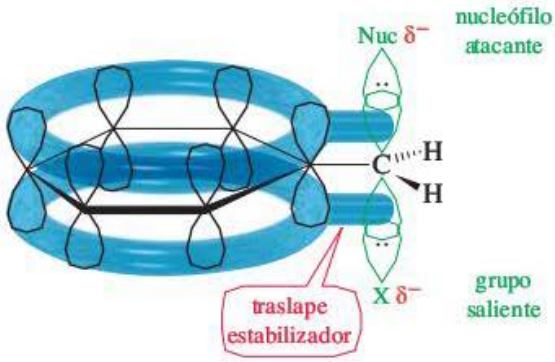


FIGURA 17-5
El estado de transición para el desplazamiento S_N2 de un haluro bencílico está estabilizado por conjugación con los electrones pi del anillo.

PROBLEMA 17-36

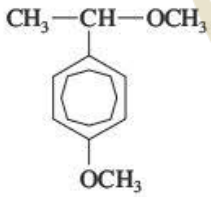
(a) Con base en lo que conoce sobre las estabilidades relativas de los cationes alquilo y los cationes bencílicos, prediga cuál será el producto de la adición de HBr al 1-fenilpropeno.
(b) Proponga un mecanismo para esta reacción.

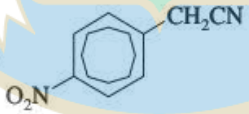
PROBLEMA 17-37

(a) Con base en lo que ya conoce sobre las estabilidades relativas de los radicales alquilo y los radicales bencílicos, prediga cuál será el producto de adición del HBr al 1-fenilpropeno en presencia de un iniciador de radicales libres.
(b) Proponga un mecanismo para esta reacción.

PROBLEMA 17-38

Indique cómo sintetizaría los siguientes compuestos, usando las materias primas indicadas.
(a) 3-fenilbutan-1-ol a partir del estireno

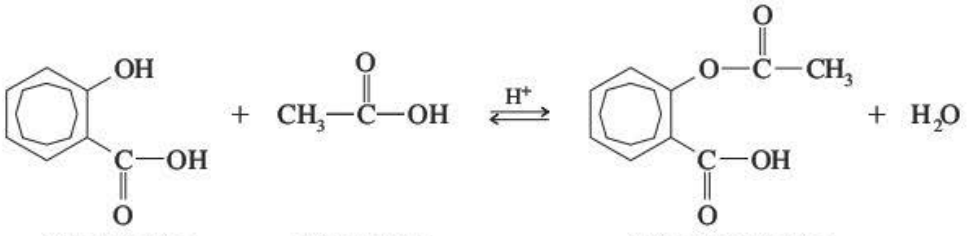
(b)  del anisol

(c)  del tolueno

La aspirina es una sustancia antiinflamatoria que bloquea la síntesis de las prostaglandinas, las cuales son hormonas poderosas que regulan a los músculos lisos y estimulan la inflamación (sección 25-7). La aspirina también bloquea la síntesis de los tromboxanos relacionados, que constriñen los vasos sanguíneos y estimulan la agregación de las plaquetas, que es el primer paso en la formación de coágulos sanguíneos. Muchos doctores recomiendan a los pacientes de alto riesgo que tomen una aspirina pequeña diaria para reducir el peligro de formación de coágulos que causen un ataque cardiaco o una embolia.

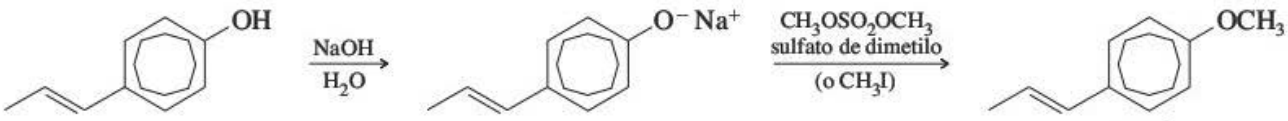
17-15 Reacciones de los fenoles

Gran parte de la química de los fenoles es semejante a la de los alcoholes alifáticos. Por ejemplo, los fenoles se pueden acilar y formar ésteres, y los iones fenóxido pueden actuar como nucleófilos en la síntesis de Williamson para formar éteres (sección 14-15). La formación de los iones fenóxido es muy sencilla, porque los fenoles son más ácidos que el agua; el hidróxido de sodio acuoso desprotona a los fenoles y forma iones fenóxido.



ácido salicílico — ácido acético — ácido acetilsalicílico (aspirina)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO



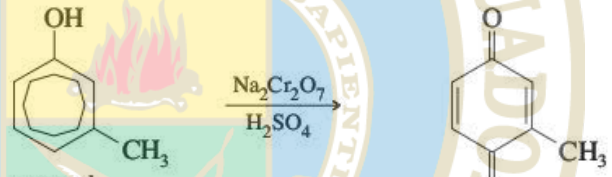
anetol
(saborizante de regaliz)

Todas las reacciones, semejantes a las de los alcoholes, que se muestran implican la ruptura del enlace O—H fenólico. Es una forma frecuente en la que reaccionan los fenoles. Sin embargo, es mucho más difícil romper el enlace C—O en un fenol. La mayor parte de las reacciones de los alcoholes en las que se rompe el enlace C—O no son posibles con los fenoles. Por ejemplo, los fenoles no experimentan la eliminación catalizada por ácido o un ataque S_N2 por detrás.

Los fenoles también tienen reacciones que no son posibles con los alcoholes alifáticos. Examinaremos algunas reacciones particulares de los fenoles.

17-15A Oxidación de los fenoles a quinonas

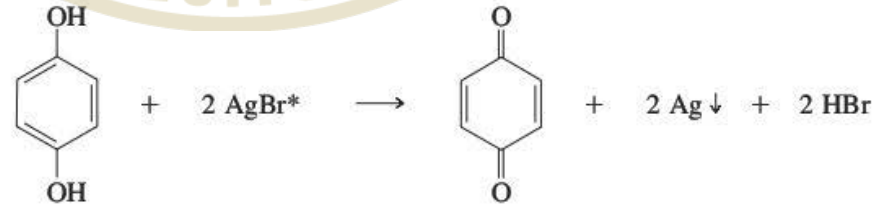
Los fenoles se oxidan, pero forman productos distintos a los que se observan con los alcoholes alifáticos. La oxidación de un fenol con ácido crómico produce una dicetona conjugada 1,4 llamada **quinona**. En presencia de aire, muchos fenoles se autooxidan y forman mezclas oscuras que contienen quinonas.



m-cresol

2-metil-1,4-benzoquinona

La hidroquinona (benceno-1,4-diol) se oxida con facilidad, porque ya tiene dos átomos de oxígeno unidos al anillo. Aun con los oxidantes débiles, como el bromuro de plata (AgBr), se puede oxidar la hidroquinona. El bromuro de plata se reduce a plata metálica neutra, en una reacción sensible a la luz: todos los granos de bromuro de plata que han sido expuestos a la luz (AgBr*) reaccionan con más rapidez que los granos no expuestos.



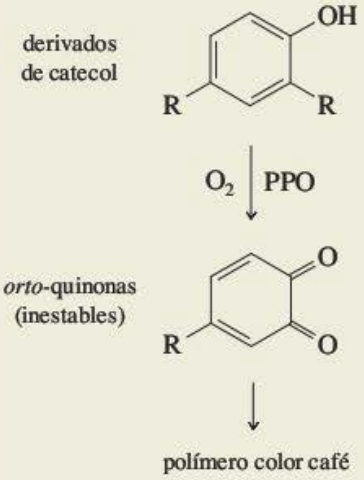
hidroquinona
(benceno-1,4-diol)

quinona
(1,4-benzoquinona)

La fotografía en blanco y negro se basa en esta reacción. Una película que contiene pequeños granos de bromuro de plata se expone a una imagen enfocada. Donde la luz llega a la película, los granos se activan. A continuación, la película se trata con una disolución de hidroquinona (el *revelador*) para reducir los granos de bromuro de plata activados y quedan depósitos negros de plata, donde la película quedó expuesta a la luz. El resultado es una imagen en negativo, con zonas oscuras donde la luz llegó a la película.

El oscurecimiento de la fruta al marchitarse es un ejemplo común de la oxidación de los fenoles a quinonas. Las manzanas, peras, papas, etcétera, contienen *polifenol oxidasa* (PPO), una enzima que cataliza la oxidación de los derivados naturales del catecol (benceno-1,2-diol) por medio del oxígeno atmosférico. Los productos son *orto*-quinonas, que son inestables y se condensan con rapidez para formar polímeros de color café.

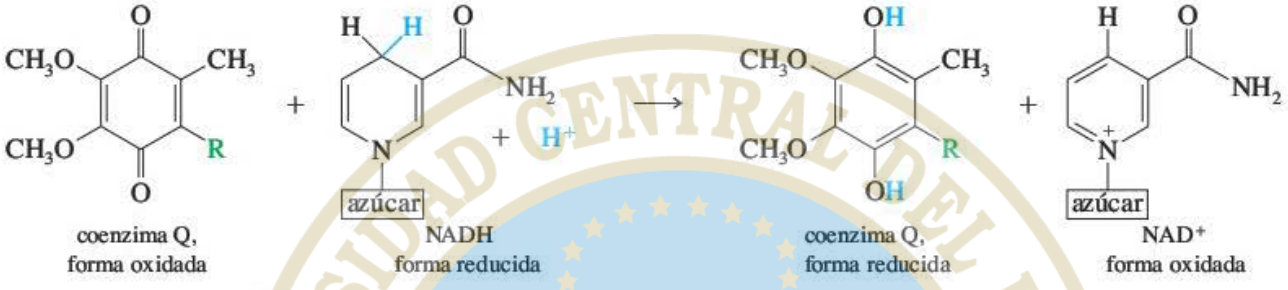
La coloración café se puede controlar agregando reductores o disoluciones ácidas que inhiban la actividad de la enzima PPO. Con frecuencia se agregan disoluciones de bisulfito de sodio, ácido ascórbico (vitamina C) y jugo de limón a la fruta recién cortada para retardar el oscurecimiento.



PROBLEMA 17-39

El escarabajo bombardero se defiende rociando una disolución caliente de quinona desde su abdomen (vea la fotografía). Esta disolución se forma por oxidación de hidroquinona por peróxido de hidrógeno, catalizada por enzimas. Escriba una ecuación balanceada para esta oxidación.

Existen muchas quinonas en la naturaleza y sirven como reactivos en las reacciones de oxidación-reducción biológica. La quinona *coenzima Q* (CoQ) también se llama *ubiquinona*, porque parece ser ubicua (se encuentra en todos lados) en los organismos que consumen oxígeno. La coenzima Q es un oxidante dentro de las mitocondrias celulares. La siguiente reacción muestra la reducción de la coenzima Q por el NADH (la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida adenina, o nicotinamida adenina dinucleótido), la cual se oxida y forma NAD^+.

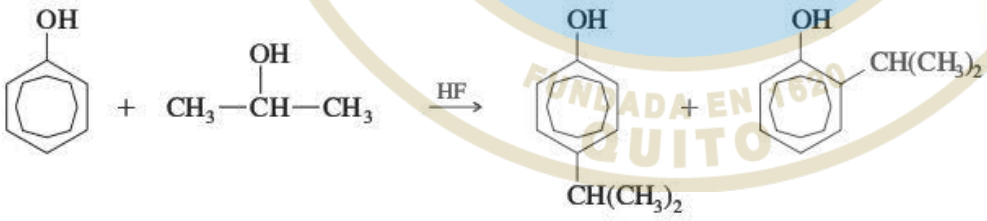


coenzima Q, forma oxidada — NADH forma reducida — coenzima Q, forma reducida — NAD^+ forma oxidada



17-15B Sustitución electrofílica aromática de los fenoles

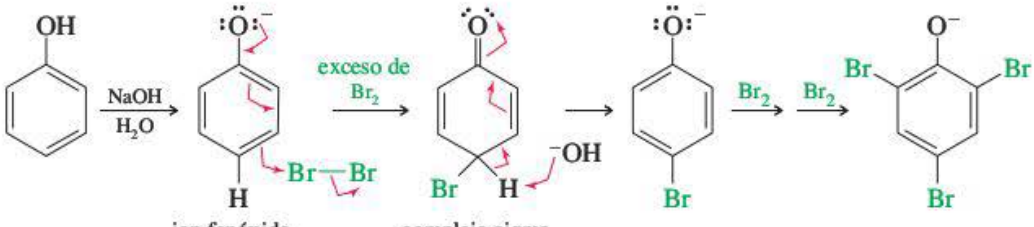
Los fenoles son sustratos muy reactivos para la sustitución electrofílica aromática, porque los electrones no enlazados del grupo hidroxilo, estabilizan al complejo sigma formado por el ataque en la posición *orto* o *para* (sección 17-6B). Por lo tanto, el grupo hidroxilo es un activante fuerte y orientador *orto-para*. Los fenoles son sustratos excelentes para llevar a cabo reacciones de halogenación, nitración, sulfonación y algunas reacciones de Friedel-Crafts. Como son muy reactivos, en general los fenoles se alquilan o acilan al usar catalizadores de Friedel-Crafts relativamente débiles (como el HF), para evitar una polialquilación o una poliacilación.





Cuando se ve amenazado, el escarabajo bombardero mezcla hidroquinona, H_2O_2 y enzimas. El peróxido oxida la hidroquinona a quinona y la reacción, fuertemente exotérmica, calienta la disolución hasta el punto de ebullición. El líquido caliente e irritante se rocía desde la punta del abdomen del insecto.

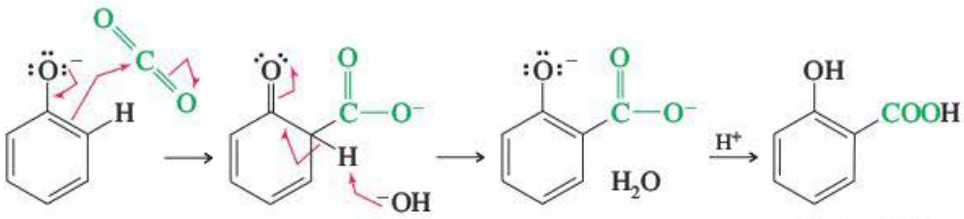
Los iones fenóxido se generan con facilidad cuando se trata un fenol con hidróxido de sodio, y son más reactivos que los fenoles frente a la sustitución electrofílica aromática. Como tienen carga negativa, los iones fenóxido reaccionan con los electrófilos de carga positiva y forman complejos sigma neutros, cuyas estructuras se parecen a las de las quinonas.



ion fenóxido — complejo sigma

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA FUNDADA EN 1826 QUITO

Los iones fenóxido son tan reactivos que presentan una reacción de sustitución electrofílica aromática con dióxido de carbono, el cual es un electrófilo débil. La carboxilación del ion fenóxido es la síntesis industrial del ácido salicílico, que posteriormente se convierte en aspirina, como se indicó en la página 793.



ácido salicílico

PROBLEMA 17-40

Prediga cuáles serán los productos que se forman cuando se hace reaccionar el *m*-cresol (*m*-metilfenol) con

(a) NaOH y después con bromuro de etilo
(b) cloruro de acetilo, $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl$
(c) bromo en CCl_4, en la oscuridad
(d) bromo en exceso en CCl_4, en presencia de luz
(e) dicromato de sodio en H_2SO_4
(f) dos equivalentes de cloruro de *ter*-butilo y $AlCl_3$.

PROBLEMA 17-41

La 1,4-benzoquinona es un buen dienófilo de Diels-Alder. Indique cuáles serán los productos de su reacción con

(a) buta-1,3-dieno **(b)** ciclopenta-1,3-dieno

PROBLEMA 17-42

El fenol reacciona con tres equivalentes de bromo en CCl_4 (en la oscuridad) y forma un producto de fórmula $C_6H_3OBr_3$. Cuando este producto se adiciona a agua de bromo, precipita un sólido amarillo cuya fórmula molecular es $C_6H_2OBr_4$. El espectro IR del precipitado amarillo muestra una fuerte absorción (muy parecida a la de una quinona) alrededor de 1680 cm^{-1}. Proponga estructuras para los dos productos.

RESUMEN Reacciones de los compuestos aromáticos

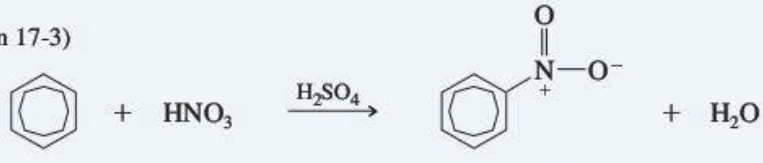
1. *Sustitución electrofílica aromática.*

a. *Halogenación* (sección 17-2)



bromobenceno

b. *Nitración* (sección 17-3)

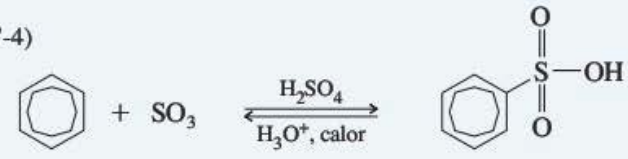


nitrobenceno

La nitración seguida de una reducción forma anilinas.

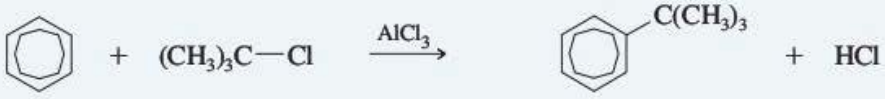
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

c. *Sulfonación* (sección 17-4)



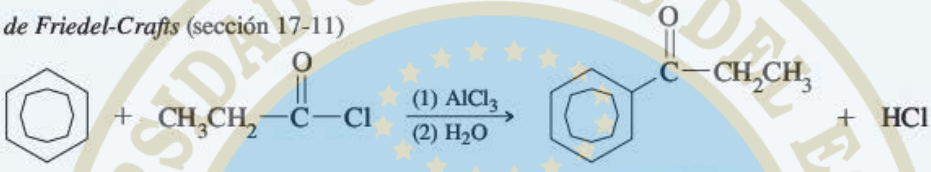
ácido bencensulfónico

d. *Alquilación de Friedel-Crafts* (sección 17-10)



ter-butilbenceno

e. *Acilación de Friedel-Crafts* (sección 17-11)



propiofenona

f. *Síntesis de Gatterman-Koch* (sección 17-11C)



benzaldehído

g. *Efectos de los sustituyentes* (Secciones 17-5 a 17-9)

Activadores, orientadores orto-para: —R, —$\ddot{O}$R, —$\ddot{O}$H, —$\ddot{O}:^-$, —$\ddot{N}R_2$ (aminas, amidas)

Desactivadores, orientadores orto-para: —Cl, —Br, —I

Desactivadores, meta-permisivos —NO_2, —SO_3H, —$\overset{+}{N}R_3$, —C(=O)—, —C≡N

2. *Sustitución aromática nucleofílica* (sección 17-12)



un halobenceno
(G = NO_2 u otro grupo atractor de densidad electrónica fuerte)

nucleófilo fuerte

(*Continúa*)

Ejemplo

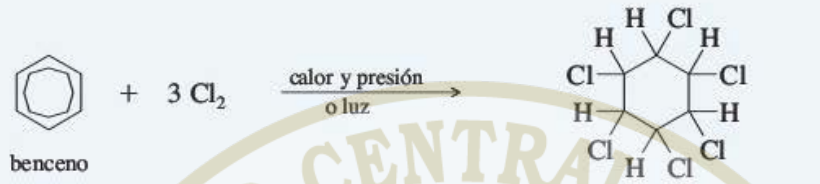


2,4-dinitroclorobenceno — 2,4-dinitroanilina

Si G no es un grupo atractor de densidad electrónica fuerte, se requieren condiciones severas, e interviene un mecanismo de bencino (sección 17-12B).

3. *Reacciones de adición*

a. *Cloración* (sección 17-13A)



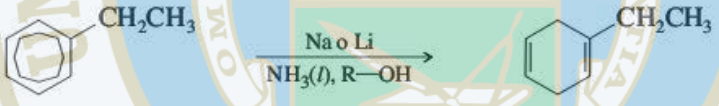
benceno — hexacloruro de benceno (BHC)

b. *Hidrogenación catalítica* (sección 17-13B)



o-dietilbenceno — 1,2-dietilciclohexano (mezcla de *cis* y *trans*)

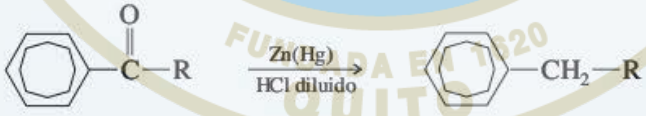
c. *Reducción de Birch* (sección 17-13C)



etilbenceno — 1-etilciclohexa-1,4-dieno

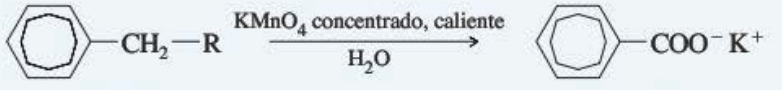
4. *Reacciones de las cadenas laterales*

a. *Reducción de Clemmensen* (convierte los acilbencenos en alquilbencenos, sección 17-11B)



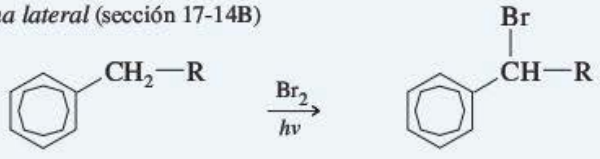
un acilbenceno — un alquilbenceno

b. *Oxidación con permanganato* (sección 17-14A)



un alquilbenceno — una sal de ácido benzoico

c. *Halogenación de la cadena lateral* (sección 17-14B)



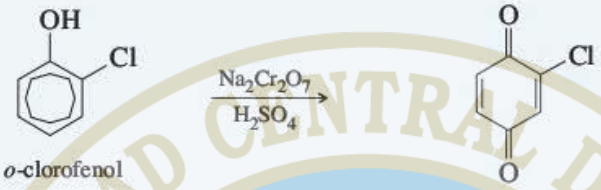
Un alquilbenceno — un α-bromo alquilbenceno

d. *Sustitución nucleofílica en la posición bencílica* (sección 17-14C)
La posición bencílica está activada hacia los desplazamientos S_N1 y S_N2.



un α-halo alquilbenceno

5. *Oxidación de fenoles a quinonas* (sección 17-15A)

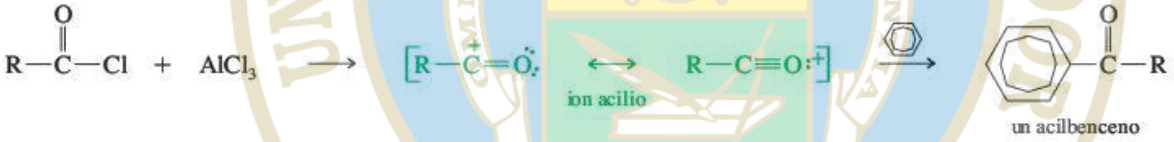


o-clorofenol

2-cloro-1,4-benzoquinona

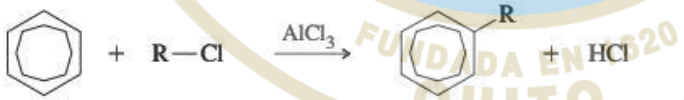
Glosario 17

acilación de Friedel-Crafts Formación de un acilbenceno por sustitución de un ion acilio en el anillo aromático. (p. 777)

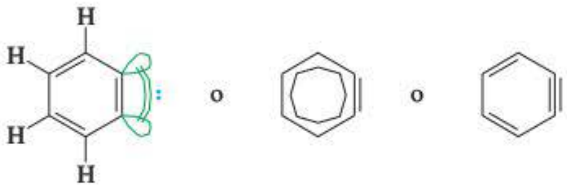


un acilbenceno

alquilación de Friedel-Crafts Formación de un derivado de benceno sustituido con alquilo por sustitución de un carbocatión alquilo o una especie parecida a un carbocatión, en un anillo aromático. (p. 773)



bencino Un producto intermediario reactivo en algunas sustituciones nucleofílicas aromáticas; el bencino es un benceno con dos átomos de hidrógeno eliminados. Se puede representar con un enlace triple muy tensionado en el anillo de seis miembros. (p. 784)

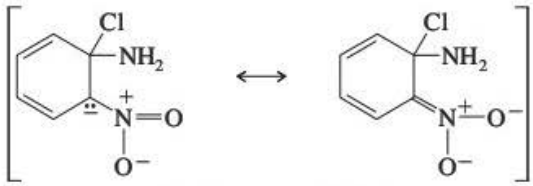


complejo sigma Un compuesto intermediario en la sustitución electrofílica aromática o sustitución nucleofílica aromática, con un enlace sigma entre el electrófilo o el nucleófilo y el anillo que antes era aromático. El complejo sigma tiene una carga positiva deslocalizada en la sustitución electrofílica aromática, y una carga negativa deslocalizada en la sustitución nucleofílica aromática. (p. 751)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

estabilización inductiva Estabilización de un reactivo intermediario por donación o eliminación de densidad electrónica mediante enlaces sigma. (p. 761)
estabilización por resonancia Estabilización de un compuesto intermediario por donación o eliminación de densidad electrónica a través de enlaces pi.
donador por resonancia (donador pi): capaz de donar densidad electrónica por resonancia donde intervienen enlaces pi. (p. 762)
atractor por resonancia (atractor pi): capaz de atraer densidad electrónica por resonancia donde intervienen enlaces pi. (p. 783)

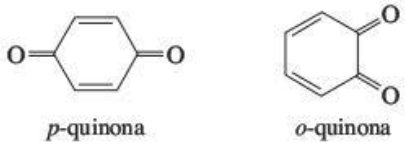

los grupos alcoxilo son donadores pi


los grupos nitro son atractores pi

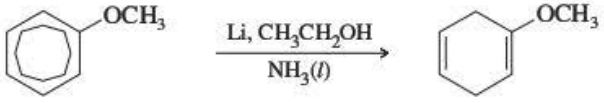
grupo acilo (R—C(=O)—) Un grupo carbonilo unido a un grupo alquilo. (p. 777)
cloruro de acilo (cloruro de ácido): un grupo acilo unido a un átomo de cloro, RCOCl.
grupo activador Un sustituyente que hace más reactivo el anillo aromático (por lo general frente a la sustitución electrofílica aromática) que el benceno. (p. 759)
grupo alcoxilo (grupo alcoxi) Un sustituyente formado por un grupo alquilo unido a través de un átomo de oxígeno, —O—R. (p. 762)
grupo desactivador Un sustituyente que hace menos reactivo al anillo aromático (por lo general frente a la sustitución electrofílica aromática) que el benceno. (p. 765)
ion acilio (R—C≡O$^+$) Un fragmento de grupo acilo con una carga positiva. (p. 778)
ion halonio Un ion con carga positiva que tiene carga positiva (o carga positiva parcial) en un átomo de halógeno. En forma típica, en un ion halonio el átomo de halógeno tiene dos enlaces, y tiene una carga positiva formal (casos específicos: ion cloronio, ion bromonio, etcétera). (p. 769)
ion nitronio El ion NO_2^+, O=N$^+$=O. (p. 755)
nitración Sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo nitro, —NO_2. (p. 755)
orientador *meta* (*meta*-permisivo) Un sustituyente que desactiva principalmente las posiciones *orto* y *para*, dejando la posición *meta* como la menos desactivada y en consecuencia es la más reactiva. (p. 765)
orientador *orto-para* Un sustituyente que activa principalmente las posiciones *orto* y *para* frente a los ataques. (pp. 759, 761)
posición bencílica El átomo de carbono de un grupo alquilo que está unido directamente a un anillo de benceno; es la posición *a* con respecto a un anillo de benceno. (p. 790)


Las posiciones bencílicas se indican con un círculo rojo.

quinona Un derivado de una ciclohexadieno-diona. Las quinonas comunes son las quinonas 1,4 (*para*-quinonas); las quinonas 1,2 (*orto*-quinonas) son menos estables y son relativamente raras. (p. 794)


p-quinona *o*-quinona

reducción de Birch La reducción parcial de un anillo de benceno por sodio o litio en amoniaco líquido. Los productos suelen ser ciclohexa-1,4-dienos. (p. 787)



reducción de Clemmensen La reducción de un grupo carbonilo a un grupo metileno mediante amalgama de zinc, Zn(Hg) en ácido clorhídrico diluido. (p. 780)

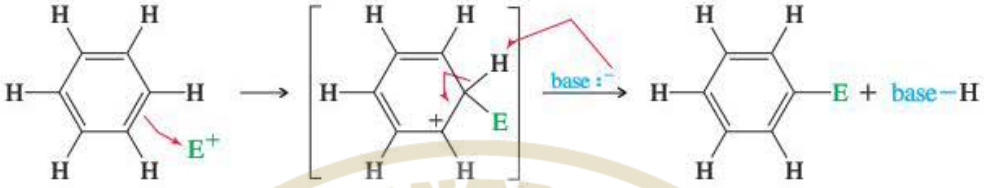
amalgama: una aleación de un metal con mercurio.

síntesis de Gatterman-Koch La síntesis de benzaldehídos tratando un derivado de benceno con CO y HCl, con $AlCl_3$/CuCl de catalizador. (p. 781)

sulfonación Sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo ácido sulfónico, $—SO_3H$. (p. 757)

desulfonación: sustitución del grupo $—SO_3H$ por un hidrógeno. En los derivados del benceno eso se hace calentando con agua o vapor de agua. (p. 758)

sustitución electrofílica aromática Reemplazo de un hidrógeno por un electrófilo fuerte en un anillo aromático. (p. 751)



ataque electrofílico complejo sigma producto sustituido

sustitución nucleofílica aromática Sustitución de un grupo saliente en un anillo aromático por un nucleófilo fuerte. En general se efectúa por un mecanismo de adición-eliminación, o por un mecanismo de bencino. (p. 782)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 17

1. Predecir cuáles serán los productos de las sustituciones electrofílicas aromáticas comunes, y proponer sus mecanismos: halogenación, nitración, sulfonación, y alquilación y acilación de Friedel-Crafts.
2. Dibujar las formas de resonancia para los complejos sigma que resultan del ataque electrofílico en anillos aromáticos sustituidos. Explicar cuáles sustituyentes son activadores y cuáles son desactivadores, y explicar por qué son orientadores *orto-para* o *meta*-permisivos.
3. Predecir la o las posiciones de sustitución electrofílica aromática en moléculas que contienen sustituyentes en uno o más anillos aromáticos.
4. Diseñar síntesis que usen la influencia de sustituyentes para generar los isómeros correctos de compuestos aromáticos multisustituidos.
5. Determinar cuáles son las sustituciones nucleofílicas aromáticas probables, y proponer mecanismos para el tipo de adición-eliminación y el tipo de bencino.
6. Predecir cuáles son los productos de reducción de Birch, hidrogenación y cloración de los compuestos aromáticos, y usar esas reacciones en síntesis.
7. Explicar cómo se afectan las reacciones de las cadenas laterales por la presencia del anillo aromático, y predecir cuáles serán los productos de las reacciones de cadena lateral; usar esas reacciones en síntesis.
8. Predecir cuáles son los productos de oxidación y sustitución de los fenoles, y usar esas reacciones en síntesis.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620

Problemas de estudio

17-43 Defina cada término y describa un ejemplo.

(a) grupo activador **(b)** grupo desactivador **(c)** complejo sigma
(d) sulfonación **(e)** desulfonación **(f)** nitración
(g) orientador *orto-para* **(h)** orientador *meta* **(i)** estabilización por resonancia
(j) acilación de Friedel-Crafts **(k)** alquilación de Friedel-Crafts **(l)** reducción de Clemmensen
(m) síntesis de Gatterman-Koch **(n)** mecanismo del bencino **(o)** reducción de Birch
(p) quinona **(q)** posición bencílica **(r)** un acilbenceno

17-44 Prediga cuáles serán los productos principales que se forman cuando reacciona el benceno (sólo una vez) con los siguientes reactivos:

(a) bromuro de *ter*-butilo, $AlCl_3$ **(b)** 1-clorobutano, $AlCl_3$
(c) alcohol isobutílico + BF_3 **(d)** bromo + un clavo
(e) isobutileno + HF **(f)** ácido sulfúrico fumante
(g) 1-cloro-2,2-dimetilpropano + $AlCl_3$ **(h)** cloruro de benzoílo + $AlCl_3$
(i) yodo + HNO_3 **(j)** ácido nítrico + ácido sulfúrico
(k) monóxido de carbono, HCl y $AlCl_3/CuCl$ **(l)** $CH_2(COCl)_2$, $AlCl_3$

17-45 Prediga cuáles serán los productos principales que se forman cuando el isopropilbenceno reacciona con los siguientes reactivos:

(a) 1 equivalente de Br_2 y luz **(b)** Br_2 y $FeBr_3$ **(c)** SO_3 y H_2SO_4
(d) $KMnO_4$ concentrado caliente **(e)** cloruro de acetilo y $AlCl_3$ **(f)** cloruro de *n*-propilo y $AlCl_3$

17-46 Indique cómo sintetizaría los siguientes compuestos partiendo del benceno o tolueno, con los reactivos acíclicos necesarios. Suponga que el producto principal es el *para* (y que es separable del *orto*), en mezclas *orto*, *para*.

(a) 1-fenil-1-bromobutano **(b)** 1-fenil-1-metoxibutano **(c)** 3-fenilpropan-1-ol
(d) etoxibenceno **(e)** 1,2-dicloro-4-nitrobenceno **(f)** 1-fenilpropan-2-ol
(g) ácido *p*-aminobenzoico **(h)** 2-metil-1-fenilbutan-2-ol **(i)** 5-cloro-2-metilanilina
(j) ácido 3-nitro-4-bromobenzoico **(k)** ácido 3-nitro-5-bromobenzoico **(l)** 4-butilfenol
(m) 2-(4-metilfenil)butan-2-ol

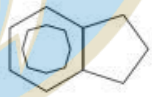
17-47 Prediga cuál será el producto principal de las siguientes reacciones.

(a) 2,4-dinitroclorobenceno + $NaOCH_3$ **(b)** fenol + cloruro de *ter*-butilo + $AlCl_3$
(c) nitrobenceno + ácido sulfúrico fumante **(d)** nitrobenceno + cloruro de acetilo + $AlCl_3$
(e) *p*-metilanisol + cloruro de acetilo + $AlCl_3$ **(f)** *p*-metilanisol + Br_2 + luz
(g) 1,2-dicloro-4-nitrobenceno + $NaNH_2$ **(h)** *p*-nitrotolueno + Zn + HCl diluido

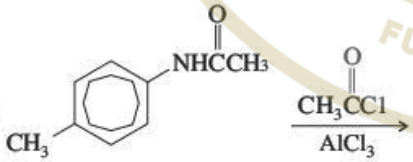
(i) $Ph{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}NHPh + CH_3CH_2{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Cl, AlCl_3$

(j) ácido *p*-etilbencensulfónico + HNO_3, H_2SO_4

(k) ácido *p*-etilbencensulfónico + vapor

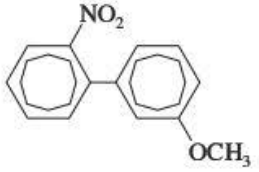
(l)  + $KMnO_4$ Conc., caliente,

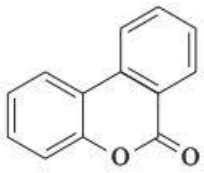
indano

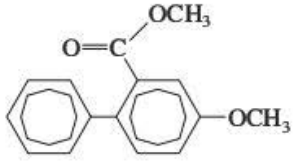
(m) 

p-metilacetanilida

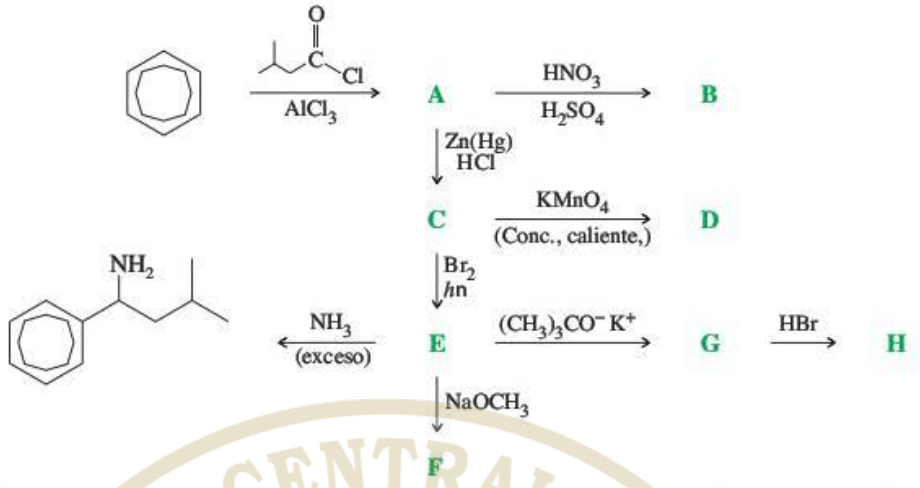
17-48 Prediga cuáles serán los productos principales de la bromación de los siguientes compuestos, usando Br_2 y $FeBr_3$ en la oscuridad.

(a) 

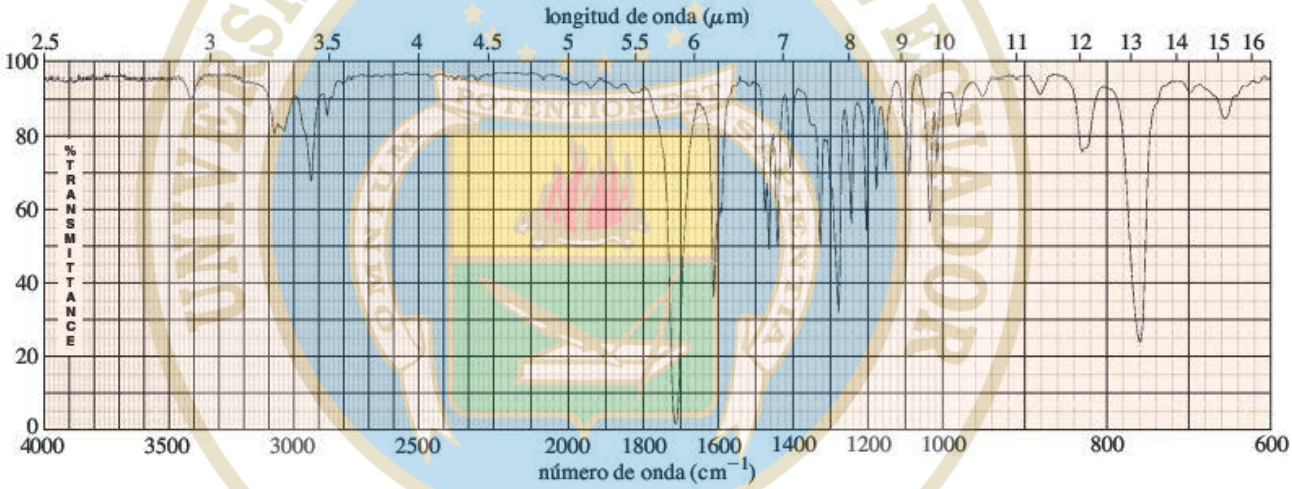
(b) 

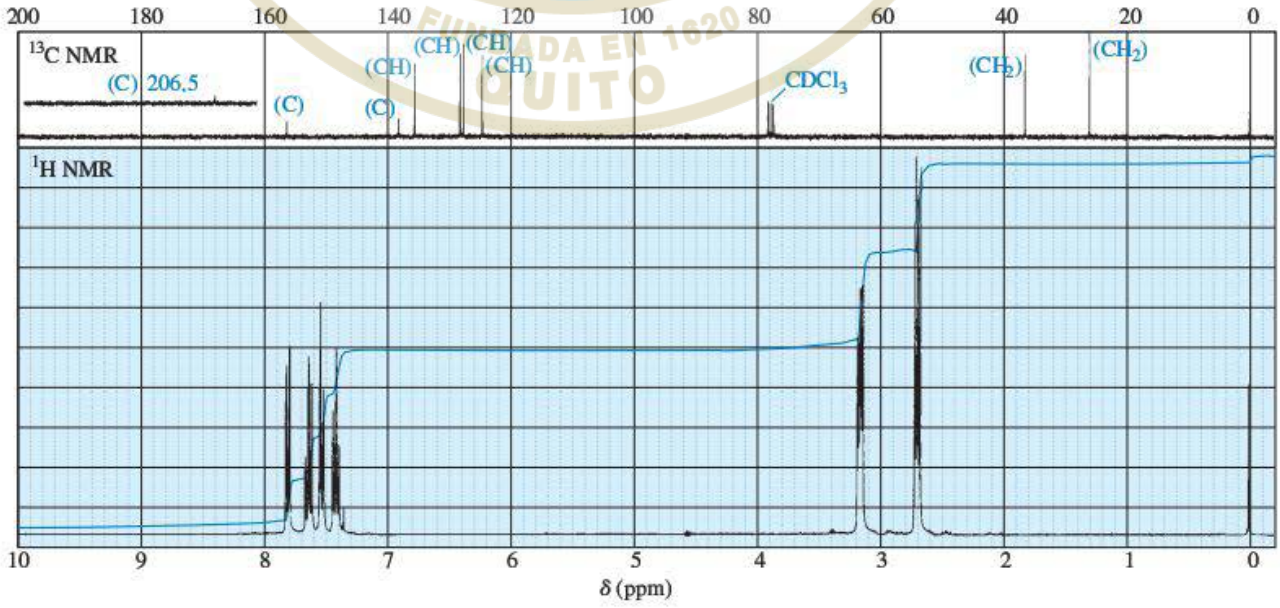
(c) 

17-49 Dibuje las estructuras de los compuestos **A** a **H** en la siguiente serie de reacciones.

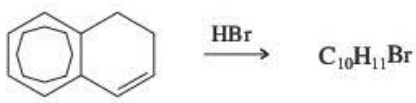


17-50 Un alumno agregó ácido 3-fenilpropanoico ($PhCH_2CH_2COOH$) a una sal fundida, que consiste de una mezcla 1:1 de NaCl y $AlCl_3$, mantenida a 170 °C. Después de 5 minutos, vertió la mezcla fundida en agua y la aisló por extracción con diclorometano. Por evaporación del diclorometano obtuvo un rendimiento del 96 por ciento del producto, cuyos espectros se ven a continuación. El espectro de masas del producto muestra un ion molecular en *m/z* 132. ¿Cuál es el producto?





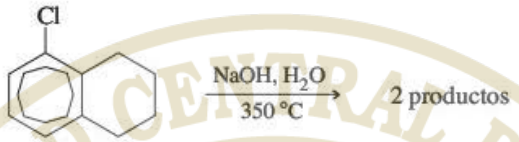
17-51 El compuesto que se muestra a continuación se hace reaccionar con HBr y forma un producto cuya fórmula molecular es $C_{10}H_{11}Br$.



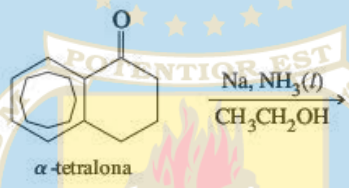
(a) Proponga un mecanismo para esta reacción y prediga cuál será la estructura del producto. Sea cuidadoso al mostrar la estabilización del producto intermediario por resonancia.

(b) Cuando esta reacción se efectúa en presencia de un iniciador de radicales libres, el producto es un isómero distinto, con fórmula $C_{10}H_{11}Br$. Proponga una estructura para este segundo producto, e indique un mecanismo que explique su formación.

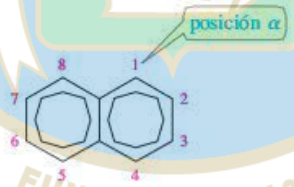
17-52 El siguiente compuesto reacciona con una disolución concentrada y caliente de NaOH (en un tubo sellado) y forma una mezcla de dos productos. Proponga las estructuras de esos productos y describa un mecanismo que explique su formación.



17-53 La α-tetralona participa en una reducción de Birch y produce un solo producto con un rendimiento excelente. Prediga cuál es la estructura del producto y proponga un mecanismo que explique su formación.



17-54 La sustitución electrofílica aromática se efectúa normalmente en la posición 1 del naftaleno, la cual también se llama posición α. Prediga cuáles serán los productos principales de las reacciones del naftaleno con los reactivos siguientes:

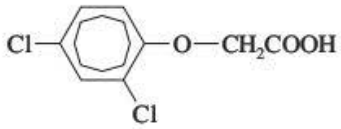


(a) HNO_3, H_2SO_4 **(b)** $Br_2, FeBr_3$ **(c)** $CH_3CH_2COCl, AlCl_3$

(d) isobutileno y HF **(e)** ciclohexanol y BF_3 **(f)** ácido sulfúrico fumante

17-55 El trifenilmetanol es insoluble en agua, pero cuando se trata con ácido sulfúrico concentrado, se produce una disolución de color amarillo brillante. Al diluir en agua esta mezcla, su color desaparece y vuelve a aparecer el trifenilmetanol como un precipitado. Sugiera una estructura de la especie con color amarillo brillante, y explique este raro comportamiento.

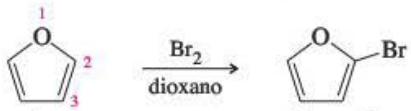
17-56 El herbicida selectivo más común contra la maleza de hoja ancha es el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D). Indique cómo sintetizaría 2,4-D a partir del benceno, ácido cloroacético ($ClCH_2COOH$) y los reactivos y disolventes necesarios.



ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

17-57 El furano experimenta una sustitución electrofílica aromática con más facilidad que el benceno, y son suficientes los reactivos y condiciones moderadas. Por ejemplo, el furano reacciona con bromo y se forma el 2-bromofurano.



furano 2-bromofurano

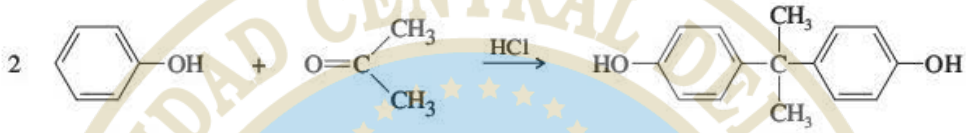
(a) Proponga mecanismos para la bromación del furano en la posición 2 y en la posición 3. Dibuje las formas de resonancia de cada complejo sigma y compare sus estabilidades.

(b) Explique por qué el furano presenta bromación (y otras sustituciones electrofílicas aromáticas) principalmente en la posición 2.

17-58 **(a)** Dibuje los tres isómeros del ácido bencendicarboxílico.

(b) Los puntos de fusión de los isómeros son 210 °C, 343 °C y 427 °C. Alguna vez se usó la nitración de los isómeros en todas las posiciones posibles para determinar sus estructuras. El isómero que funde a 210 °C forma dos isómeros mononitrados. El isómero que funde a 343 °C forma tres isómeros mononitrados. El isómero que funde a 427 °C sólo produce un isómero mononitrado. Indique cuál isómero tiene cuál punto de fusión.

***17-59** El *bisfenol A* es un componente importante de muchos polímeros, como policarbonatos, poliuretanos y resinas epóxicas. Se sintetiza a partir de fenol y acetona en presencia de HCl como catalizador. Proponga un mecanismo para esta reacción.



fenol acetona bisfenol A

17-60 A diferencia de la mayor parte de las demás sustituciones electrofílicas aromáticas, con frecuencia la sulfonación es reversible (vea la sección 17-4). Cuando se sulfona una muestra de tolueno a 0 °C y otra a 100 °C, resultan las siguientes relaciones de productos de sustitución:

	Temperatura de reacción	
Isómero del producto	**0 °C**	**100 °C**
ácido *o*-toluensulfónico	43%	13%
ácido *m*-toluensulfónico	4%	8%
ácido *p*-toluensulfónico	53%	79%

(a) Explique los cambios de relaciones de los productos cuando se incrementa la temperatura.

(b) Prediga qué sucederá cuando la mezcla del producto de la reacción a 0 °C se caliente a 100 °C.

17-61 Cuando se trata el 1,2-dibromo-3,5-dinitrobenceno con exceso de NaOH a 50 °C, sólo se sustituye uno de los átomos de bromo. Dibuje una ecuación para esta reacción, en la cual se muestre el producto que usted espera. Indique un mecanismo que explique la formación del producto que propone.

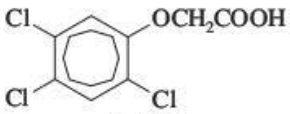
***17-62** Cuando se agrega antraceno a la reacción de clorobenceno con NaOH concentrada a 350 °C, se forma un aducto de Diels-Alder interesante, de fórmula $C_{20}H_{14}$. El espectro de RMN de protón del producto muestra un singulete de área 2 alrededor de δ 3, y un singulete ancho de área 12 alrededor de δ 7. Proponga una estructura del producto y explique por qué uno de los anillos aromáticos del antraceno reaccionó como dieno.

17-63 En el capítulo 14 vimos que el Agente Naranja contiene ácido (2,4,5-triclorofenoxi) acético, que se llama 2,4,5-T. Este compuesto se sintetiza por medio de una reacción parcial de 1,2,4,5-tetraclorobenceno con hidróxido de sodio, seguido por la reacción con cloroacetato de sodio, $ClCH_2CO_2Na$.

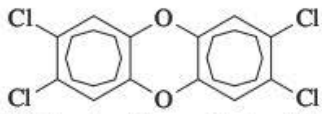
(a) Dibuje las estructuras de esos compuestos y escriba las ecuaciones de esas reacciones.

(b) Una de las impurezas del Agente Naranja que se usó en Vietnam era la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (2,3,7,8-TCDD), que con frecuencia se le llama "dioxina" en forma incorrecta. Proponga un mecanismo que muestre cómo se forma la 2,3,7,8-TCDD en la síntesis del 2,4,5-T.

(c) Indique cómo se podría eliminar la contaminación del TCDD, tanto después del primer paso como al completar la síntesis.

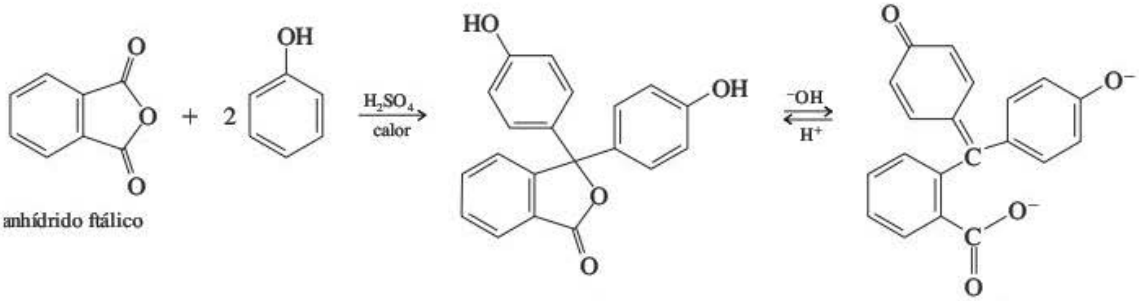


2,4,5-T



2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (TCDD)

*17-64 La fenolftaleína es un laxante que se usa con frecuencia y sin restricción, y también es un indicador ácido-base, incoloro en medio ácido y rojo en medio básico. La fenolftaleína se sintetiza a través de la reacción del anhídrido ftálico con 2 equivalentes de fenol, catalizada por ácido.

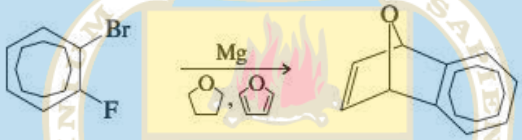


anhídrido ftálico — fenolftaleína — dianión rojo

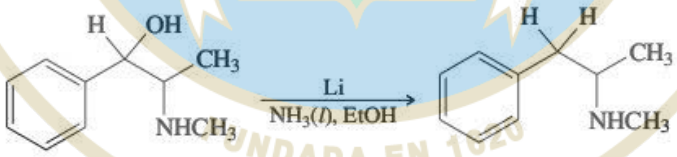
(a) Proponga un mecanismo para la síntesis de la fenolftaleína.
(b) Proponga un mecanismo para la conversión de la fenolftaleína a su dianión rojo en presencia de bases.
(c) Use estructuras de resonancia para mostrar que los dos átomos de oxígeno fenólico son equivalentes (cada uno con la mitad de una carga negativa) en el dianión rojo de la fenolftaleína.

*17-65 Como el grupo SO_3H se puede adicionar a un anillo de benceno, para después recuperarlo, a veces se le llama grupo bloqueador. Indique cómo se puede preparar el 2,6-dibromobutano a partir del tolueno por medio de sulfonación y desulfonación como pasos intermedios de esa síntesis.

*17-66 Una estudiante graduada trató de preparar bromuro de *o*-fluorofenilmagnesio agregando magnesio a una disolución de *o*-fluorobromobenceno en éter. Después de obtener resultados desconcertantes con esta reacción, la repitió usando como disolvente algo de tetrahidrofurano que contenía una pequeña cantidad de furano. En esta reacción aisló el siguiente compuesto con un rendimiento regular. Proponga un mecanismo que explique su formación.

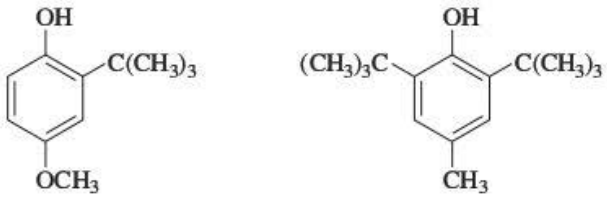


*17-67 Una síntesis ilícita y frecuente de metanfetamina consiste en una interesante variación de la reducción de Birch. Se agrega una disolución de efedrina en alcohol a amoniaco líquido, y después varios trozos de litio metálico. La reducción de Birch suele reducir el anillo aromático (sección 17-13C), pero en este caso elimina al grupo hidroxilo de la efedrina y produce metanfetamina. Proponga un mecanismo, similar al de la reducción de Birch, para explicar este raro curso que tomó la reacción.



efedrina — metanfetamina

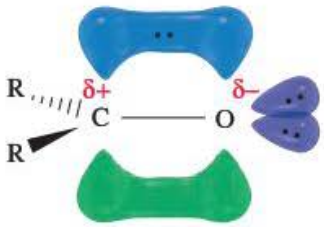
17-68 Los antioxidantes BHA y BHT se usan como conservadores en los alimentos. Muestre cómo se pueden preparar BHA y BHT a partir de fenol e hidroquinona.



BHA — BHT

CAPÍTULO

18 CETONAS Y ALDEHÍDOS

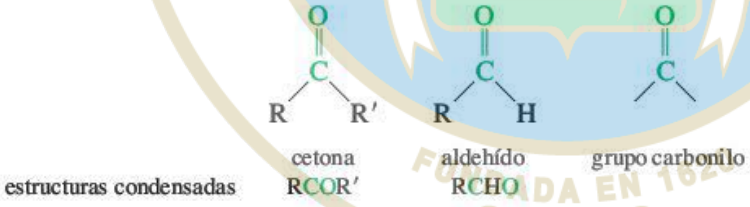


18-1 Compuestos carbonílicos

En este capítulo estudiaremos con detenimiento los compuestos que contienen el **grupo carbonilo** (C═O), debido a que son de gran importancia en la química orgánica, en la bioquímica y la biología: La tabla 18-1 presenta algunos de los tipos comunes de compuestos carbonílicos.

Los compuestos carbonílicos se encuentran en todas partes. Además de sus usos como reactivos y disolventes, son constituyentes de telas, saborizantes, plásticos y fármacos. Dentro de los compuestos carbonílicos que existen en la naturaleza se incluyen a las proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos que son constituyentes de las plantas y animales. En los capítulos siguientes explicaremos las propiedades y reacciones de los compuestos carbonílicos sencillos. Después, en los capítulos 23 y 24, aplicaremos la química de estos compuestos a los carbohidratos, ácidos nucleicos y proteínas.

Los compuestos carbonílicos más sencillos son las cetonas y los aldehídos. Una **cetona** tiene dos grupos alquilo (o arilo) unidos al átomo de carbono del grupo carbonilo. Un **aldehído** tiene un grupo alquilo (o arilo) y un átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono del grupo carbonilo.



Cetona:	Dos grupos alquilo unidos a un grupo carbonilo.
Aldehído	Un grupo alquilo y un hidrógeno unidos a un grupo carbonilo.

TABLA 18-1

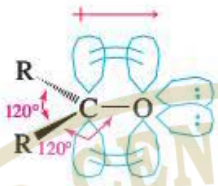
Clases comunes de compuestos carbonílicos

Clase	Fórmula general	Clase	Fórmula general
cetonas	R—C(=O)—R′	aldehídos	R—C(=O)—H
ácidos carboxílicos	R—C(=O)—OH	cloruros de ácido	R—C(=O)—Cl
ésteres	R—C(=O)—O—R′	amidas	R—C(=O)—NH_2

Las cetonas y aldehídos son similares en estructura y tienen propiedades similares. Sin embargo, existen algunas diferencias sobre todo en sus reacciones con agentes oxidantes y con nucleófilos. En la mayoría de los casos, los aldehídos son más reactivos que las cetonas, por razones que explicaremos más adelante.

18-2 Estructura del grupo carbonilo

El átomo de carbono del grupo carbonilo tiene hibridación sp^2 y está unido a otros tres átomos a través de enlaces sigmas coplanares con ángulos de alrededor de 120° entre ellos. El orbital *p* sin hibridación (puro) se traslapa con un orbital *p* del oxígeno para formar un enlace pi. El enlace doble entre el carbono y el oxígeno es similar al enlace doble de un alqueno C=C, excepto que el enlace doble del grupo carbonilo es más corto, más fuerte y se encuentra polarizado.



		longitud	*energía*
cetona	C=O enlace	1.23 Å	745 kJ/mol (178 kcal/mol)
alqueno	C=C enlace	1.34 Å	611 kJ/mol (146 kcal/mol)

El enlace doble del grupo carbonilo tiene un momento dipolar grande, debido a que el oxígeno es más electronegativo que el carbono y los electrones de enlace no están compartidos de manera equitativa. En particular, los electrones pi enlazados más débilmente son atraídos con más fuerza hacia el átomo de oxígeno, dando lugar a cetonas y aldehídos con momentos dipolares más grandes que la mayoría de los haluros de alquilo y éteres. Podemos usar formas de resonancia para representar esta repartición desigual de los electrones pi.



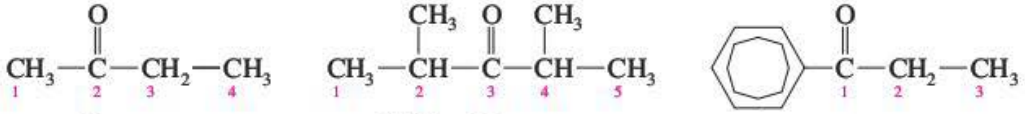
La primera forma de resonancia es más importante debido a que involucra más enlaces y menos separación de carga. La contribución de la segunda estructura se evidencia por los momentos dipolares grandes de las cetonas y aldehídos mostrados aquí.

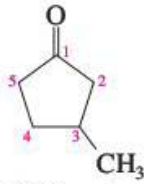


Esta polarización del grupo carbonilo contribuye a la reactividad de las cetonas y aldehídos: el átomo de carbono polarizado de manera positiva actúa como un electrófilo (ácido de Lewis) y el oxígeno polarizado con carga negativa actúa como un nuleófilo (base de Lewis).

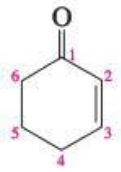
18-3 Nomenclatura de cetonas y aldehídos

Nombres IUPAC Los nombres sistemáticos de las cetonas se derivan reemplazando la terminación *-o* en el nombre del alcano con *-ona*. El nombre del "alcano" se vuelve "alcanona". En las cetonas de cadena abierta, numeramos la cadena más larga que incluya el carbono del grupo carbonilo a partir del extremo más cercano al grupo carbonilo, e indicamos la posición del grupo carbonilo con un número. En las cetonas cíclicas al átomo de carbono del grupo carbonilo se le asigna el número 1.

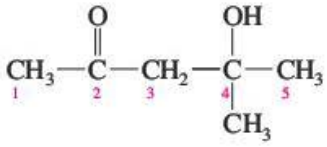




3-metilciclopentanona

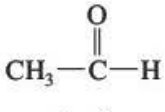


2-ciclohexenona
ciclohex-2-en-1-ona

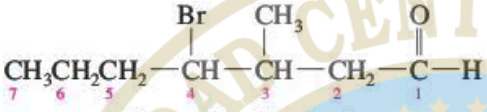


4-hidroxi-4-metil-2-pentanona
4-hidroxi-4-metilpentan-2-ona

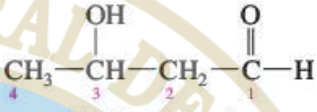
Los nombres sistemáticos para los aldehídos se derivan reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano con *-al*. Un carbono del aldehído está al final de una cadena, por lo que éste es el número 1. Si el grupo aldehído está unido a una unidad grande (por lo regular un anillo), se utiliza el sufijo *carbaldehído*.



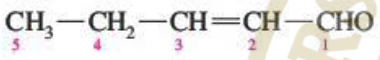
etanal



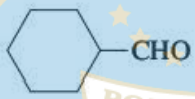
4-bromo-3-metilheptanal



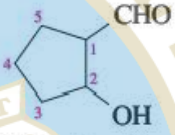
3-hidroxibutanal



2-pentenal
pent-2-enal

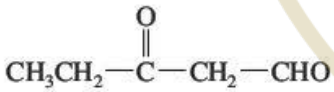


ciclohexanocarbaldehído

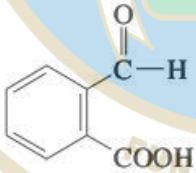


2-hidroxiciclopentano-1-carbaldehído

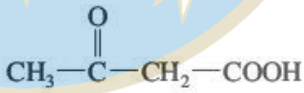
Un grupo cetona o aldehído también pueden nombrarse como un sustituyente en una molécula con otro grupo funcional como su raíz. El grupo carbonilo de la cetona se designa por el prefijo *oxo-*, y el grupo —CHO se nombra como un grupo *formilo*. Los ácidos carboxílicos con frecuencia contienen grupos cetona o aldehído nombrados como sustituyentes.



3-oxopentanal

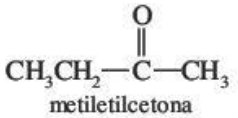


ácido 2-formilbenzoico

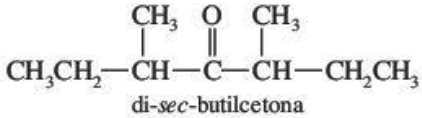


ácido 3-oxobutanoico

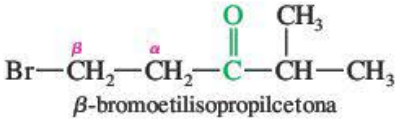
Nombres comunes Como con otras clases de compuestos, las cetonas y los aldehídos se llaman por sus nombres comunes en vez de sus nombres sistemáticos IUPAC. Los nombres comunes de las cetonas se forman nombrando los dos grupos alquilo unidos al grupo carbonilo. Las ubicaciones de los sustituyentes se dan utilizando letras griegas, iniciando en el carbono *siguiente al* grupo carbonilo.



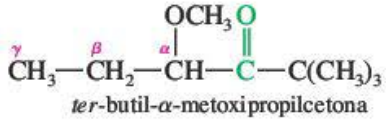
metiletilcetona



di-*sec*-butilcetona



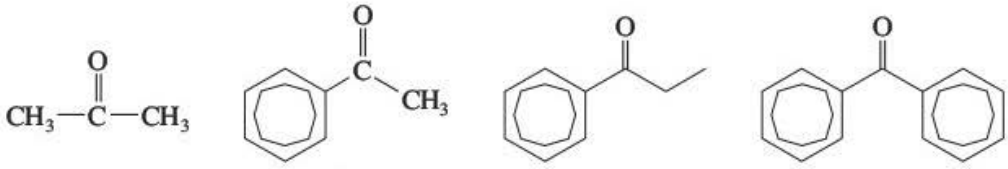
β-bromoetilisopropilcetona



ter-butil-α-metoxipropilcetona

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST FUNDADA EN 1620 QUITO

Algunas cetonas tienen nombres históricos comunes. La dimetil cetona siempre se ha llamado *acetona* y las alquilfenilcetonas por lo general se nombran como el grupo acilo seguido por el sufijo *-fenona*.



acetona | acetofenona | propiofenona | benzofenona

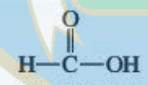
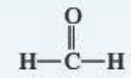
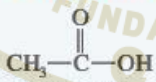
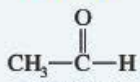
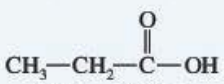
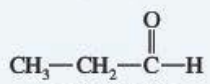
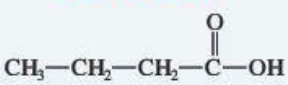
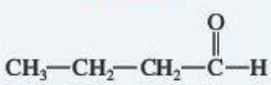
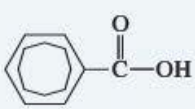
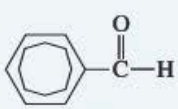
Los nombres comunes de los aldehídos se derivan de los nombres comunes de los ácidos carboxílicos correspondientes (tabla 18.2). Estos nombres con frecuencia reflejan el término en latín o griego de la fuente original del ácido o del aldehído. Las letras griegas se utilizan con los nombres comunes de los aldehídos para dar las ubicaciones de los sustituyentes. La primera letra (α) se asigna al átomo de carbono *siguiente al* grupo carbonilo, que es el C2 en el nombre IUPAC.



Nombre común: β-bromobutiraldehído | α-metoxipropionaldehído
Nombre IUPAC: 3-bromobutanal | 2-metoxipropanal

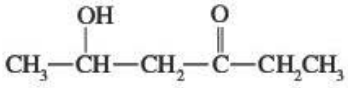
TABLA 18-2

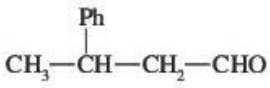
Nombres comunes de ácidos y aldehídos

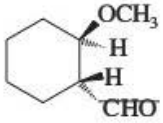
Ácido carboxílico	Derivación	Aldehído
 ácido fórmico (ácido metanoico)	*formica*, "hormigas"	 formaldehído (metanal)
 ácido acético (ácido etanoico)	*acetum*, "agrio"	 acetaldehído (etanal)
 ácido propiónico (ácido propanoico)	*protos pion*, "primera grasa"	 propionaldehído (propanal)
 ácido butírico (ácido butanoico)	*butyrum*, "mantequilla"	 butiraldehído (butanal)
 ácido benzoico	"componente" de la *goma benzoínica*	 benzaldehído

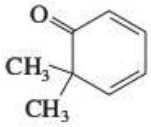
PROBLEMA 18-1

Proporcione el nombre IUPAC y un nombre común (si es posible) para cada compuesto.

(a) 

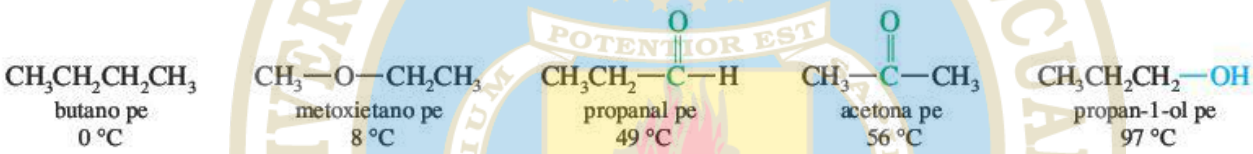
(b) 

(c) 

(d) 

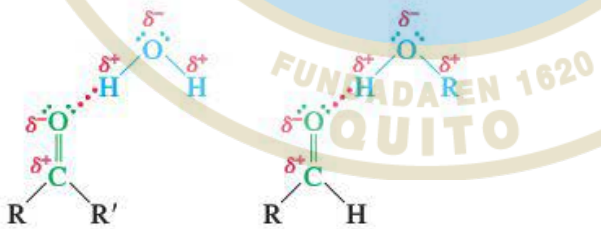
18-4 Propiedades físicas de las cetonas y aldehídos

La polarización de los grupos carbonilo crea atracciones dipolo-dipolo entre las moléculas de cetonas y aldehídos, lo que da como resultado puntos de ebullición más altos que para los hidrocarburos y éteres de masas moleculares similares. Sin embargo, las cetonas y los aldehídos no tienen enlaces O—H o N—H, por lo que sus moléculas no pueden formar enlaces por puente de hidrógeno entre sí. Sus puntos de ebullición son por tanto menores que los de alcoholes de masas moleculares similares. Los compuestos siguientes de masa molecular de 58 o 60 están clasificados en orden creciente a sus puntos de ebullición. La cetona y el aldehído son más polares y tienen puntos de ebullición más altos que el éter y el alcano, pero tienen menores puntos de ebullición que el alcohol, el cual forma enlaces por puente de hidrógeno.



Los puntos de fusión, los puntos de ebullición y las solubilidades en agua de algunas cetonas y aldehídos representativos se proporcionan en la tabla 18-3.

Aunque las cetonas y aldehídos puros no pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno entre sí, tienen pares de electrones no enlazados (sin compartir) y pueden actuar como aceptores de enlaces por puente de hidrógeno con otros compuestos que tienen enlaces O—H o N—H. Por ejemplo, el hidrógeno del —OH del agua o un alcohol pueden formar un enlace de hidrógeno con los electrones no enlazados en un átomo de oxígeno del grupo carbonilo.



Debido a la formación de los enlaces por puente de hidrógeno, las cetonas y los aldehídos son buenos disolventes para las sustancias hidroxílicas polares como los alcoholes. Son también muy solubles en agua. La tabla 18-3 muestra que el acetaldehído y la acetona son miscibles (solubles en todas proporciones) con agua. Otras cetonas y aldehídos con más de cuatro átomos de carbono son bastante solubles en agua. Estas propiedades de solubilidad son similares a las de los éteres y alcoholes, que también forman enlaces por puente de hidrógeno con el agua.

El formaldehído y el acetaldehído son los aldehídos más comunes. El formaldehído es un gas a temperatura ambiente, así que con frecuencia se almacena y usa como una disolución acuosa al 40 por ciento llamada *formalina*. Cuando se necesita el formaldehído seco, se puede generar calentando uno de sus derivados sólidos, por lo general *trioxano* o *paraformaldehído*. El trioxano es un *trímero* cíclico que contiene tres unidades de formaldehído. El paraformaldehído es un *polímero* lineal, que contiene muchas unidades de formaldehído. Estos derivados

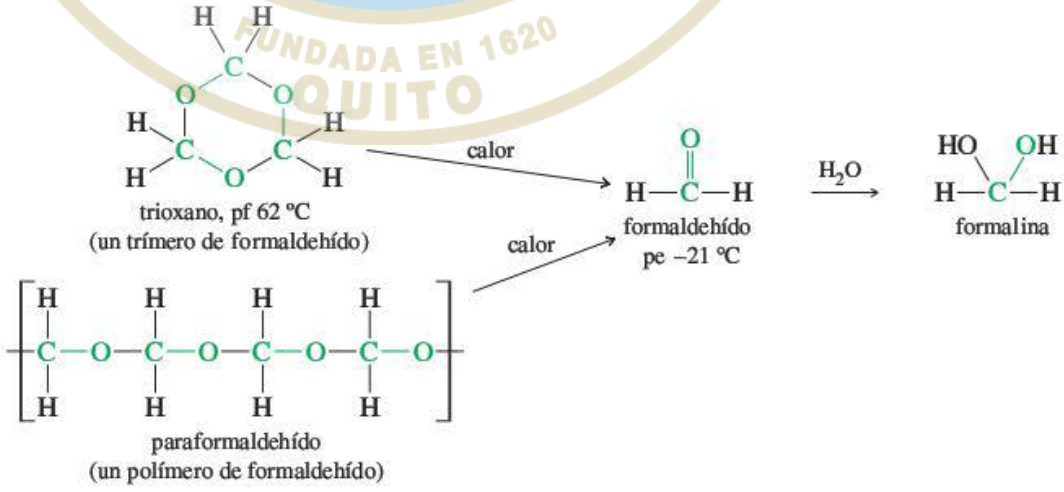
Uno de los síntomas de la diabetes no tratada es el característico aroma frutal de la acetona en el aliento de los pacientes. Debido a que los diabéticos no pueden usar los carbohidratos de manera apropiada, el cuerpo entra en un estado llamado cetosis, en el que produce acetona y otras cetonas.

TABLA 18-3

Propiedades físicas de las cetonas y aldehídos

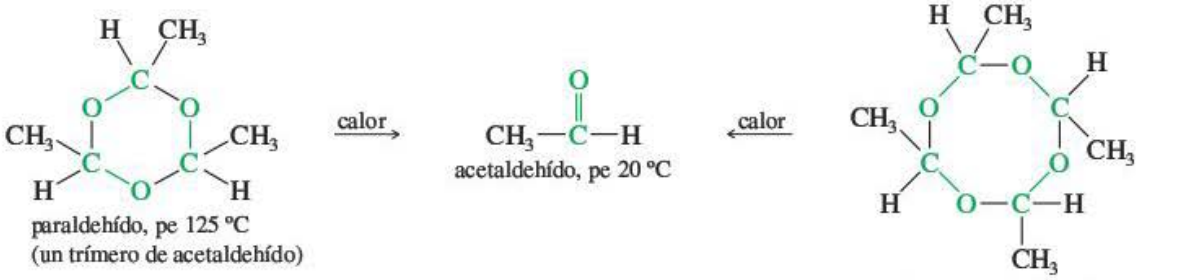
Nombre IUPAC	Nombre común	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/cm³)	Solubilidad en H_2O (%)
		Cetonas				
propan-2-ona	acetona	CH_3COCH_3	−95	56	0.79	∞
butan-2-ona	metiletilcetona (MEK)	$CH_3COCH_2CH_3$	−86	80	0.81	25.6
pentan-2-ona	metil-*n*-propilcetona	$CH_3COCH_2CH_2CH_3$	−78	102	0.81	5.5
pentan-3-ona	dietilcetona	$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	−41	101	0.81	4.8
hexan-2-ona		$CH_3CO(CH_2)_3CH_3$	−57	127	0.83	1.6
hexan-3-ona		$CH_3CH_2COCH_2CH_2CH_3$		124	0.82	
heptan-2-ona		$CH_3CO(CH_2)_4CH_3$	−36	151	0.81	1.4
heptan-3-ona		$CH_3CH_2CO(CH_2)_3CH_3$	−39	147	0.82	0.4
heptan-2-ona	di-*n*-propilcetona	$(CH_3CH_2CH_2)_2CO$	−34	144	0.82	
4-metil-pent-3-en-2-ona	óxido de mesitilo	$(CH_3)_2C{=}CHCOCH_3$	−59	131	0.86	
but-3-en-2-ona	metilvinilcetona (MVK)	$CH_2{=}CHCOCH_3$	−6	80	0.86	
ciclohexanona			−16	157	0.94	15
acetofenona	fenilmetilcetona	$C_6H_5COCH_3$	21	202	1.02	0.5
propiofenona	etilfenilcetona	$C_6H_5COCH_2CH_3$	21	218		
benzofenona	difenilcetona	$C_6H_5COC_6H_5$	48	305	1.08	
		Aldehídos				
metanal	formaldehído	HCHO o CH_2O	−92	−21	0.82	55
etanal	acetaldehído	CH_3CHO	−123	21	0.78	∞
propanal	propionaldehído	CH_3CH_2CHO	−81	49	0.81	20
butanal	*n*-butiraldehído	$CH_3(CH_2)_2CHO$	−97	75	0.82	7.1
2-metilpropanal	isobutiraldehído	$(CH_3)_2CHCHO$	−66	61	0.79	11
pentanal	*n*-valeraldehído	$CH_3(CH_2)_3CHO$	−91	103	0.82	
3-metilbutanal	isovaleraldehído	$(CH_3)_2CHCH_2CHO$	−51	93	0.80	
hexanal	caproaldehído	$CH_3(CH_2)_4CHO$	−56	129	0.83	0.1
heptanal	*n*-heptaldehído	$CH_3(CH_2)_5CHO$	−45	155	0.85	0.02
propenal	acroleína	$CH_2{=}CH{-}CHO$	−88	53	0.84	30
but-2-enal	crotonaldehído	$CH_3{-}CH{=}CH{-}CHO$	−77	104	0.86	18
benzaldehído		C_6H_5CHO	−56	179	1.05	0.3

sólidos se forman de manera espontánea cuando se adiciona una cantidad pequeña de catalizador ácido al formaldehído puro.



El acetaldehído ebulle cerca de la temperatura ambiente y se puede manejar como un líquido. El acetaldehído también se usa como un trímero (*paraldehído*) y un tetrámero (*metaldehído*), formado a partir de acetaldehído en catálisis ácida. El calentamiento de cualquiera de estos

compuestos proporciona acetaldehído seco. El paraldehído se usa en medicina como un sedante y el metaldehído se usa como anzuelo y veneno para los caracoles y babosas.



paraldehído, pe 125 °C
(un trímero de acetaldehído)

metaldehído, pf 246 °C
(un tetrámero del acetaldehído)

18-5 Espectroscopia de las cetonas y aldehídos

18-5A Espectros infrarrojo de las cetonas y aldehídos

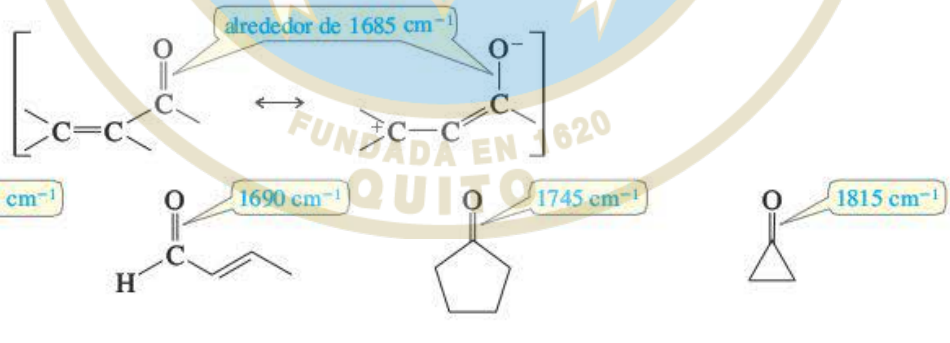
Las vibraciones de estiramiento del grupo carbonilo (C=O) de las cetonas sencillas ocurre alrededor de 1710 cm^{-1}, y de los aldehídos sencillos alrededor de 1725 cm^{-1}. Debido a que el grupo carbonilo tiene un momento dipolar grande, esas absorciones son muy intensas. Además de la absorción del grupo carbonilo, un aldehído muestra un conjunto de dos absorciones de estiramiento C—H a frecuencia baja de alrededor de 2710 y 2810 cm^{-1}.



cetona aldehído

La figura 12-11 (página 526) compara los espectros IR de una cetona y un aldehído sencillos.

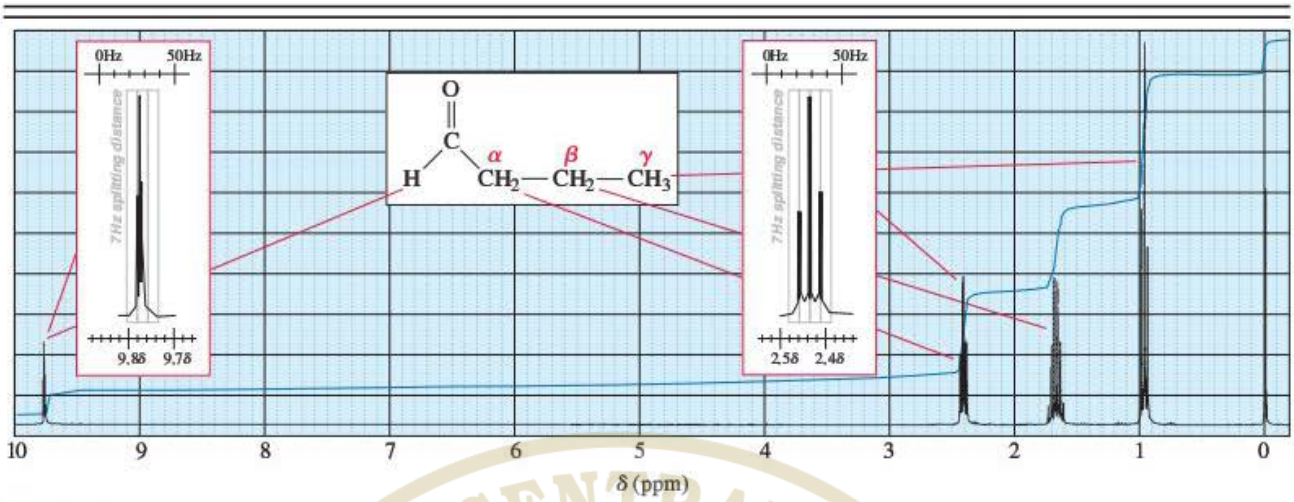
En aldehídos o cetonas insaturadas la conjugación disminuye las frecuencias de estiramiento del grupo carbonilo debido a que el carácter parcial pi del enlace sencillo entre los enlaces dobles conjugados reduce la densidad electrónica del enlace pi en el grupo carbonilo. La frecuencia de estiramiento de este enlace carbonílico debilitado disminuye a alrededor de 1685 cm^{-1}. La tensión del anillo tiene el efecto opuesto, elevando la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo en cetonas con anillos de tres, cuatro y cinco miembros.



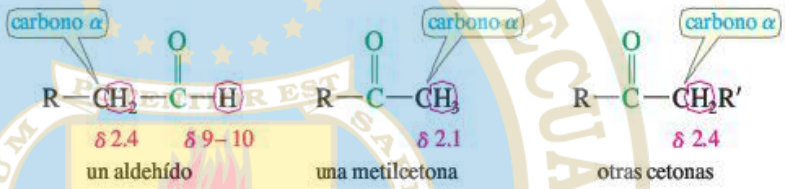
acetofenona but-2-enal ciclopentanona ciclopropanona

18-5B Espectros de RMN de protón de cetonas y aldehídos

Cuando consideramos los espectros de RMN de protón de cetonas y aldehídos, nos interesan principalmente los protones unidos al grupo carbonilo (protones del aldehído) y los protones unidos al átomo de carbono adyacente (el átomo de carbono α). Los protones del aldehído aparecen a desplazamientos químicos (δ) de entre 9 y 10 ppm. La absorción de los protones del aldehído puede desdoblarse (J = 1 a 5 Hz) si existen protones en el átomo de carbono α. Los protones en el átomo de carbono α de una cetona o aldehído por lo general aparecen a un desplazamiento químico entre 2.1 y 2.4 ppm si no existen sustituyentes atractores de electrones cercanos. Las metilcetonas se caracterizan por una señal simple alrededor de 2.1 ppm.



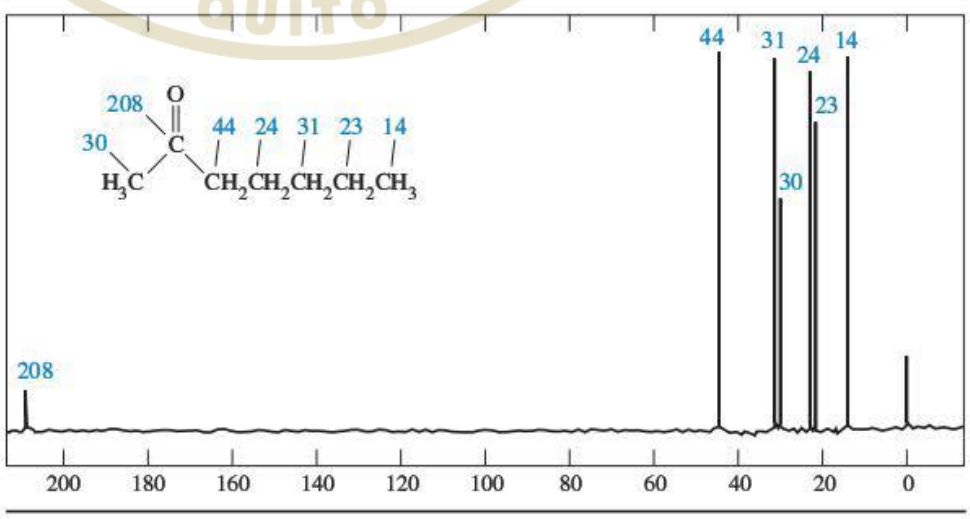
■ **FIGURA 18-1**
Espectro de RMN de protón del butanal (butiraldehído). Observe el protón del aldehído a δ 9.8, como una señal triple (J = 1 Hz) por el acoplamiento con los dos protones α. Los protones α, β y γ aparecen a valores de δ que disminuyen conforme se alejan del grupo carbonilo.



La figura 18-1 muestra el espectro de RMN de protón del butanal (butiraldehído). El protón del aldehído aparece a δ = 9.75 ppm, como un triplete (J = 1 Hz) por acoplamiento con los dos protones en α. Los protones α aparecen a δ = 2.4 ppm y los protones β y γ aparecen a frecuencias bajas, a medida que se alejan del grupo carbonilo.

18-5C Espectros de RMN de carbono de cetonas y aldehídos

Los átomos de carbono del grupo carbonilo de aldehídos y cetonas tienen desplazamientos químicos de alrededor de 200 ppm en el espectro de RMN de carbono. Debido a que no tienen hidrógenos unidos, los átomos de carbono del grupo carbonilo de las cetonas por lo general dan absorciones débiles. Los átomos de carbono α absorben a desplazamientos químicos de alrede-

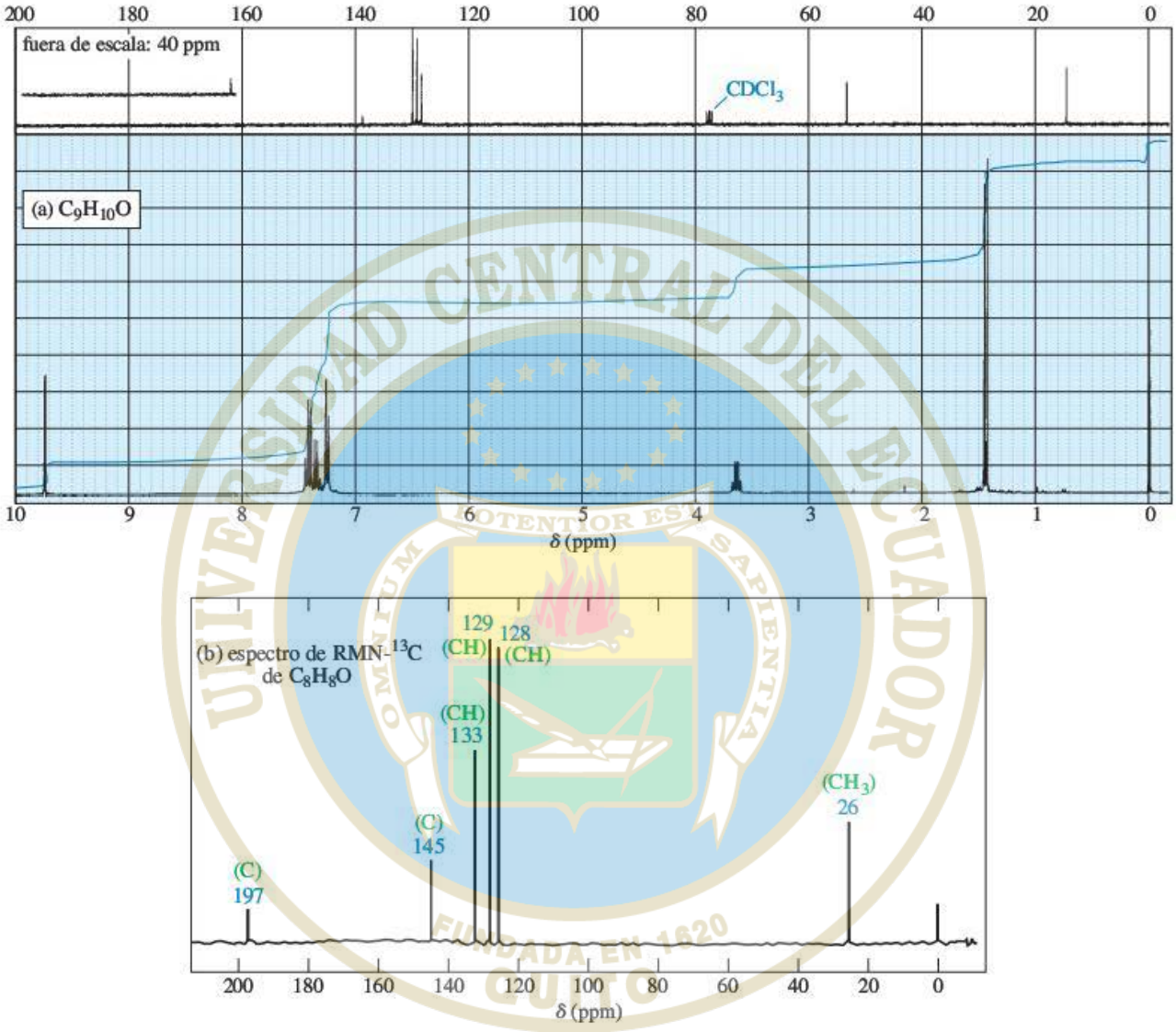


■ **FIGURA 18-2**
Espectro de RMN de carbono con espín desacoplado de la heptan-2-ona. Observe el carbono del grupo carbonilo a 208 ppm y los carbonos α a 30 ppm (metilo) y 44 ppm (metileno).

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

dor de 30 a 40 ppm. La figura 18-2 muestra el espectro de RMN de carbono con espín desacoplado de la heptan-2-ona, en el que el carbono del grupo carbonilo absorbe a 208 ppm, y los átomos de carbono α absorben a 30 ppm (metilo) y 44 ppm (metileno).

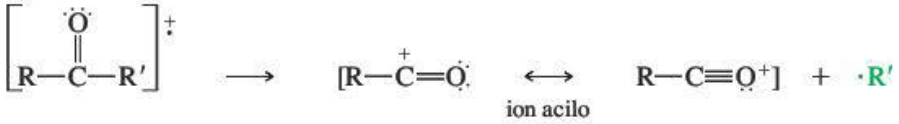
PROBLEMA 18-2

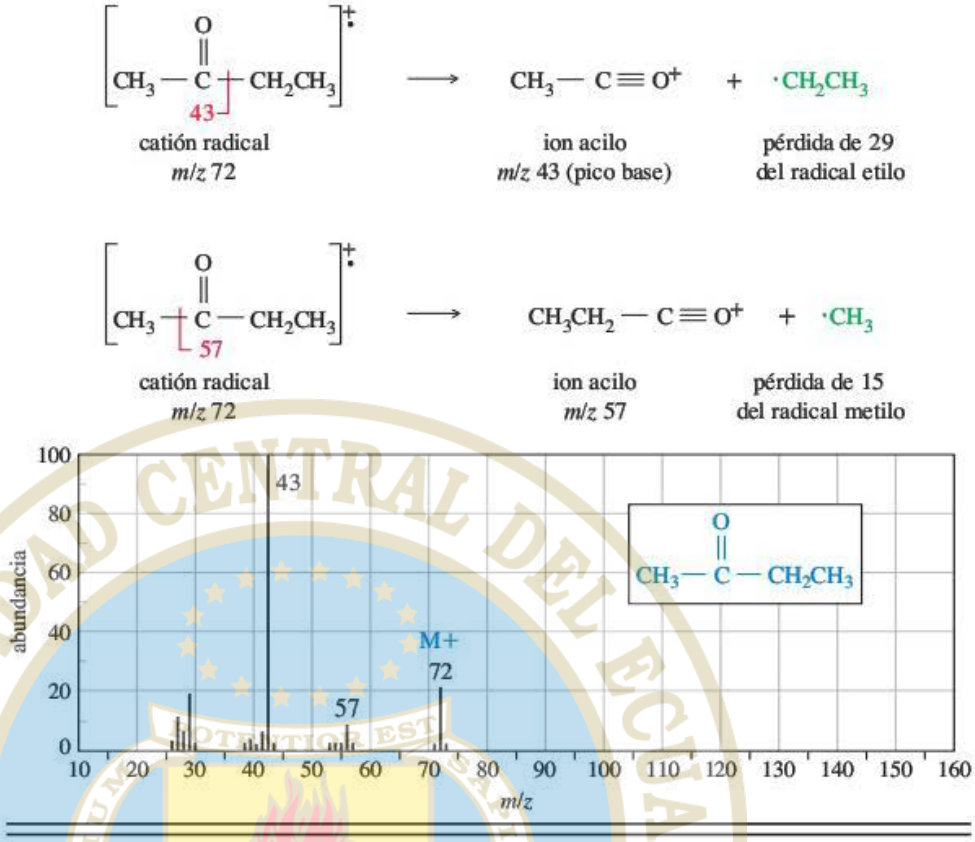


Los espectros de RMN para dos compuestos se muestran aquí, junto con su fórmula molecular. Cada compuesto es una cetona o un aldehído. En cada caso, muestre qué características del espectro implican la presencia de una cetona o un aldehído y proponga una estructura para el compuesto.

18-5D Espectros de masas para cetonas y aldehídos

En el espectrómetro de masas, una cetona o un aldehído puede perder un grupo alquilo para formar un ion acilo estabilizado por resonancia, como el ion acilo que actúa como el electrófilo en la acilación de Friedel-Crafts (sección 17-11).

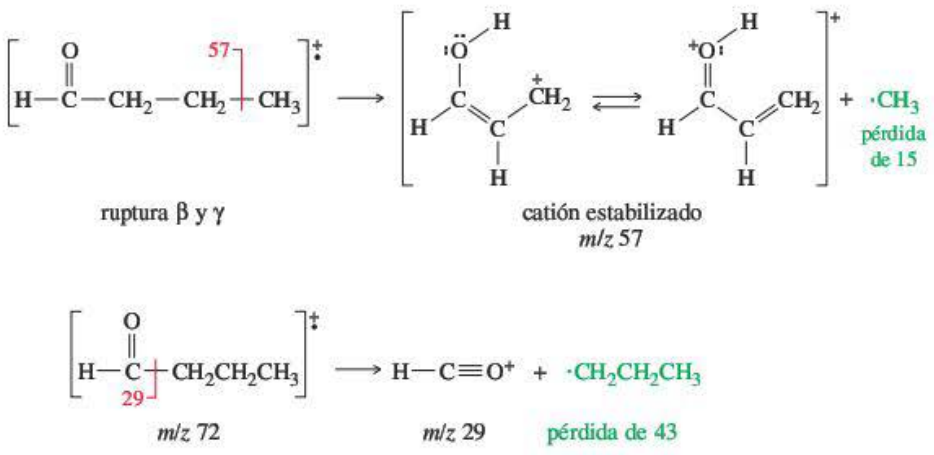




■ **FIGURA 18-3**
Espectro de masas de la butan-2-ona. Observe el ion molecular prominente, junto con el pico base de la pérdida de un radical etilo para formar un ion acilo.

La figura 18-3 muestra el espectro de masas de la etilmetilcetona (butan-2-ona). El ion molecular es prominente a m/z 72. El pico base a m/z 43 corresponde a la pérdida del grupo etilo. Debido a que el radical metilo es menos estable que un radical etilo, el pico correspondiente a la pérdida del grupo metilo (m/z 57) es más pequeño que el pico base de la pérdida del grupo etilo.

Reordenamiento de McLafferty de cetonas y aldehídos El espectro de masas del butiraldehído (figura 18-4) muestra los picos esperados a m/z 72 (ion molecular), $m/z = 57$ (pérdida de un grupo metilo) y $m/z = 29$ (pérdida de un grupo propilo). El pico a $m/z = 57$ es de la ruptura entre los carbonos β y γ para formar un carbocatión estabilizado por resonancia. Esto es también una fragmentación común con compuestos carbonílicos; como con otros picos impares, es el resultado de la pérdida de un radical.



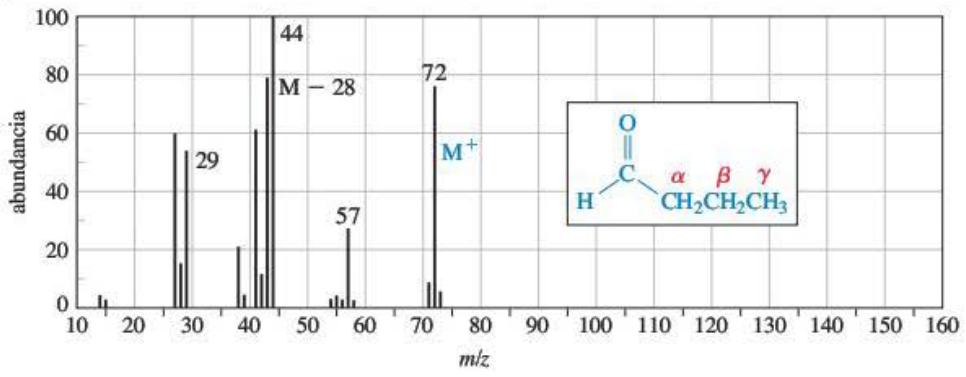


FIGURA 18-4
El espectro de masas del butiraldehído muestra los iones esperados de masas 72, 57 y 29 uma. El pico base a m/z 44 resulta de la pérdida de etileno por medio del reordenamiento de McLafferty.

El pico base es a m/z 44, de la pérdida de un fragmento de masa 28. La pérdida de un fragmento con un número de masa par corresponde a la pérdida de una molécula neutra y estable (como cuando el agua, de masa 18, se pierde de un alcohol). Un fragmento de masa 28 corresponde a una molécula de etileno (C_2H_4). Este fragmento se pierde a través de un proceso llamado **reordenamiento de McLafferty**, que involucra una transferencia intramolecular cíclica de un átomo de hidrógeno del carbono γ (gamma) al oxígeno del grupo carbonilo (mostrado en la figura 18-5).

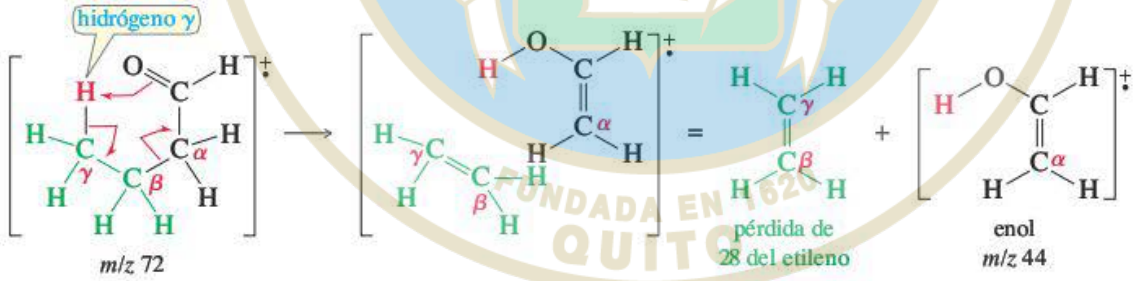
El reordenamiento de McLafferty es una fragmentación característica de cetonas y aldehídos en la medida que tengan hidrógenos γ. Es equivalente a una ruptura entre los átomos de carbono α y β, más una unidad de masa para el hidrógeno que se transfiere.

Consejo *para resolver problemas*

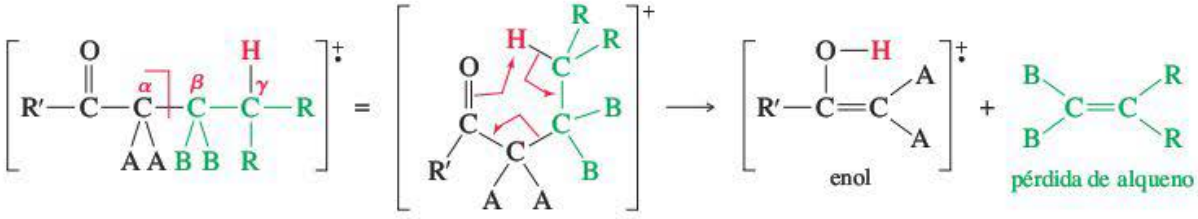
El reordenamiento de McLafferty es equivalente a una ruptura entre los átomos de carbono α y β al grupo carbonilo, más una unidad de masa del H que se transfiere. El fragmento del reordenamiento de McLafferty tiene un número de masa par.

PROBLEMA 18-3

¿Porque no existen productos del reordenamiento de McLafferty observados en el espectro de la butan-2-ona (figura 18-3)?



reordenamiento de McLafferty del butiraldehído

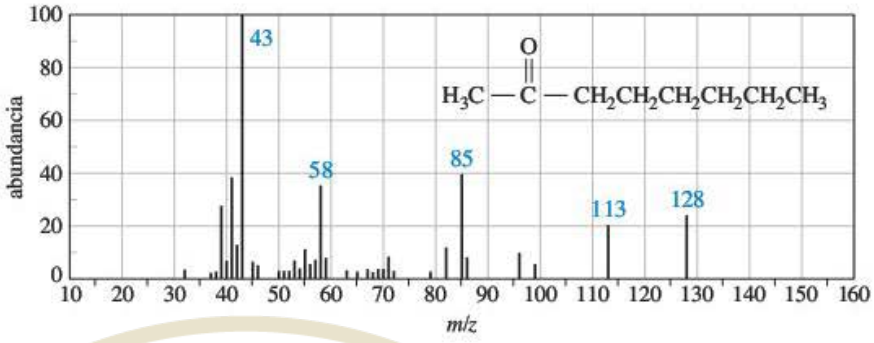


reordenamiento de McLafferty de una cetona o aldehído general

FIGURA 18-5
Mecanismo del reordenamiento de McLafferty. Este reordenamiento puede ser concertado, como se muestra aquí, o primero puede transferirse el hidrógeno γ, seguido por una fragmentación.

PROBLEMA 18-4

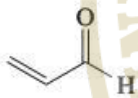
Use ecuaciones para mostrar la fragmentación que conduce a cada pico numerado en el espectro de masas de la octan-2-ona.



Consejo *para resolver problemas*

Los compuestos carbonílicos conjugados tienen absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$ características en el espectro UV.

Valor base:

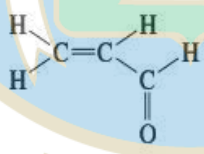


210 nm

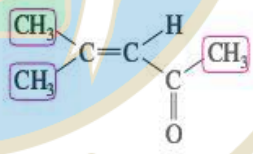
Un enlace doble C=C conjugado adicional aumenta $\lambda_{máx}$ alrededor de 30 nm; un grupo alquilo adicional la aumenta alrededor de 10 nm.

18-5E Espectros ultravioleta de cetonas y aldehídos

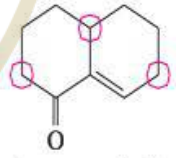
Transición $\pi \rightarrow \pi^*$ Las absorciones más intensas en el espectro ultravioleta de aldehídos y cetonas son el resultado de las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$. Como con los alquenos, estas absorciones sólo son observables ($\lambda_{máx} > 200$ nm) si el enlace doble del grupo carbonilo está conjugado con otro enlace doble. El sistema conjugado del grupo carbonilo más sencillo es el propenal, mostrado a continuación. La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del propenal ocurre a $\lambda_{máx}$ de 210 nm ($\varepsilon = 11{,}000$). La sustitución por alquilos aumenta el valor de $\lambda_{máx}$ por 10 nm por grupo alquilo. Un enlace doble conjugado adicional aumenta el valor de $\lambda_{máx}$ por 30 nm. Observe los valores grandes de las absortividades molares ($\varepsilon > 5000$), similares a los observados para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los dienos conjugados.



propenal
$\lambda_{máx} = 210$ nm, $\varepsilon = 11{,}000$



tres grupos alquilo
$\lambda_{máx} = 237$ nm, $\varepsilon = 12{,}000$



tres grupos alquilo
$\lambda_{máx} = 244$ nm, $\varepsilon = 12{,}500$

Transición $n \rightarrow \pi^*$ Una banda de absorciones adicional surge en los espectros ultravioleta de cetonas y aldehídos al promover uno de los electrones no enlazados del oxígeno hacia un orbital de antienlace π^*. Esta transición involucra una cantidad más pequeña de energía que la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ debido a que el electrón promovido deja un orbital de no enlace (n) que es de mayor energía que el orbital de enlace π (figura 18-6).

Debido a que la transición $n \rightarrow \pi^*$ requiere menos energía que la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ obtenemos una absorción de frecuencia menor (longitud de onda más larga). Las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de cetonas y aldehídos no conjugados sencillos proporcionan absorciones con valores de $\lambda_{máx}$ entre 280 y 300 nm. Cada enlace doble adicionado en la conjugación con el grupo carbonilo aumenta el valor de $\lambda_{máx}$ por aproximadamente 30 nm. Por ejemplo, la transición $n \rightarrow \pi^*$ de la acetona ocurre a $\lambda_{máx}$ de 280 nm ($\varepsilon = 15$). La figura 18-7 muestra el espectro UV de una cetona conjugada con un enlace doble, que tiene $\lambda_{máx}$ de 315 a 330 nm ($\varepsilon = 110$).

Las figuras 18-6 y 18-7 muestran que las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ tienen absortividades molares pequeñas, en general de 10 a 200. Estas absorciones son aproximadamente 1000 veces más débiles que las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ debido que la transición $n \rightarrow \pi^*$ corresponde a una transición electrónica "prohibida" con una probabilidad baja de ocurrencia. Los orbitales

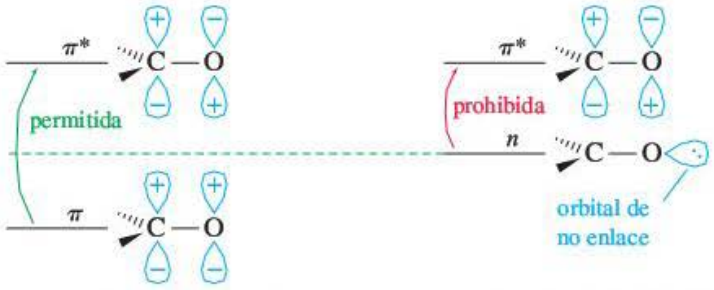


FIGURA 18-6
Comparación de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. La transición $n \rightarrow \pi^*$ requiere menos energía debido a que los electrones no enlazados (n) son de mayor energía que los electrones de enlace π.

de no enlace en el oxígeno son perpendiculares a los orbitales de antienlace π^* y no existe traslape entre estos orbitales (vea la figura 18-6). Esta transición prohibida ocurre de manera ocasional, pero con mucho menos frecuencia que la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ "permitida".

Observe que el eje y del espectro en la figura 18-7 es logarítmico, lo que permite que las absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y las más débiles $n \rightarrow \pi^*$ se grafiquen en el mismo espectro. Con frecuencia es necesario correr el espectro dos veces, usando concentraciones diferentes de la muestra, para observar ambas absorciones. Las impurezas en la muestra o el disolvente pueden enmascarar la absorción débil $n \rightarrow \pi^*$.

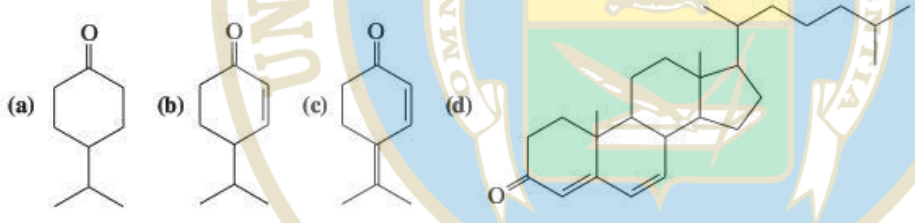
En el apéndice 3 se proporciona información más completa para predecir los espectros UV.

Consejo *para resolver problemas*

Las absorciones $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carbonilo son muy débiles y no son tan útiles como las absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$ debido a que con frecuencia están ocultas o sobrepuestas. Valores base para un grupo carbonilo aislado: $\lambda_{máx}$ = 280–300 nm. El valor de $\lambda_{máx}$ aumenta alrededor de 30 nm para un enlace doble C=C conjugado.

PROBLEMA 18-5

Prediga los valores aproximados de $\lambda_{máx}$ para la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ y la transición $n \rightarrow \pi^*$ en cada compuesto.



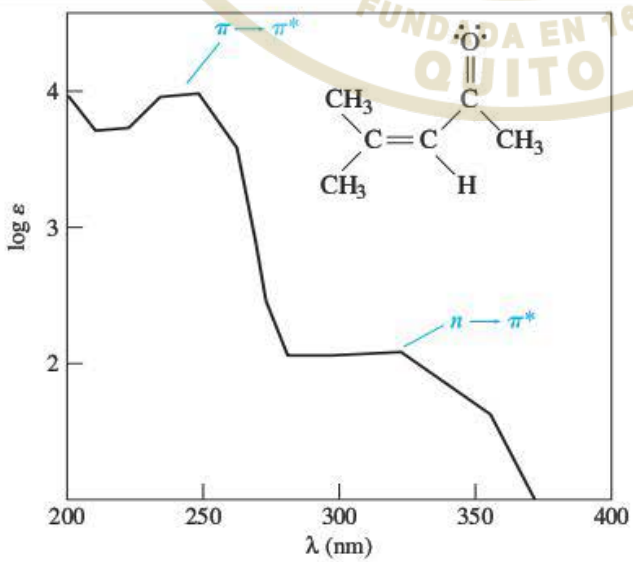


FIGURA 18-7
Espectro UV de la 4-metilpent-3-en-2-ona. Este espectro puede presentarse como $\lambda_{máx}$237, ε = 12,000; $\lambda_{máx}$315, ε = 110.

18-6 Importancia industrial de las cetonas y aldehídos

En la industria química, las cetonas y aldehídos se usan como disolventes, materias primas y reactivos para la síntesis de otros productos. Aunque el formaldehído es bien conocido como la disolución de formol usada para conservar especímenes biológicos, la mayor parte de los 4 mil millones de kilogramos de formaldehído producido cada año se usa para preparar Bakelita®, resinas de fenol-formaldehído, pegamentos de urea-formaldehído y otros productos poliméricos. El acetaldehído se utiliza principalmente como una materia prima en la fabricación de ácido acético, polímeros y fármacos.

La acetona es la cetona comercial más importante, con más de 3 millones de toneladas usados cada año. La acetona y la etilmetilcetona (butan-2-ona) son disolventes industriales comunes. Estas cetonas disuelven una gran variedad de compuestos orgánicos, tienen puntos de ebullición convenientes para una destilación simple y presentan toxicidades bajas.

Muchas otras cetonas y aldehídos se usan como saborizantes y aditivos de alimentos, fármacos y otros productos. Por ejemplo, el benzaldehído es el componente principal del extracto de almendras y la (−)-carvona produce el sabor a menta en la goma de mascar. La tabla 18-4 presenta algunas cetonas y aldehídos sencillos con aromas y sabores bien conocidos. La *Piretrina*, aislada a partir de flores de pelitre, se extrae de manera comercial para usarla como un insecticida "natural". "Natural" o sintética, la piretrina causa reacciones alérgicas severas, náuseas, vómito y otros efectos tóxicos en los animales.

TABLA 18-4

Cetonas y aldehídos usados en productos domésticos

	butiraldehído	vainillina	acetofenona	*trans*-cinamaldehído
Aroma:	mantequilla	vainilla	pistache	canela
Usos:	margarina, alimentos	alimentos, perfumes	helado	dulces, alimentos, fármacos

	alcanfor	piretrina	carvona	muscona
Aroma:	"alcanforado"	floral	enantiómero (−): menta enantiómero (+): semilla de comino	aroma almizclado
Usos:	linimentos, inhalantes	insecticida de plantas	dulce, pasta de dientes, etcétera	perfumes

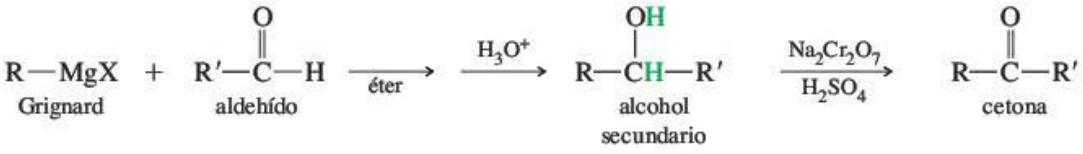
18-7 Repaso de las síntesis de cetonas y aldehídos

En las reacciones estudiadas de otros grupos funcionales, ya hemos encontrado algunos de los mejores métodos para preparar cetonas y aldehídos. Estudiemos y resumamos estas reacciones, y después consideremos algunos métodos de síntesis adicionales. En la página 828 comienza una tabla que resume la síntesis de cetonas y aldehídos.

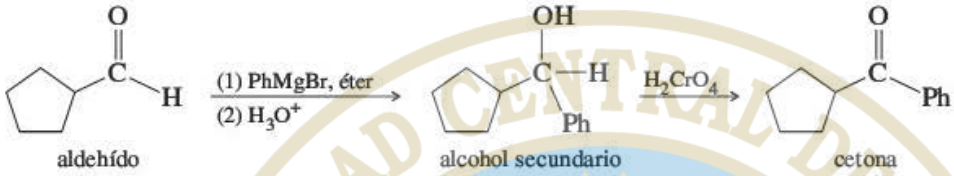
18-7A Cetonas y aldehídos a partir de la oxidación de alcoholes (sección 11-2)

Las cetonas y aldehídos con frecuencia se preparan oxidando alcoholes. Cuando tenemos que preparar un compuesto carbonílico, podemos usar un reactivo de Grignard para sintetizar un alcohol con la estructura correcta y oxidarlo al producto final.

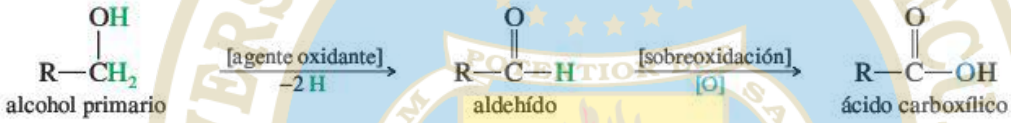
Alcoholes secundarios → cetonas



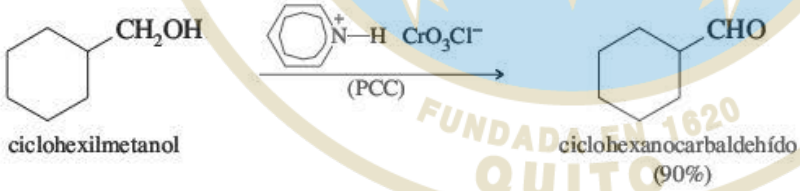
Los alcoholes secundarios se oxidan rápidamente a cetonas por medio de dicromato de sodio en ácido sulfúrico ("ácido crómico"), o con blanqueador (NaClO), o con permanganato de potasio ($KMnO_4$). Los alcoholes primarios por lo general se sobreoxidan a ácidos carboxílicos en estas condiciones.



Alcoholes primarios → aldehídos

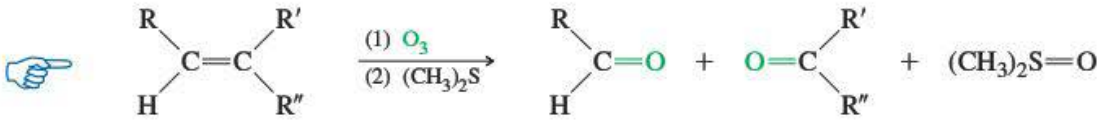


La oxidación de un alcohol primario a un aldehído requiere una selección cuidadosa de un agente oxidante para evitar sobreoxidación al ácido carboxílico. *El clorocromato de piridinio* (PCC, por sus siglas en inglés, *Pyridinium Chlorochromate*), un complejo de trióxido de cromo con piridina y HCl, proporciona buenos rendimientos de aldehídos sin sobreoxidación. La oxidación de Swern (sección 11-3) usa DMSO para oxidar alcoholes primarios a aldehídos sin utilizar compuestos de cromo los cuales son peligrosos.

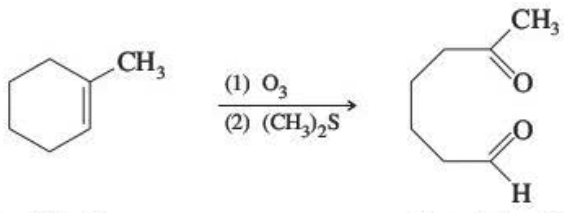


18-7B Cetonas y aldehídos a partir de ozonólisis de alquenos (sección 8-15B)

La ozonólisis, seguida por una reducción moderada, rompe alquenos para formar cetonas y aldehídos.



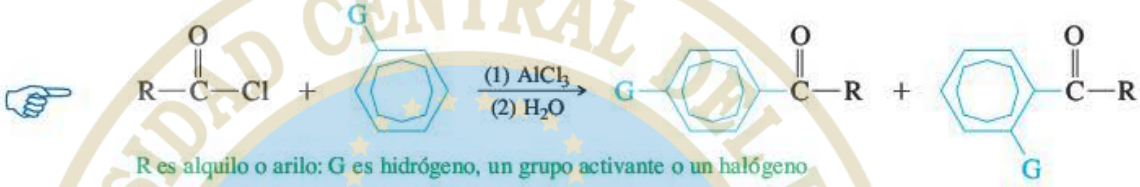
La ozonólisis es útil como un método de síntesis o como una técnica analítica. Los rendimientos por lo general son buenos.



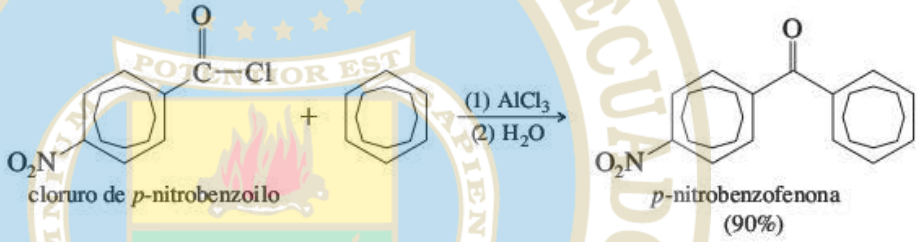
1-metilciclohexeno — 6-oxoheptanal (65%)

18-7C Fenilcetonas y aldehídos: acilación de Friedel-Crafts (sección 17-11)

La acilación de Friedel-Crafts es un método excelente para preparar alquilarilcetonas o diarilcetonas. Sin embargo, no puede usarse en sistemas aromáticos fuertemente desactivados.



R es alquilo o arilo: G es hidrógeno, un grupo activante o un halógeno



cloruro de *p*-nitrobenzoilo — *p*-nitrobenzofenona (90%)

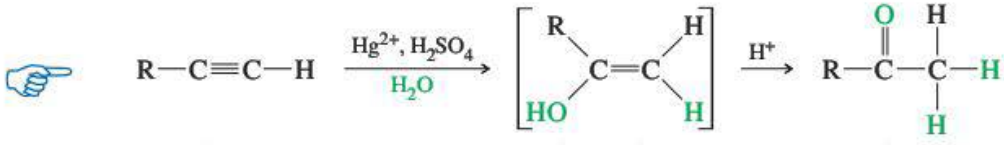
La síntesis de Gatterman-Koch es una variante de la acilación de Friedel-Crafts en la que el monóxido de carbono y el HCl generan un intermediario que reacciona como el cloruro de formilo. Como las reacciones de Friedel-Crafts, la formilación de Gatterman-Koch sólo funciona con benceno y con derivados activados del benceno.



tolueno — *p*-metilbelzaldehído (principal) (50%)

18-7D Cetonas y aldehídos a partir de la hidratación de alquinos (sección 9-9F)

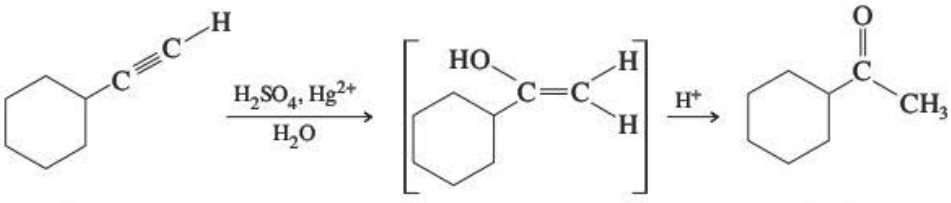
Catalizada por ácido y sales mercúricas La hidratación de un alquino terminal es una manera conveniente de preparar metilcetonas. Esta reacción es catalizada por una combinación de ácido sulfúrico y ion mercurio (II). El producto inicial de la hidratación Markovnikov es un **enol**, que se tautomeriza rápidamente a su forma ceto. Los alquinos internos no simétricos pueden hidratarse, pero con frecuencia resultan mezclas de cetonas.



alquino — enol (no aislado) — metilcetona

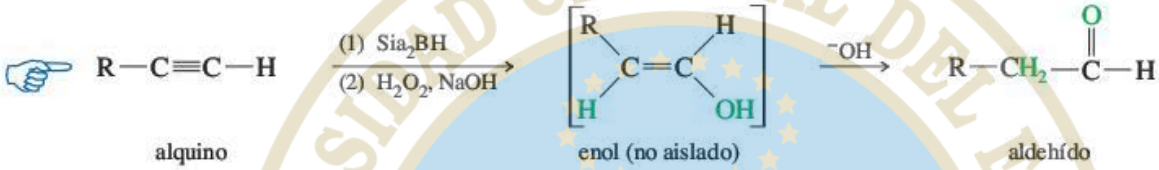
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

Ejemplo



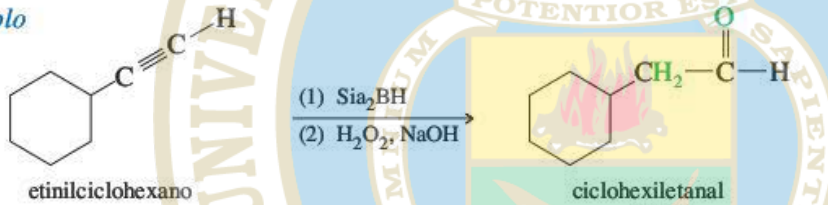
etinilciclohexano — enol — ciclohexilmetilcetona (90%)

Hidroboración-oxidación de alquinos La hidroboración-oxidación de un alquino produce adición de agua anti-Markovnikov a través del enlace triple. El di(isoamil secundario)borano, llamado *disiamilborano*, se usa, debido a que el borano voluminoso no puede adicionarse dos veces a través del enlace triple. En la oxidación del borano, el enol inestable se tautomeriza con rapidez a un aldehído. (Vea la sección 9-9F).



alquino — enol (no aislado) — aldehído

Ejemplo

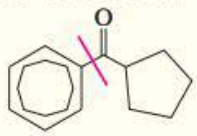


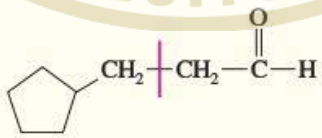
etinilciclohexano — ciclohexiletanal (65%)

En las secciones siguientes, consideramos las síntesis adicionales de cetonas y aldehídos que no cubrimos antes. Estas síntesis forman cetonas y aldehídos a partir de ácidos carboxílicos, nitrilos, cloruros de ácido y haluros de alquilo (usado para alquilar el 1,3-ditiano).

PROBLEMA RESUELTO 18-1

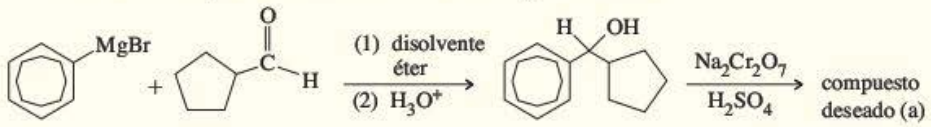
Muestre cómo podría sintetizar cada compuesto a partir de materias primas que contengan no más de seis átomos de carbono.

(a) 

(b) 

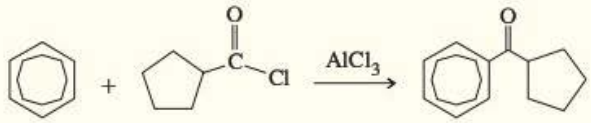
SOLUCIÓN

(a) Este compuesto es una cetona con 12 átomos de carbono. El esqueleto de carbono puede ensamblarse a partir de dos fragmentos con seis carbonos usando una reacción de Grignard, la cual produce un alcohol que es oxidado con facilidad al compuesto deseado.

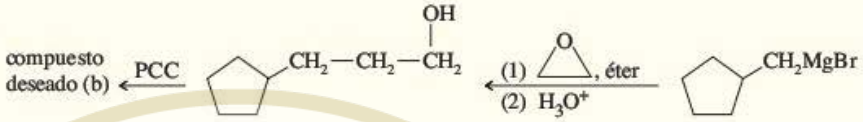


(*Continúa*)

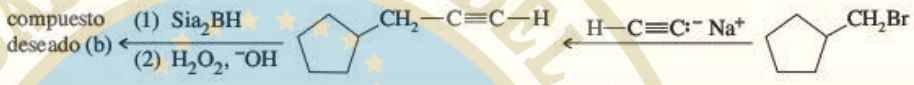
Una ruta alterna para la obtención del compuesto deseado involucra la acilación de Friedel-Crafts.



(b) Este compuesto es un aldehído con ocho átomos de carbono. Un aldehído podría surgir de la oxidación de un alcohol (posiblemente un producto de Grignard) o de la hidroboración de un alquino. Si usamos un reactivo de Grignard, la restricción para las materias primas de seis carbonos significa que tenemos que adicionar dos carbonos a un fragmento de metilciclopentilo, terminando en un alcohol primario. La adición de un reactivo de Grignard a un epóxido realiza esto.

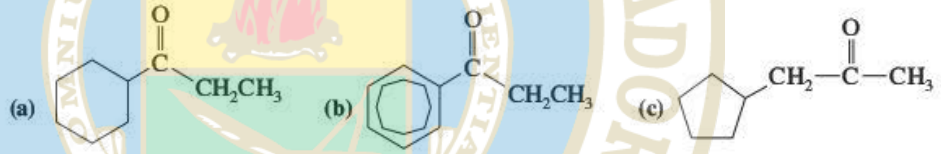


De manera alterna podríamos construir el esqueleto de carbono usando acetileno como el fragmento de dos carbonos. El alquino terminal resultante experimenta hidroboración para el aldehído correcto.



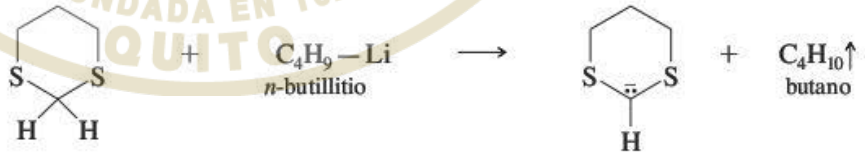
PROBLEMA 18-6

Muestre cómo podría sintetizar cada compuesto a partir de materias primas que no contengan más de seis átomos de carbono.



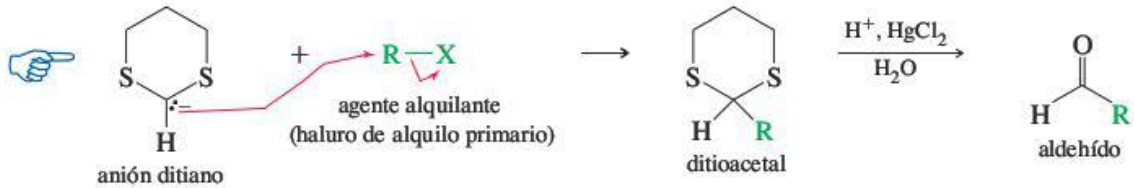
18-8 Síntesis de cetonas y aldehídos mediante 1,3-ditianos

El **1,3-ditiano** es un ácido monoprótico débil ($pK_a = 32$) que puede desprotonarse por medio de bases fuertes como el *n*-butillitio. El carbanión resultante se estabiliza por el efecto electroatractor de los dos átomos de azufre que además son altamente polarizables.

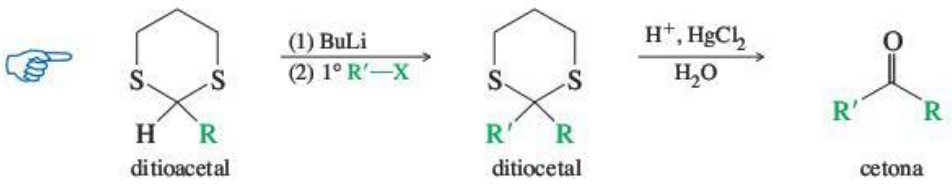


1,3-ditiano, $pK_a = 32$ anión ditiano

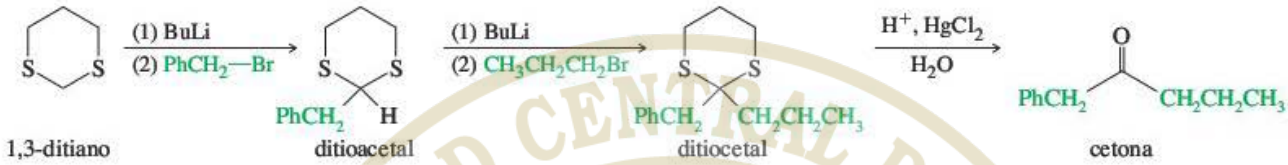
La alquilación del anión ditiano por un haluro de alquilo primario o tosilato produce un ditioacetal (acetal disulfurado) que puede hidrolizarse usando una disolución ácida de cloruro de mercurio(II). El producto es un aldehído conteniendo el grupo alquilo que fue adicionado por el agente alquilante. Ésta es una síntesis útil de aldehídos que tienen grupos alquilo primarios.



De manera alterna, el ditioacetal puede alquilarse más de una vez para producir un ditiocetal. La hidrólisis del ditiocetal forma una cetona. (En la sección 18-18 se explican con más detalle los acetales y cetales).



Por ejemplo, la 1-fenilpentan-2-ona puede sintetizarse como se muestra:



En cada una de estas secuencias, el ditiano es alquilado una o dos veces, después se hidroliza para producir un grupo carbonilo que tiene el(los) grupo(s) alquilo usado(s) en la alquilación. Con frecuencia consideramos que el ditiano es un equivalente sintético de un grupo carbonilo que puede hacerse nucleofílico y ser alquilado.

Consejo *para resolver problemas*

Puede pensar en el ditiano como un grupo carbonilo "enmascarado". Para preparar un aldehído o cetona, adicione al ditiano cualesquier grupos alquilo que estén en el grupo carbonilo del compuesto deseado.

PROBLEMA 18-7

Muestre cómo podría usar el método del ditiano para preparar las cetonas y aldehídos siguientes:

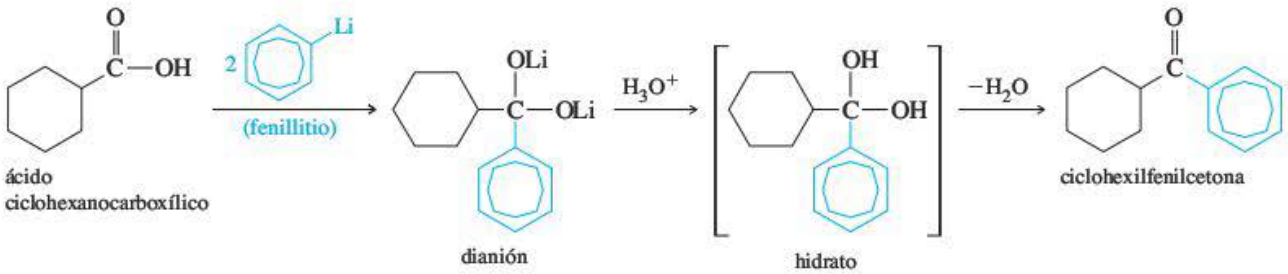
(a) 3-fenilpropanal
(b) 1-ciclohexil-4-fenilbutan-2-ona
(c) dibencilcetona
(d) 4-fenilhexan-2-ona

18-9 Síntesis de cetonas a partir de ácidos carboxílicos

Los reactivos de organolitio pueden ser usados para sintetizar cetonas a partir de ácidos carboxílicos. Los organolitios son tan reactivos hacia el grupo carbonilo que atacan a las sales de litio de los aniones carboxilato para formar dianiones. La protonación del dianión forma el hidrato de una cetona, la cual pierde agua de manera rápida para producir la cetona (vea la sección 18-14).

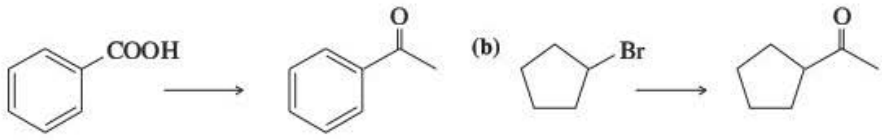


Si el reactivo de organolitio no es costoso, podemos simplemente adicionar dos equivalentes al ácido carboxílico. El primer equivalente genera la sal carboxilato y el segundo ataca al grupo carbonilo. La protonación subsecuente forma la cetona.



PROBLEMA 18-8

Muestre cómo podría realizar la siguiente conversión sintética adicionando un reactivo de organolitio a un ácido.

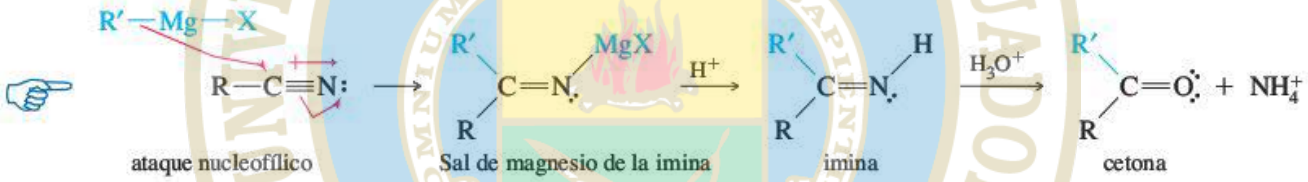


(c) ácido pentanoico → heptan-3-ona
(d) ácido fenilacético → 1-fenil-3,3-dimetilbutan-2-ona

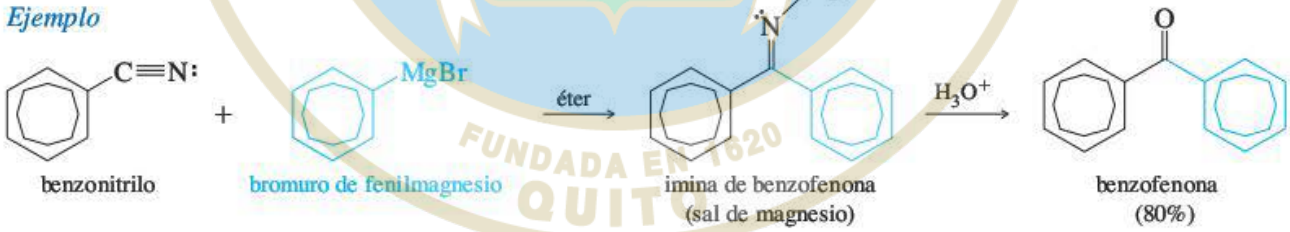
18-10 Síntesis de cetonas a partir de nitrilos

Los nitrilos también los podemos usar como materias primas para la síntesis de cetonas. En el capítulo 21 explicamos que los nitrilos son compuestos que contienen el grupo funcional ciano (—C≡N). Debido a que el nitrógeno es más electronegativo que el carbono, el enlace triple —C≡N se polariza como el enlace C=O del grupo carbonilo. Los nucleófilos pueden adicionarse al enlace triple del —C≡N atacando al átomo de carbono electrofílico.

Un reactivo de Grignard o de organolitio ataca a un nitrilo para formar la sal de magnesio de una imina. La hidrólisis ácida de la imina conduce a la cetona. El mecanismo de esta hidrólisis ácida es inverso de la formación de iminas catalizada por ácido, explicado en la sección 18-16. Observe que la cetona se forma durante la hidrólisis *después* de que se ha destruido cualquier exceso del reactivo de Grignard, de este modo la cetona no es atacada.



Ejemplo



PROBLEMA 18-9

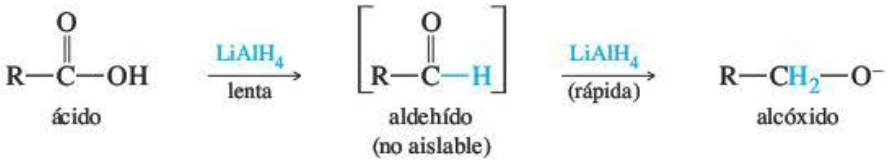
Prediga los productos de las reacciones siguientes:
(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}N + CH_3CH_2MgBr$, después H_3O^+
(b) bromuro de bencilo + cianuro de sodio
(c) producto de (b) + bromuro de ciclopentilmagnesio, después hidrólisis ácida

PROBLEMA 18-10

Muestre cómo las transformaciones siguientes pueden llevarse a cabo con un buen rendimiento. Puede usar cualquier reactivo adicional que sea necesario.
(a) bromobenceno → propiofenona
(b) CH_3CH_2CN → heptan-3-ona
(c) ácido benzoico → ciclopentilfenilcetona

18-11 Síntesis de aldehídos y cetonas a partir de cloruros de ácido

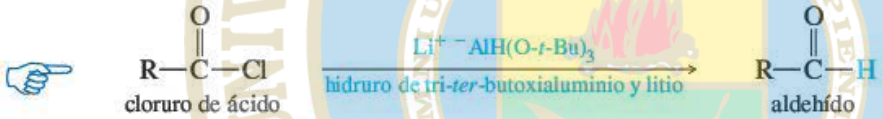
Debido a que los aldehídos se oxidan con facilidad en ácidos, podríamos preguntarnos si los ácidos se reducen fácilmente de manera inversa a aldehídos. Sin embargo, los aldehídos tienden a ser más reactivos que los ácidos, y los agentes reductores que son lo suficientemente fuertes para reducir a los ácidos también reducen a los aldehídos aún más rápido.



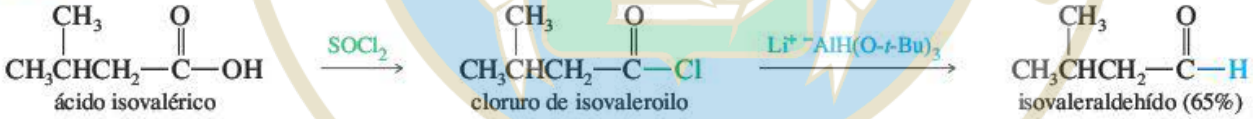
Los ácidos pueden reducirse a aldehídos primero convirtiéndolos a un grupo funcional que sea más fácil de reducir que un aldehído: el cloruro de ácido. Los cloruros de ácido (cloruros de acilo) son derivados reactivos de ácidos carboxílicos en los que el grupo hidroxilo ácido se reemplaza por un átomo de cloro. Los cloruros de ácido con frecuencia son sintetizados por medio del tratamiento de los ácidos carboxílicos con cloruro de tionilo, $SOCl_2$.



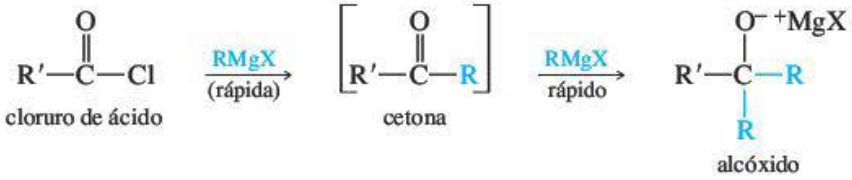
Los agentes reductores fuertes como el $LiAlH_4$ reducen cloruros de ácido de manera completa en alcoholes primarios. El hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio es un agente reductor moderado que reacciona más rápido con cloruros de ácido que con aldehídos. La reducción de cloruros de ácido con hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio produce buenos rendimientos de aldehídos.



Ejemplo



Síntesis de cetonas Los reactivos de Grignard y organolitio reaccionan con cloruros de ácidos de manera muy similar a los reactivos de hidruro. Adicionan R^- donde un reactivo de hidruro adicionaría H^-. Como vimos en la sección 10-9. Los reactivos de Grignard y organolitio se adicionan a los cloruros de ácido para formar cetonas, pero se adicionan otra vez a las cetonas para producir alcoholes terciarios.



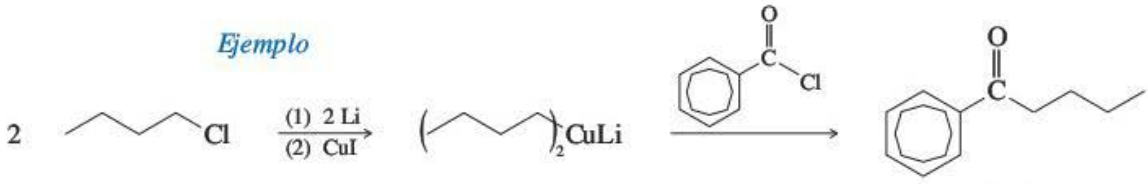
Para detener en la etapa de la cetona, se requiere un reactivo organometálico menos reactivo: uno que reaccione más rápido con cloruros de ácido que con cetonas. Tal reactivo es el **dialquilcuprato de litio (reactivo de Gilman)**.



El dialquilcuprato de litio se forma por la reacción de dos equivalentes del reactivo de organolitio correspondiente (sección 10-8B) con yoduro de cobre (I).

$$2\ R{-}Li + CuI \longrightarrow R_2CuLi + LiI$$

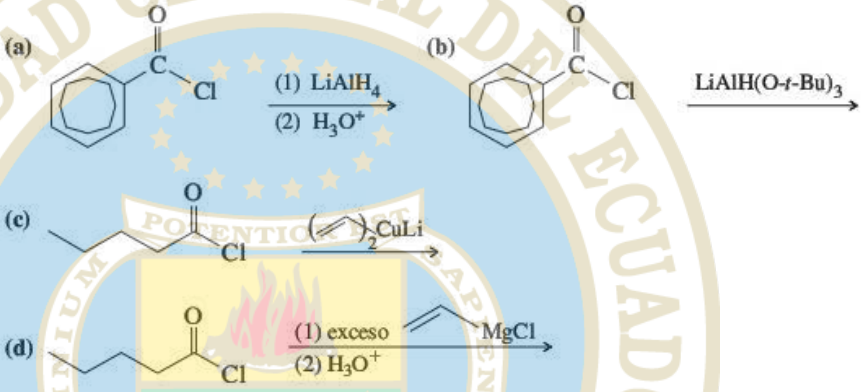
Ejemplo



80%

PROBLEMA 18-11

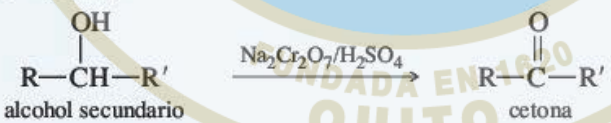
Prediga los productos de las reacciones siguientes:



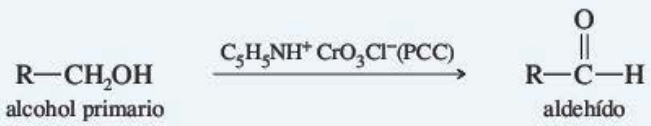
RESUMEN Síntesis de cetonas y aldehídos

1. *Oxidación de alcoholes* (sección 11-2)

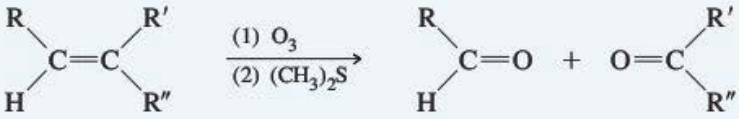
a. *Alcoholes secundarios → cetonas*



b. *Alcoholes primarios → aldehídos*



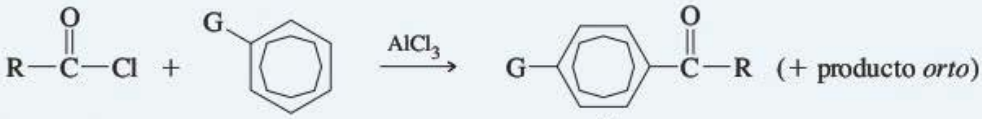
2. *Ozonólisis de alquenos* (sección 8-15B)



alqueno — aldehído — cetona

(produce aldehídos o cetonas, dependiendo del alqueno inicial)

3. *Acilación de Friedel-Crafts* (sección 17-11)



arilcetona

R = alquilo o arilo:
G = hidrógeno, un grupo activante o halógeno

Formilación de Gatterman-Koch (sección 17-11C)

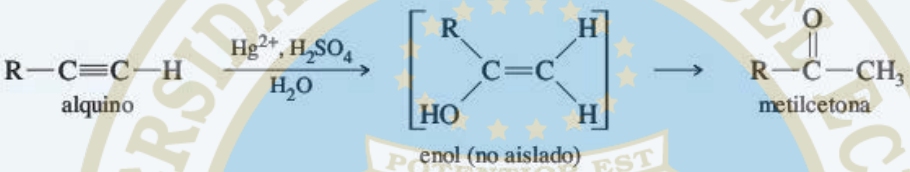


G = hidrógeno, un grupo activante o halógeno

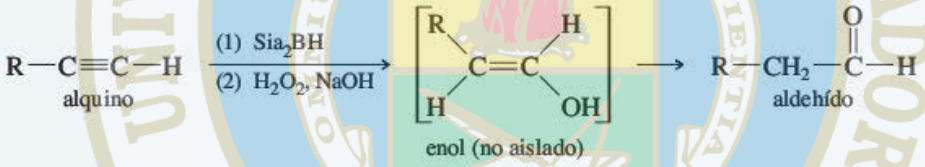
derivado de benzaldehído

4. *Hidratación de alquinos* (sección 9-9F)

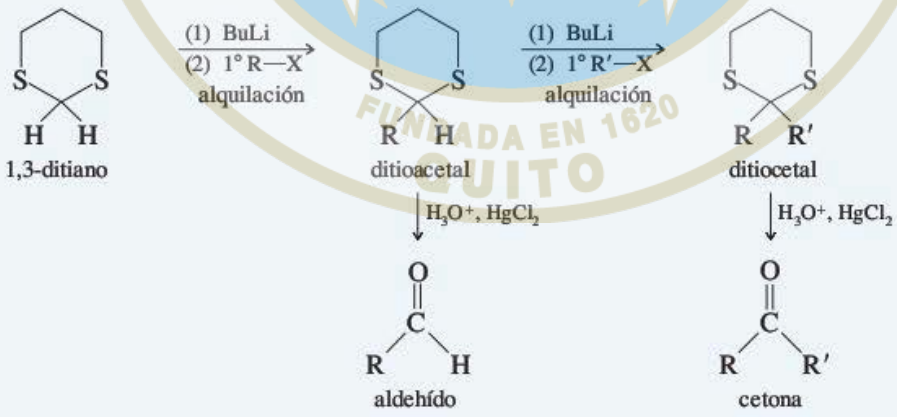
a. *Catalizada por ácido y sales de mercurio (II) (orientación Markovnikov)*



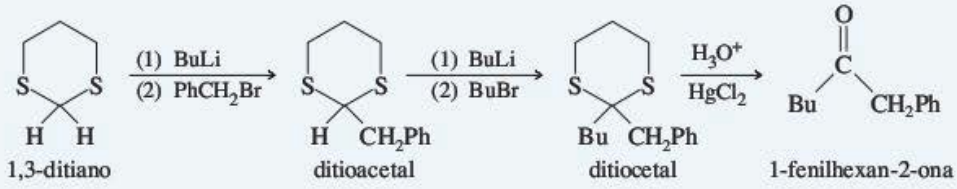
b. *Hidroboración-oxidación (orientación anti-Markovnikov)*



5. *Alquilación de 1,3-ditianos* (sección 18-8)

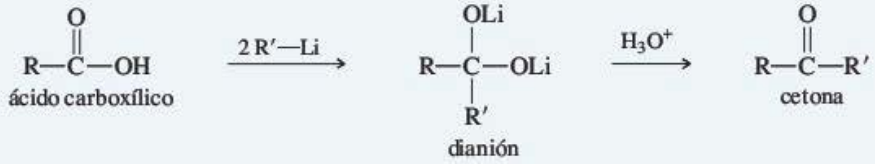


Ejemplo

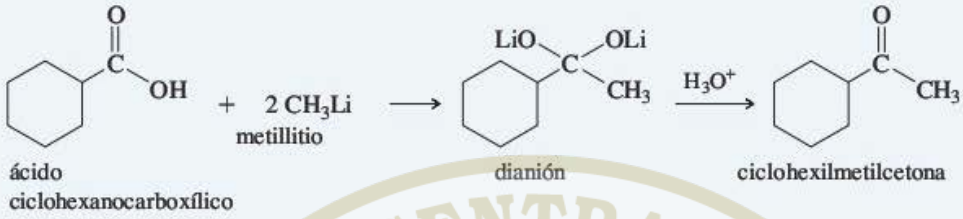


(*Continúa*)

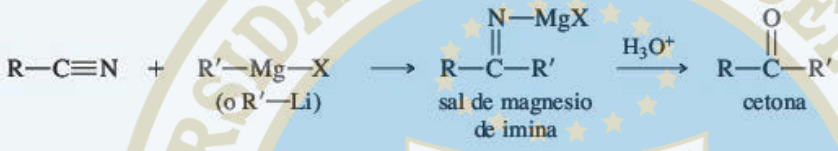
6. *Síntesis de cetonas usando reactivos de organolitio con ácidos carboxílicos* (sección 18-9)



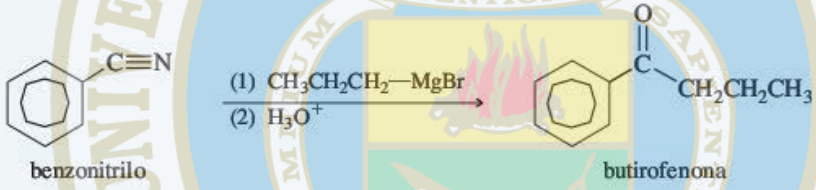
Ejemplo



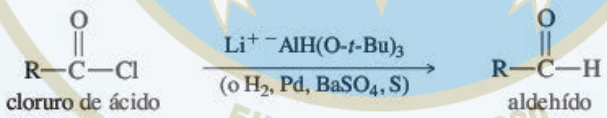
7. *Síntesis de cetonas a partir de nitrilos* (sección 18-10)



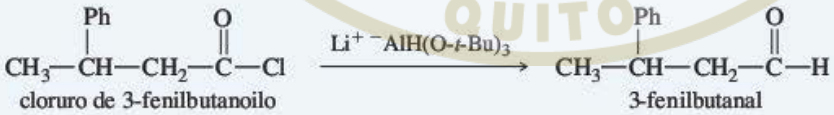
Ejemplo



8. *Síntesis de aldehídos por reducción de cloruros de ácido* (sección 18-11)



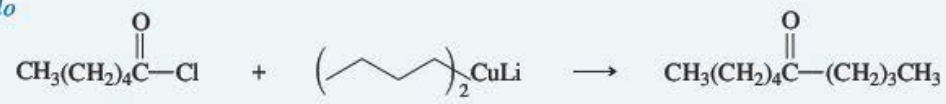
Ejemplo



9. *Síntesis de cetonas a partir de cloruros de ácido* (sección 18-11)



Ejemplo

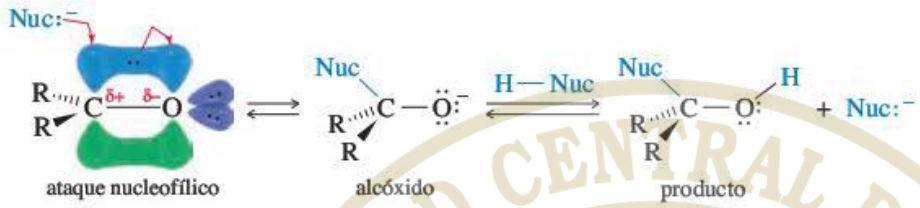


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

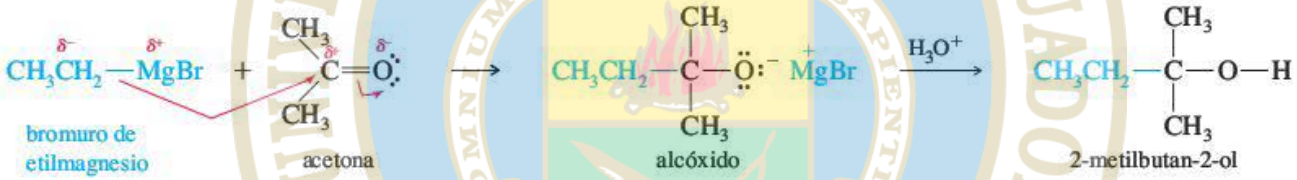
18-12 Reacciones de cetonas y aldehídos: adición nucleofílica

Las cetonas y aldehídos experimentan muchas reacciones para producir una amplia variedad de derivados útiles. Su reacción más común es la **adición nucleofílica**, la adición de un nucleófilo y un protón al enlace doble C=O. La reactividad del grupo carbonilo surge de la electronegatividad del átomo de oxígeno y la polarización resultante del enlace doble carbono-oxígeno. El átomo de carbono del grupo carbonilo electrofílico con hibridación sp^2 y plano, está relativamente no impedido y abierto para ser atacado por cualquier lado del enlace doble.

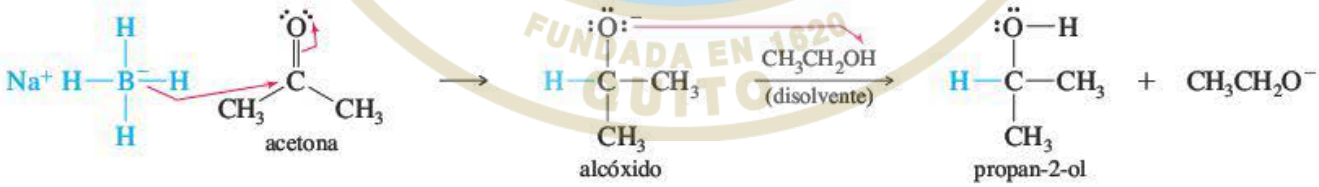
Cuando un nucléofilo ataca al grupo carbonilo, el átomo de carbono cambia la hibridación de sp^2 a sp^3. Los electrones del enlace pi son desplazados hacia el átomo de oxígeno para formar un anión alcóxido, el cual se protona para generar el producto de adición nucleofílica.



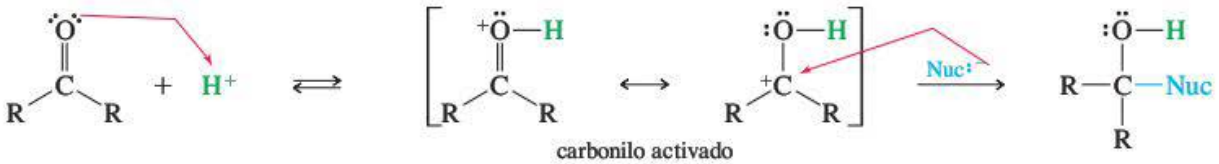
Hemos visto al menos dos ejemplos de adición nucleofílica a cetonas y aldehídos. Un reactivo de Grignard (un nucleófilo fuerte análogo a un carbanión, $R:^-$) ataca al átomo de carbono del grupo carbonilo electrofílico para producir un intermediario alcóxido. La protonación subsecuente produce un alcohol.



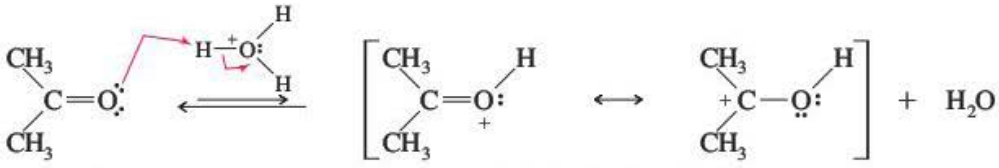
La reducción por hidruros de una cetona o aldehído es otro ejemplo de adición nucleofílica, con el ion hidruro ($H:^-$) actuando como el nucleófilo. El ataque por hidruro produce un alcóxido que se protona para formar un alcohol.

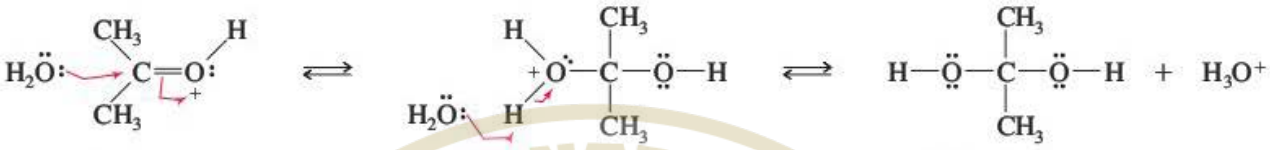


Los nucleófilos débiles, como el agua y los alcoholes, pueden adicionarse a los grupos carbonilo activados en condiciones ácidas. Un grupo carbonilo es una base débil, y puede protonarse en una disolución ácida. Un grupo carbonilo que es protonado (o unido a algún otro electrófilo) es un reactivo electrofílico muy fuerte, lo que favorece que sea atacado por un nucleófilo débil.



La siguiente reacción es la adición nucleofílica catalizada por ácido de agua a través del grupo carbonilo de la acetona. Esta hidratación de una cetona o aldehído la explicamos en la sección 18-14.



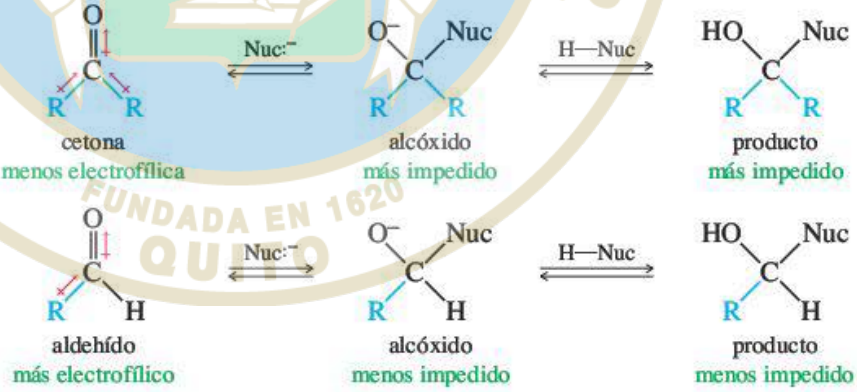


En efecto, la adición catalizada por base a un grupo carbonilo resulta del ataque nucleofílico de un nucleófilo fuerte seguida por la protonación. La adición catalizada por ácido inicia con una protonación, seguida por el ataque de un nucleófilo más débil. Muchas adiciones son reversibles, con la posición del equilibrio según las estabilidades relativas de los reactivos y productos.

En la mayoría de los casos, los aldehídos son más reactivos que las cetonas hacia las adiciones nucleofílicas. Por lo general reaccionan con más rapidez que las cetonas y la posición del equilibrio se encuentra más desplazada hacia los productos que con las cetonas. La reactividad aumentada de los aldehídos se debe a un efecto electrónico y a un efecto estérico. Observe que un aldehído sólo tiene un grupo alquilo donador de densidad electrónica, haciendo que el grupo carbonilo del aldehído sea ligeramente más electrofílico y pobre en densidad electrónica (el *efecto electrónico*). Además, un aldehído sólo tiene un grupo alquilo voluminoso (comparado con dos en una cetona), dejando al grupo carbonilo más expuesto hacia el ataque nucleofílico. Si se tiene sobre todo un nucleófilo voluminoso, el producto de ataque en el aldehído está menos impedido que el producto de la cetona (el *efecto estérico*).

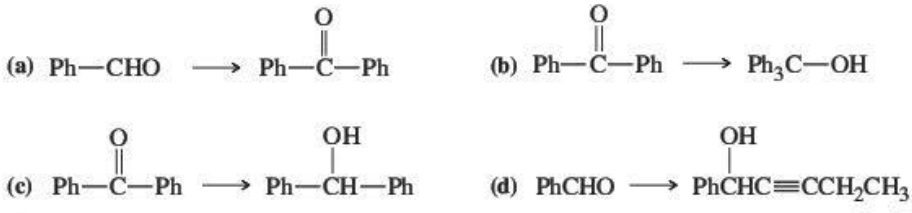
Consejo *para resolver problemas*

Por favor familiarícese con estos mecanismos sencillos. Verán muchos ejemplos en las siguientes páginas. Además, la mayoría de los mecanismos multipasos importantes de este capítulo son combinaciones de estos pasos sencillos.



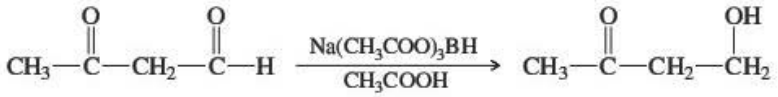
PROBLEMA 18-12

Muestre cómo podría llevar a cabo las siguientes conversiones sintéticas. Si es necesario, puede usar cualquier reactivo y disolvente adicionales.



PROBLEMA 18-13

El triacetoxiborohidruro de sodio $Na(CH_3COO)_3BH$, es un agente reductor moderado que reduce aldehídos con mayor rapidez que las cetonas. Puede usarse para reducir aldehídos en la presencia de cetonas, como en la siguiente reacción.



(a) Dibuje una estructura de Lewis completa para el triacetoxiborohidruro de sodio.
(b) Proponga un mecanismo para la reducción de un aldehído por triacetoxiborohidruro de sodio.

El siguiente recuadro resume los mecanismos catalizados por ácidos y bases para la adición nucleofílica, junto con sus reacciones inversas.

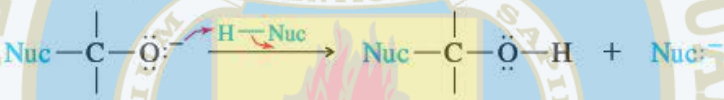
MECANISMOS CLAVE 18-1 Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo

Condiciones básicas (nucleófilo fuerte)

Paso 1: Se adiciona un nucleófilo fuerte al grupo carbonilo para formar un alcóxido.

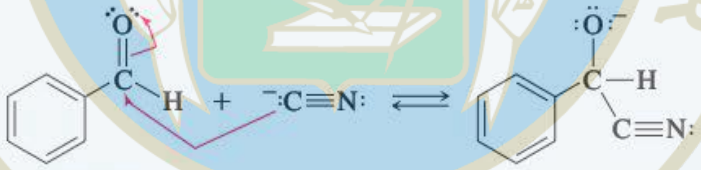


Paso 2: Un ácido débil protona el alcóxido para formar el producto de adición.



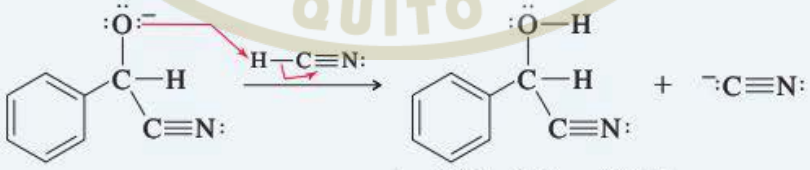
EJEMPLO: Formación de una cianohidrina (explicada en la sección 18-15).

Paso 1: Se adiciona un nucleófilo fuerte al grupo carbonilo para formar un alcóxido.



benzaldehído

Paso 2: Un ácido débil protona el alcóxido para formar el producto de adición.



cianohidrina del benzaldehído

Reacción inversa: Desprotonación seguida por la pérdida del nucleófilo.

Reacción inversa:



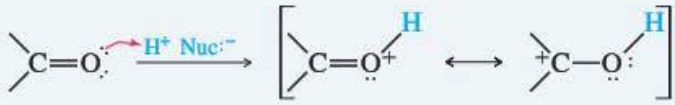
PROBLEMA: La formación de la cianohidrina del benzaldehído mostrada en el ejemplo anterior es reversible. Dibuje un mecanismo para la reacción inversa.

(*Continúa*)

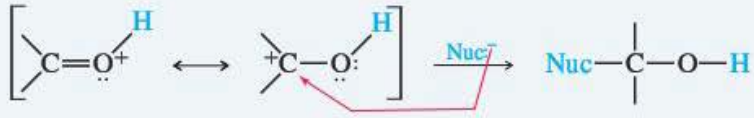
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
QUITO
FUNDADA EN 1620

Condiciones ácidas (nucleófilo débil, carbonilo activado)

Paso 1: *La* protonación activa el grupo carbonilo hacia el ataque nucleofílico.

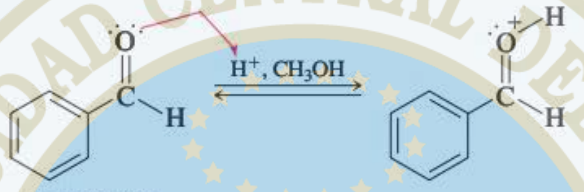


Paso 2: Adición de un nucleófilo débil al grupo carbonilo activado (protonado).



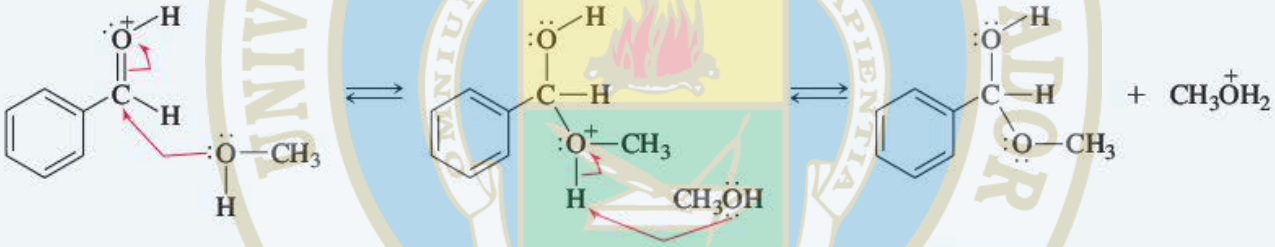
EJEMPLO: Formación de un hemiacetal (explicada en la sección 18-18).

Paso 1: La protonación activa el grupo carbonilo hacia el ataque nucleofílico.



benzaldehído

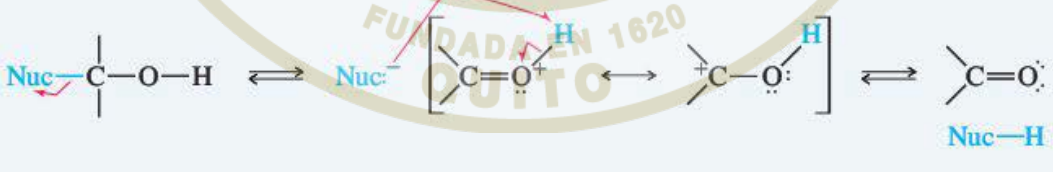
Paso 2: Adición de un nucleófilo débil al grupo carbonilo activado (protonado). La desprotonación del producto forma el hemiacetal.



un hemiacetal

Reacción inversa: Pérdida del nucleófilo débil, seguida por desprotonación.

Reacción inversa:

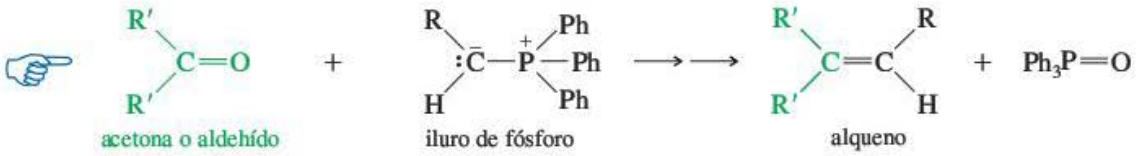


PROBLEMA: La formación del hemiacetal usada en el ejemplo es reversible. Dibuje un mecanismo para la reacción inversa.

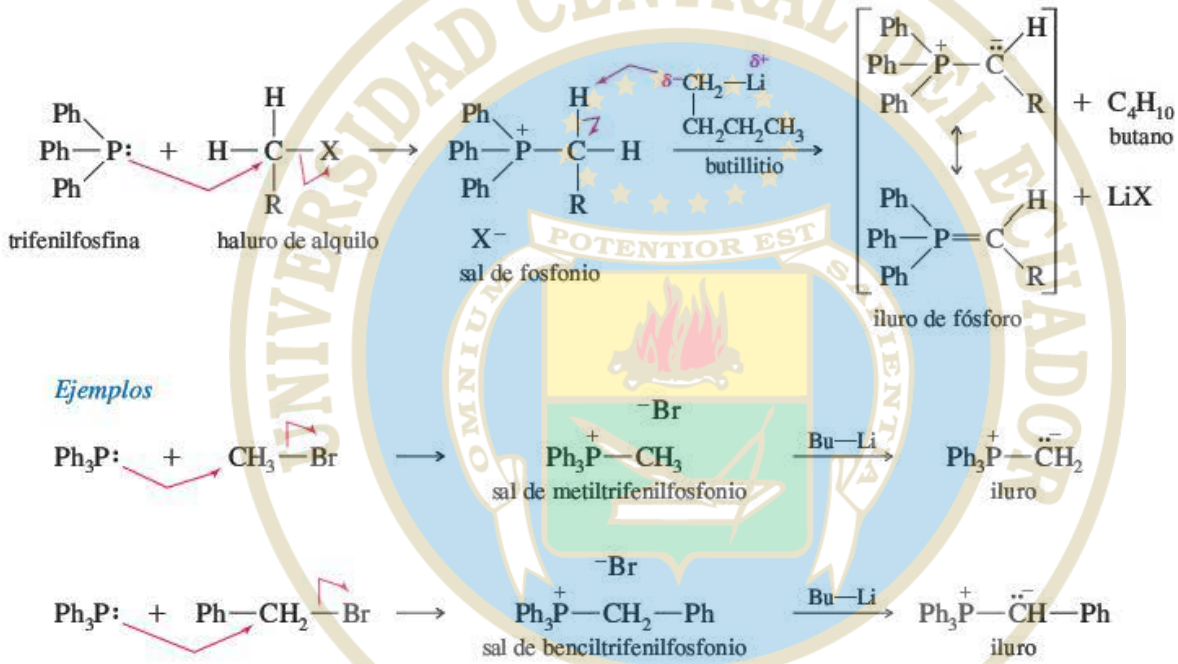
18-13 Reacción de Wittig

Hemos visto grupos carbonilo que experimentan adición por una variedad de reactivos parecidos a los carbaniones, incluyendo los reactivos de Grignard, los reactivos de organolitio y los iones acetiluro. En 1954, Georg Wittig descubrió una manera de adicionar un carbanión estabilizado por fósforo a una cetona o aldehído. Sin embargo, el producto no es un alcohol, debido a que el intermediario experimenta eliminación a un alqueno. En efecto, la **reacción de Wittig** convierte el grupo carbonilo de una cetona o un aldehído en un nuevo enlace doble C═C donde antes no existía ningún enlace. Esta reacción resultó tan útil que Wittig recibió el Premio Nobel en Química en 1979 por este descubrimiento.

La reacción Wittig



El carbanión estabilizado por fósforo es un **iluro** —una molécula que no posee una carga global, pero tiene un átomo de carbono con carga negativa unido a un heteroátomo con carga positiva. El iluro de fósforo se prepara a partir de trifenilfosfina y haluros de alquilo en un proceso de dos pasos. El primer paso es un ataque nucleofílico por la trifenilfosfina a un haluro de alquilo (por lo general primario) no impedido. El producto es una sal de alquiltrifenilfosfonio. La sal de fosfonio se trata con una base fuerte (por lo general butillitio) para abstraer un protón del átomo de carbono unido al fósforo.



Ejemplos

El iluro de fósforo tiene dos formas resonantes: una con un enlace doble entre el carbono y el fósforo, y la otra con cargas en el carbono y el fósforo. La forma resonante con el enlace doble requiere diez electrones en la capa de valencia del fósforo, usando una orbital *d*. El enlace pi entre el carbono y el fósforo es débil y la estructura con carga es la de mayor contribución. El átomo de carbono tiene en realidad una carga negativa parcial, balanceada por una carga positiva en el fósforo correspondiente.

PROBLEMA 18-14

La trimetilfosfina es un nucleófilo más fuerte que la trifenilfosfina, pero rara vez se usa para preparar iluros. ¿Por qué la trimetilfosfina es inadecuada para preparar la mayoría de los iluros de fósforo?

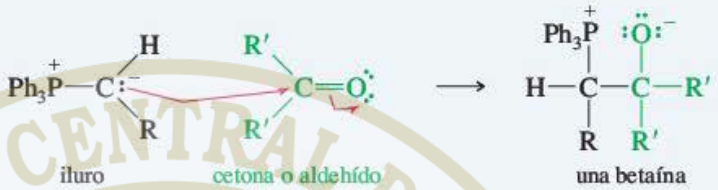
Debido a su carácter de carbanión, el átomo de carbono del iluro es fuertemente nucleofílico. Ataca a un grupo carbonilo para producir un intermediario con carga separada llamado *betaína*. Una betaína es un compuesto inusual debido a que contiene un oxígeno con carga negativa y un fósforo con carga positiva en átomos de carbono adyacentes. El fósforo y el oxígeno forman enlaces fuertes y la atracción de cargas opuestas estimula la formación rápida de un

anillo de *oxafosfetano* de cuatro miembros. (En algunos casos, el oxafosfetano puede formarse de manera directa por una cicloadición, en lugar del mecanismo por medio de una betaína).

El anillo de cuatro miembros con rapidez colapsa para producir el alqueno y el óxido de trifenilfosfina. El óxido de trifenilfosfina es muy estable y la conversión de la trifenilfosfina al óxido de trifenilfosfina proporciona la fuerza motriz para que la reacción de Wittig proceda fácilmente.

MECANISMO 18-2 Reacción Wittig

Paso 1: El iluro ataca el carbonilo para formar una betaína.



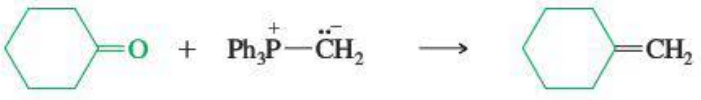
Paso 2: La betaína se cierra a un anillo de oxafosfetano con cuatro miembros (primer enlace P—O formado).

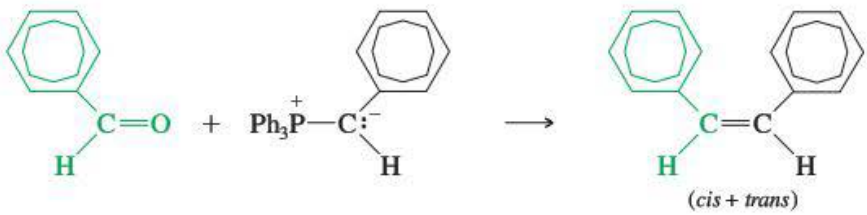


Paso 3: El anillo colapsa a los productos (segundo enlace P—O formado).



Los ejemplos siguientes muestran la formación de enlaces dobles carbono-carbono usando la reacción de Wittig. Las mezclas de isómeros *cis* y *trans* con frecuencia resultan cuando es posible la isomería geométrica.





UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIORI SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

PROBLEMA 18-15

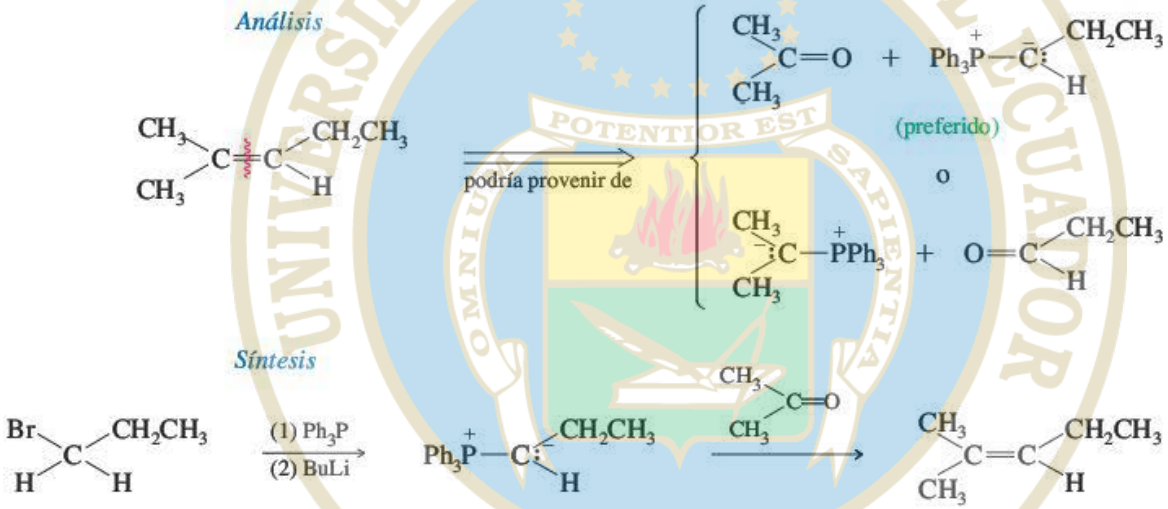
Como otros nucleófilos fuertes, la trifenilfosfina ataca y abre epóxidos. El producto inicial (una betaína) se cicliza con rapidez a un oxafosfetano que colapsa a un alqueno y óxido de trifenilfosfina.

(a) Muestre cada paso en la reacción del *trans*-2,3-epoxibutano con trifenilfosfina para producir but-2-eno. ¿Cuál es la estereoquímica del enlace doble en el producto?

(b) Muestre cómo podría usarse esta secuencia para convertir *cis*-cicloocteno a *trans*-cicloocteno.

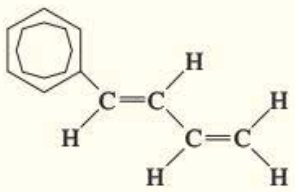
Planeación de una síntesis de Wittig La reacción de Wittig es una herramienta de síntesis valiosa que convierte un grupo carbonilo a un enlace doble carbono-carbono. Una gran variedad de alquenos puede sintetizarse por la reacción de Wittig. Para determinar los reactivos necesarios, divida mentalmente la molécula a sintetizar en el enlace doble y decida cuál de los dos componentes podría provenir del compuesto carbonílico, y cual podría provenir del iluro.

En general, el iluro podría provenir de un haluro de alquilo no impedido. La trifenilfosfina es un reactivo voluminoso que reacciona mejor con haluros primarios y haluros de metilo no impedidos. En ocasiones reacciona con haluros secundarios no impedidos, pero estas reacciones son lentas y con frecuencia producen rendimientos bajos. El ejemplo siguiente y el problema resuelto muestran la planeación de algunas síntesis de Wittig.



PROBLEMA RESUELTO 18-2

Muestre cómo podría usar una reacción de Wittig para sintetizar el 1-fenilbuta-1,3-dieno



1-fenilbuta-1,3-dieno

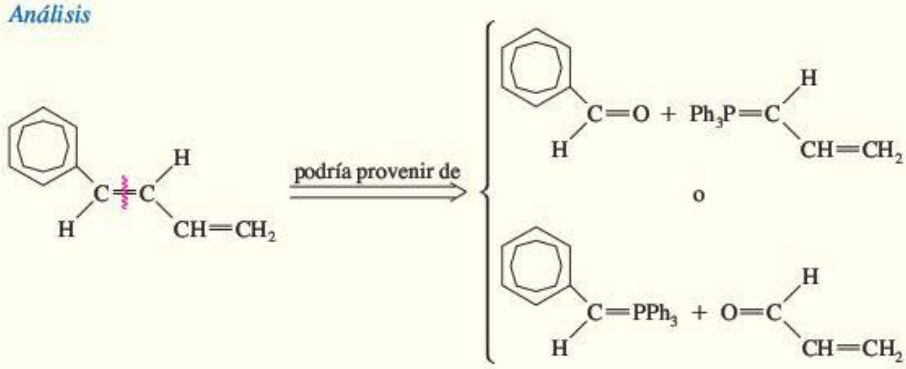
SOLUCIÓN

Esta molécula tiene dos enlaces dobles que pueden formarse por las reacciones de Wittig. El enlace doble central podría formarse en cualquiera de las dos maneras. Estas síntesis probablemente funcionarán y producirán una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

(*Continúa*)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

Análisis



Podríamos completar esta solución dibujando la síntesis indicada por este análisis (problema 18-16).

Consejo *para resolver problemas*

Planee una síntesis de Wittig de tal manera que el extremo menos impedido del enlace doble provenga del iluro. Recuerde que el iluro se prepara por el ataque S_N2 de la trifenilfosfina en un haluro de alquilo no impedido, seguido por una desprotonación.

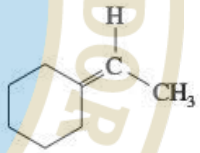
PROBLEMA 18-16

(a) Desarrolle la síntesis indicada en el problema resuelto 18-2, iniciando con aldehídos y haluros de alquilo.
(b) Las dos formas de sintetizar el 1-fenilbuta-1,3-dieno forman el enlace doble central. Muestre cómo sintetizaría esta molécula deseada formando el enlace doble terminal.

PROBLEMA 18-17

Muestre cómo pueden usarse las reacciones de Wittig para sintetizar los compuestos siguientes. En cada caso, inicie con un haluro de alquilo y una cetona o un aldehído.

(a) $Ph-CH=C(CH_3)_2$ (b) $Ph-C(CH_3)=CH_2$

(c) $Ph-CH=CH-CH=CH-Ph$ (d) 

18-14 Hidratación de cetonas y aldehídos

En una disolución acuosa, una cetona o un aldehído está en equilibrio con su **hidrato**, un diol geminal. Con la mayoría de las cetonas, el equilibrio favorece la forma ceto del grupo carbonilo no hidratado.



$$K = \frac{[\text{hidrato}]}{[\text{cetona}]\,[H_2O]}$$

Ejemplo



La hidratación ocurre a través del mecanismo de adición nucleofílica mostrado en el mecanismo 18-3, con agua (en ácido) o ion hidróxido (en base) actuando como el nucleófilo.

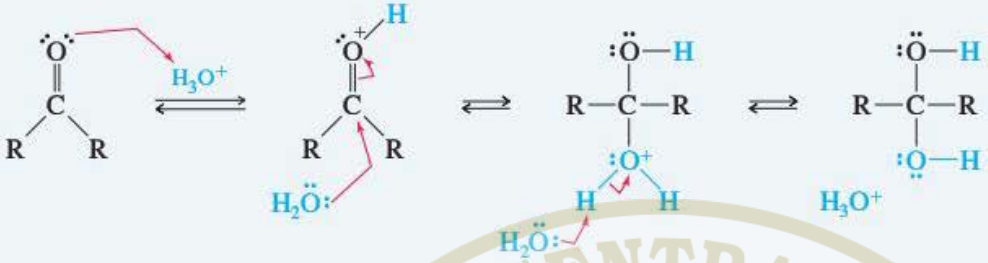
Los aldehídos forman hidratos estables con más probabilidad que las cetonas. El grupo carbonilo electrofílico de una cetona es estabilizado por sus dos grupos alquilo donadores de densidad electrónica, pero un carbonilo del aldehído tiene sólo un grupo alquilo estabilizante. La carga positiva parcial del aldehído no está bien estabilizada. Los aldehídos son más electro-

MECANISMO 18-3 Hidratación de cetonas y aldehídos

En ácido

La hidratación catalizada por ácido es una adición típica al grupo carbonilo catalizada por ácido. La protonación, seguida por la adición de agua, forma un producto protonado. La desprotonación produce el hidrato.

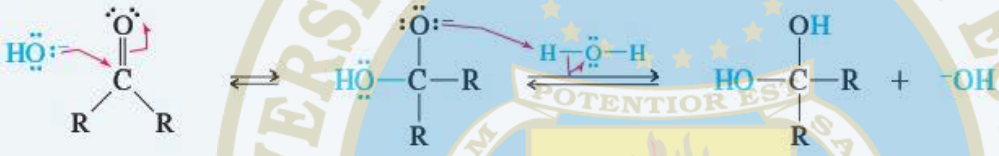
Paso 1: Protonación. ***Paso 2:*** Adición de agua. ***Paso 3:*** Desprotonación.



En base

La hidratación catalizada por base es un ejemplo perfecto de una adición al grupo carbonilo catalizada por base. Se adiciona un nucleófilo fuerte, después la protonación produce el hidrato.

Paso 1: Adición de hidróxido. ***Paso 2:*** Protonación.

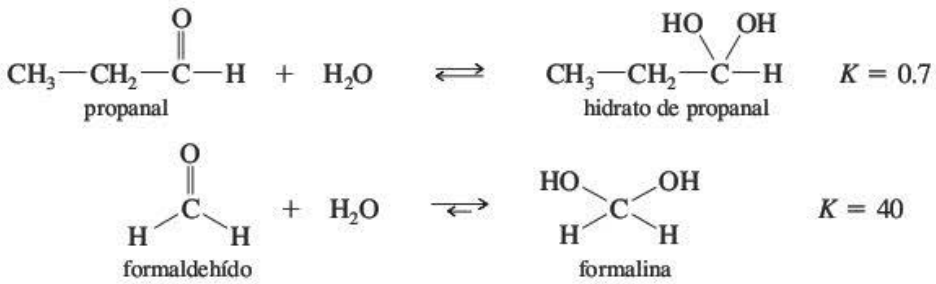


fílicos y menos estables que las cetonas. El formaldehído, sin grupos donadores de electrones, es aún menos estable que otros aldehídos.



cetona, dos grupos alquilo — aldehído, menos estabilizado — formaldehído, relativamente inestable

Estos efectos de estabilidad son aparentes en las constantes de equilibrio para la hidratación de cetonas y aldehídos. Las cetonas tienen valores de K_{eq} de alrededor de 10^{-4} a 10^{-2}. Para la mayoría de los aldehídos, la constante de equilibrio para la hidratación es cercana a 1. El formaldehído sin grupos alquilo unidos al carbono del grupo carbonilo, tienen una constante de equilibrio de hidratación de alrededor de 40. Los sustituyentes electroatractores fuertes en el grupo alquilo de una cetona o aldehído también desestabilizan el grupo carbonilo y favorecen el hidrato. El cloral (tricloroacetaldehído) tiene un grupo triclorometilo electroatractor que favorece al hidrato. El cloral forma un hidrato estable y cristalino que se volvió famoso en las películas como "gotas noqueadoras" o un Mickey Finn (bebida con narcótico).



propanal — hidrato de propanal — $K = 0.7$

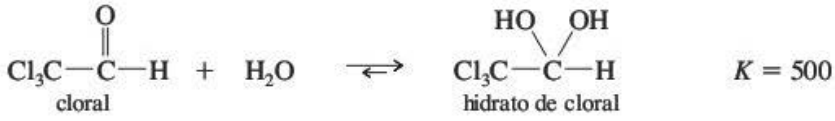
formaldehído — formalina — $K = 40$

Consejo *para resolver problemas*

En condiciones básicas, un nucleófilo fuerte por lo general se adiciona de manera directa al grupo carbonilo. En condiciones ácidas, los nucleófilos fuertes raramente están presentes. Por lo general, un ácido (o ácido de Lewis) protona el carbonilo para activarlo hacia el ataque mediante un nucleófilo débil.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA FUNDADA EN 1620

El cuerpo reduce de manera rápida el cloral (tricloroacetaldehído) a tricloroetanol, el cual es responsable del efecto del sueño inducido por los fármacos.



Consejo *para resolver problemas*

No le sorprenda ver algún estiramiento O—H, del hidrato, en los espectros IR de muchos aldehídos.

PROBLEMA 18-18

Proponga mecanismos para
(a) La hidratación catalizada por ácido del cloral para formar el hidrato de cloral.
(b) La hidratación catalizada por base de la acetona para formar el hidrato de acetona.

PROBLEMA 18-19

Clasifique los compuestos siguientes en orden creciente de la cantidad de hidrato presente en el equilibrio.



18-15 Formación de cianohidrinas

El cianuro de hidrógeno (H—C≡N) es soluble en agua, tóxico que ebulle a 26 °C. Debido a su acidez moderada, al HCN (ac) en ocasiones se le llama ácido cianhídrico.



La base conjugada del cianuro de hidrógeno es el ion cianuro ($^-$:C≡N:). El ion cianuro es una base y un nucleófilo fuerte. Ataca a las cetonas y aldehídos para formar productos de adición llamados **cianohidrinas**. El mecanismo es una adición nucleofílica catalizada por base, mostrada en el mecanismo 18-4. El ion cianuro ataca al grupo carbonilo, formando un ion alcóxido que se protona para producir la cianohidrina.

MECANISMO 18-4 Formación de cianohidrinas

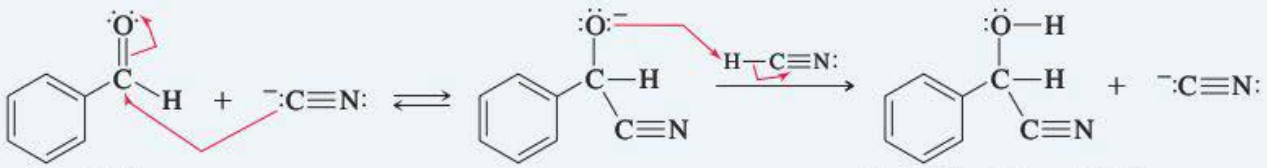
La formación de cianohidrinas es un ejemplo perfecto de una adición al grupo carbonilo catalizada por base. El nucleófilo fuerte se adiciona en el primer paso para formar un alcóxido. La protonación produce la cianohidrina.

Paso 1: Adición de cianuro al grupo carbonilo. ***Paso 2:*** La protonación produce la cianohidrina.



EJEMPLO: Formación de cianodrina del benzaldehído

Paso 1: Adición de cianuro al grupo carbonilo. ***Paso 2:*** La protonación produce la cianohidrina.



Las cianohidrinas pueden formarse usando HCN líquido con una cantidad catalítica de cianuro de sodio o de potasio. Sin embargo, el HCN es altamente tóxico y volátil, y por tanto peligroso para manejarlo. Muchos procedimientos usan un equivalente completo de cianuro de sodio o de potasio (en vez de HCN), disuelto en algún disolvente donador de protones distinto.

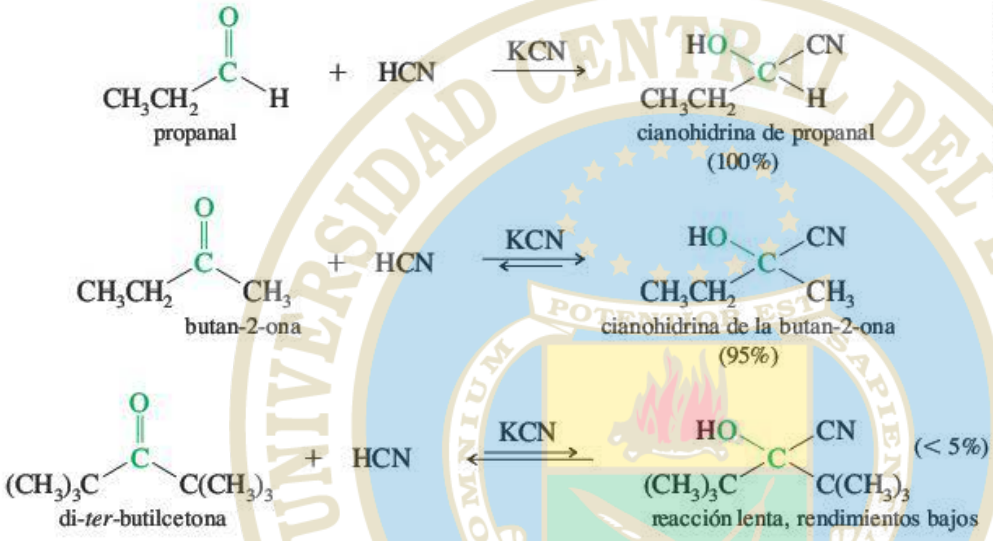
La formación de cianohidrinas es reversible y la constante de equilibrio puede o no favorecer la cianohidrina. Estas constantes de equilibrio siguen la tendencia de reactividad general de las cetonas y aldehídos.

formaldehído > otros aldehídos > cetonas

El formaldehído reacciona con rapidez y de manera cuantitativa con el HCN. La mayoría de los otros aldehídos tienen constantes de equilibrio que favorecen la formación de cianohidrinas. Las reacciones de HCN con cetonas tienen constantes de equilibrio que pueden favorecer la formación de cetonas o de cianohidrinas, dependiendo de la estructura. Las cetonas que están impedidas por grupos alquilo grandes reaccionan con lentitud con el HCN y producen rendimientos bajos de cianohidrinas.



El milpiés *Apheloria corrugata* secreta una mezcla de HCN y benzaldehído para evitar que otros animales se lo coman. El milpiés almacena mandelonitrilo (cianohidrina del benzaldehído) en un reservorio. Cuando es atacado, descarga mandelonitrilo a través de una cámara de reacción que contiene enzimas que catalizan la conversión de la cianohidrina a benzaldehído y HCN.



La poca reactividad con cetonas voluminosas se debe en gran medida a los efectos estéricos. La formación de cianohidrinas involucra la rehibridación del carbono del grupo carbonilo de sp^2 a sp^3, reduciendo el ángulo entre los grupos alquilo de 120° a casi 109.5°, aumentando su impedimento estérico.

PROBLEMA 18-20

Proponga un mecanismo para cada síntesis de cianohidrinas mostradas anteriormente.

A los compuestos orgánicos que contienen el grupo ciano (—C≡N) se les llaman **nitrilos**. Una cianohidrina es por tanto un α-hidroxinitrilo. Los nitrilos se hidrolizan a ácidos carboxílicos en condiciones ácidas (explicado en la sección 21-7D), por tanto las cianohidrinas se hidrolizan a los α-hidroxiácidos. Éste es el método más conveniente para preparar muchos α-hidroxiácidos.



PROBLEMA 18-21

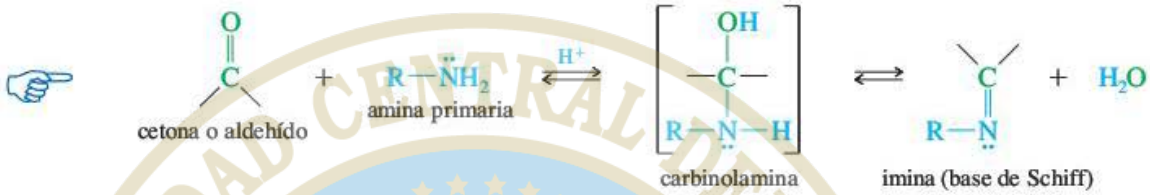
Muestre cómo podría llevar a cabo las siguientes síntesis.

(a) acetofenona → cianohidrina de la acetofenona
(b) ciclopentanocarbaldehído → ácido 2-ciclopentil-2-hidroxiacético
(c) hexan-1-ol → ácido 2-hidroxiheptanoico

18-16 Formación de iminas

En las condiciones apropiadas, el amoniaco o una amina primaria reaccionan con una cetona o un aldehído para forman una **imina**. Las iminas son análogos de nitrógeno de cetonas y aldehídos, con un enlace doble carbono-nitrógeno en lugar del grupo carbonilo. Las iminas se involucran por lo regular como intermediarios de síntesis, en biosíntesis y en síntesis industrial. Uno de los mejores métodos para preparar las aminas (en organismos vivos y en el laboratorio) requiere de la preparación de una imina, para posteriormente reducirla a la amina (sección 19-19).

Como las aminas, las iminas son básicas; una imina sustituida es también llamada una **base de Schiff**. La formación de iminas es un ejemplo de una larga clase de reacciones llamadas **condensaciones**, reacciones en las que dos (o más) compuestos orgánicos están unidos, con frecuencia con la pérdida de agua u otra molécula pequeña.



El mecanismo de formación de iminas (mecanismo clave 18-5) comienza con una adición nucleofílica catalizada por ácido de la amina al grupo carbonilo. El ataque por la amina, seguida por la desprotonación del átomo de nitrógeno, produce un intermediario inestable llamado **carbinolamina**.

Una carbinolamina se convierte a una imina por pérdida de agua y formando un enlace doble: deshidratación. Esta deshidratación sigue el mismo mecanismo que la deshidratación de un alcohol catalizada por ácido (sección 11-10). La protonación del grupo hidroxilo lo convierte en un buen grupo saliente y sale como agua. El catión resultante es estabilizado por formas de resonancia, incluyendo una con todos los octetos llenos y la carga positiva en el nitrógeno. La pérdida de un protón forma la imina.

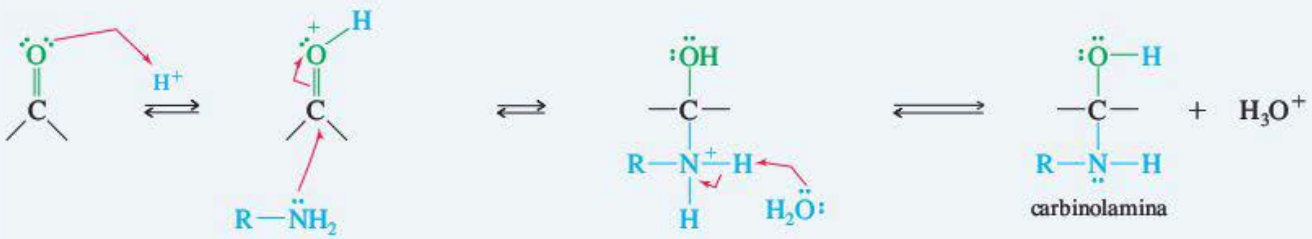
MECANISMO CLAVE 18-5 Formación de iminas

Este mecanismo lo recordaremos con facilidad dividiéndolo en dos partes:[1]

1. Adición catalizada por ácido de la amina al grupo carbonilo.
2. Deshidratación catalizada por ácido.

Primera parte: Adición catalizada por ácido de la amina al grupo carbonilo.

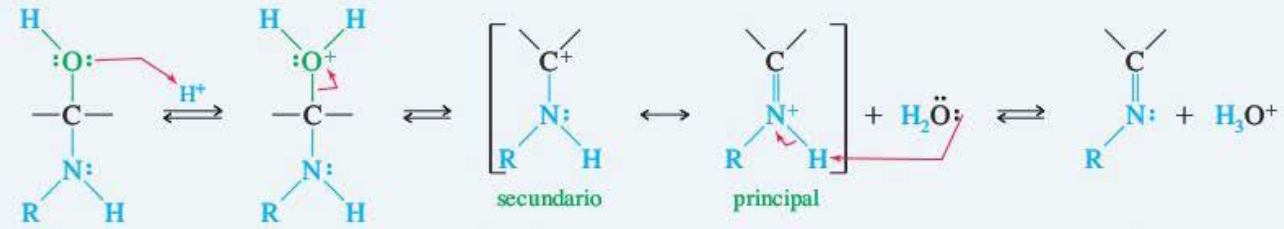
Paso 1: Protonación del carbonilo. ***Paso 2:*** Adición de la amina. ***Paso 3:*** Desprotonación.



[1] Este mecanismo tiene lugar a un pH ligeramente ácido. La amina puede actuar como un nucleófilo fuerte, de manera que la primera mitad de este mecanismo (adición al grupo carbonilo) pueda dibujarse como catalizada por ácido o por base. La segunda mitad (deshidratación) es catalizada por ácido, así que el mecanismo entero se muestra aquí como catalizada por ácido para ser consistentes.

Segunda parte: Deshidratación catalizada por ácido.

Paso 4: Protonación del grupo —OH. ***Paso 5:*** Pérdida de H_2O. ***Paso 6:*** Desprotonación.

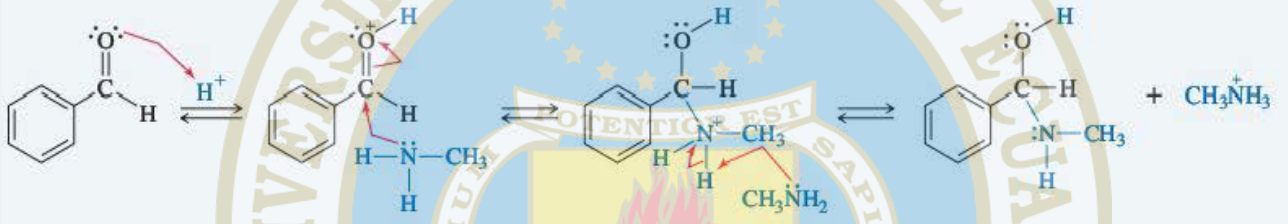


carbinolamina — protonada — intermediario (todos los octetos llenos) — imina

EJEMPLO: Formación de la metil imina del benzaldehído

Primera parte: Adición catalizada por ácido de la amina al grupo carbonilo.

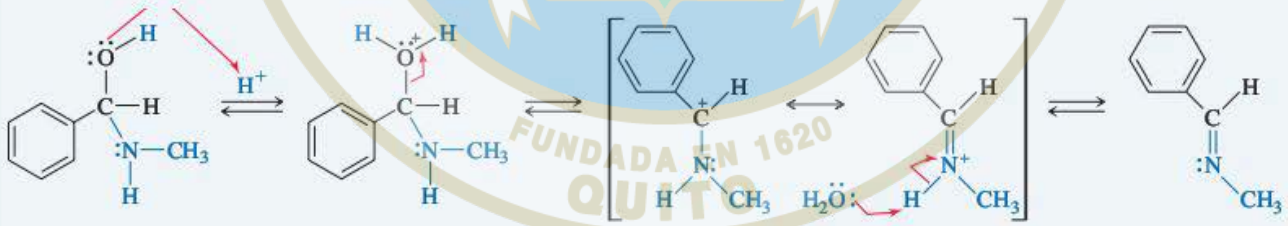
Paso 1: Protonación del grupo carbonilo. ***Paso 2:*** Adición de la amina. ***Paso 3:*** Desprotonación a la carbinolamina.



benzaldehído — metilamina — una carbinolamina

Segunda parte: Deshidratación catalizada por ácido.

Paso 4: Protonación del grupo —OH. ***Paso 5:*** Pérdida de H_2O. ***Paso 6:*** Desprotonación.



una carbinolamina — imina

PROBLEMA

(a) ¿Qué sucedería si la reacción fuera hecha muy ácida por la adición de demasiado ácido?
(b) ¿Qué sucedería si la reacción fuera demasiado básica?

El pH apropiado es crucial para la formación de iminas. La segunda mitad del mecanismo es catalizada por ácido, por tanto la disolución debe ser un poco ácida. Sin embargo, si la disolución es demasiado ácida, la amina vuelve a protonarse y deja de ser nucleofílica, inhibiendo el primer paso. La figura 18-8 muestra que la rapidez de formación de la imina es más rápida alrededor de un pH de 4.5.

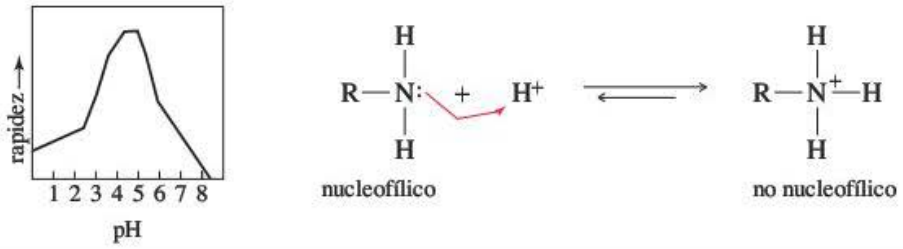
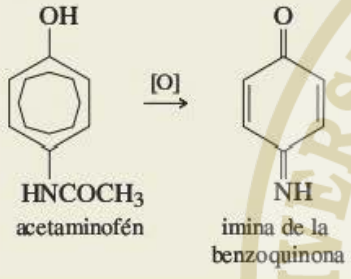
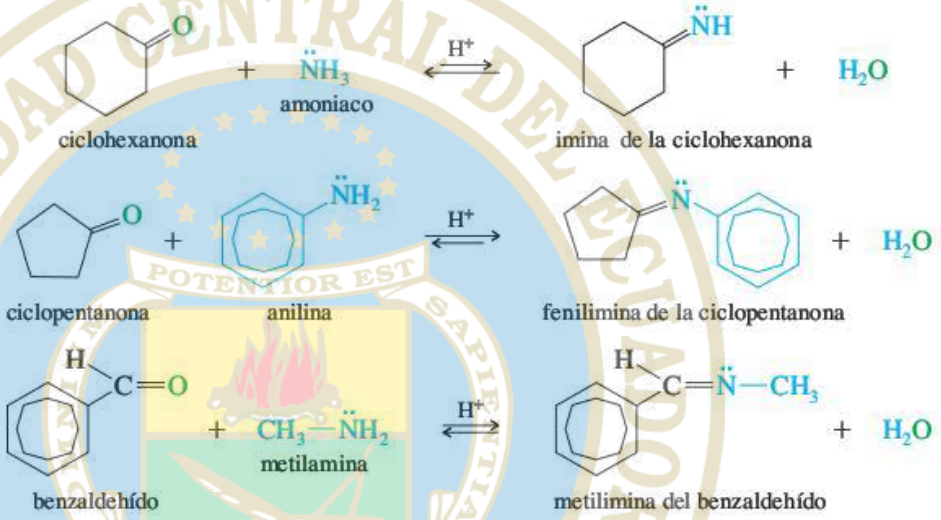


FIGURA 18-8
Aunque la deshidratación de la carbinolamina es catalizada por ácido, un exceso de ácido detiene el primer paso de la reacción por protonación de la amina. La formación de la imina es más rápida aproximadamente un pH de 4.5.

Cantidades grandes de acetaminofen pueden ser tóxicas debido a que el cuerpo lo transforma a la imina de la benzoquinona. Este metabolito altamente reactivo ocasiona un gran daño en el hígado y puede ser mortal.



Las siguientes ecuaciones muestran algunas reacciones típicas de formación de iminas. En cada caso observe que el grupo C═O de la cetona o aldehído es reemplazado por el grupo C═N—R de la imina.



Consejo *para resolver problemas*

La formación de iminas es uno de los mecanismos más importantes en este capítulo. Es más sencillo si recordamos que consiste de dos mecanismos sencillos:

1. Adición nucleofílica catalizada por ácido al grupo carbonilo.
2. Deshidratación catalizada por ácido (como en un alcohol).

PROBLEMA 18-22

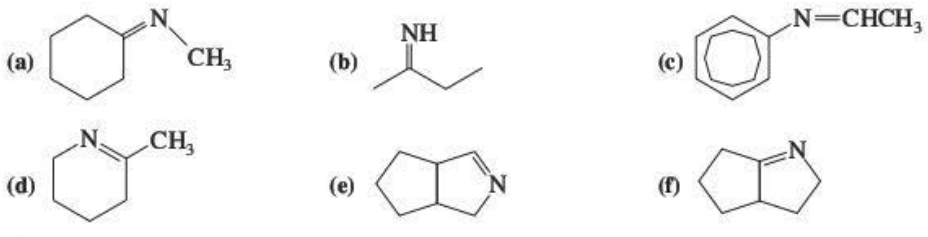
Proponga mecanismos para la formación de las tres iminas mostradas anteriormente.

PROBLEMA 18-23

Dependiendo de las condiciones de la reacción, pueden formarse dos iminas diferentes de fórmula C_8H_9N mediante la reacción del benzaldehído con metilamina. Explique y proporcione las estructuras de las dos iminas.

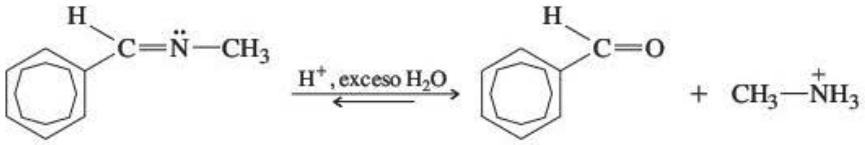
PROBLEMA 18-24

Proporcione las estructuras de los compuestos con carbonilo y la amina usada para formar las siguientes iminas.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620 QUITO

La formación de iminas es reversible y la mayoría de las iminas pueden hidrolizarse de manera inversa a la amina y la cetona o aldehído. El principio de la reversibilidad microscópica (sección 8-4A) afirma que la reacción inversa tiene lugar en las mismas condiciones siguiendo la misma vía pero en orden inverso. Por tanto, el mecanismo para la hidrólisis de una imina es simplemente el inverso del mecanismo para su formación.



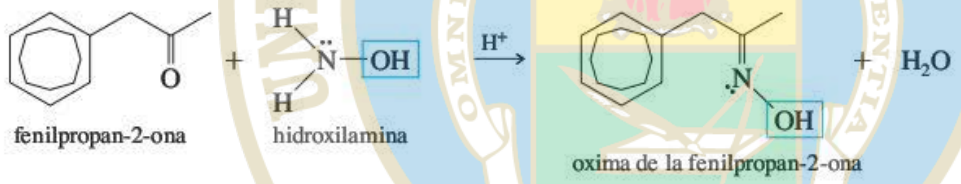
metilimina del benzaldehído — benzaldehído

PROBLEMA 18-25

Proponga un mecanismo para la hidrólisis de la metilimina del benzaldehído mostrado anteriormente.

18-17 Condensaciones con hidroxilamina e hidracinas

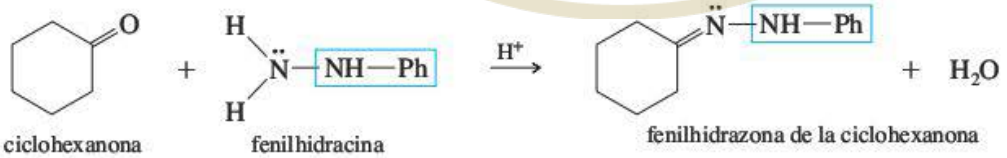
Las cetonas y los aldehídos también se condensan con otros derivados de amoniaco, tales como la hidroxilamina e hidracinas sustituidas para formar derivados de iminas. Las constantes de equilibrio para estas reacciones son por lo general más favorables que para las reacciones con aminas sencillas. La hidroxilamina reacciona con cetonas y aldehídos para formar **oximas**; la hidracina y sus derivados reaccionan para formar **hidrazonas**; y la semicarbazida reacciona para formar **semicarbazonas**. Los mecanismos de estas reacciones son similares al mecanismo de la formación de iminas.



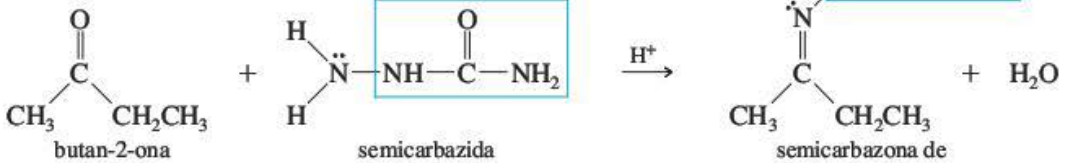
fenilpropan-2-ona — hidroxilamina — oxima de la fenilpropan-2-ona



benzaldehído — hidracina — hidrazona del benzaldehído



ciclohexanona — fenilhidracina — fenilhidrazona de la ciclohexanona



butan-2-ona — semicarbazida — semicarbazona de la butan-2-ona

La hidracina anhidra es un combustible de cohetes común. En la mayoría de los casos, el oxígeno líquido actúa como el oxidante. El combustible y el oxidante se esparcen en la cámara de combustión, donde reaccionan para generar calor y presión, forzando la salida de los productos de reacción a través de la boquilla del cohete.

Estos derivados son útiles como materias primas para reacciones adicionales (vea la sección 19-19) y para la caracterización e identificación de compuestos con grupos carbonilo. Las oximas, semicarbazonas y fenilhidrazonas con frecuencia son compuestos sólidos con puntos de fusión particulares. Las tablas de estándares proporcionan los puntos de fusión de estos derivados para miles de cetonas y aldehídos diferentes.

Si un compuesto desconocido forma uno de estos derivados, el punto de fusión puede comparase con el de las tablas. Si las propiedades físicas del compuesto coinciden con las de un compuesto conocido y el punto de fusión de su oxima, semicarbazida o fenilhidrazona coinciden también, podemos tener la certeza de una identificación correcta.

PROBLEMA 18-26

La 2,4-dinitrofenilhidracina con frecuencia se usa para preparar derivados de cetonas y aldehídos debido a que los productos (2,4-dinitrofenilhidrazonas, llamados **derivados 2,4-DNF**) son aún más probables que las fenilhidrazonas que sean sólidos con puntos de fusión con intervalos cortos. Proponga un mecanismo para la reacción de acetona con 2,4-dinitrofenilhidracina en una disolución ácida moderada.

RESUMEN Condensaciones de aminas con cetonas y aldehídos



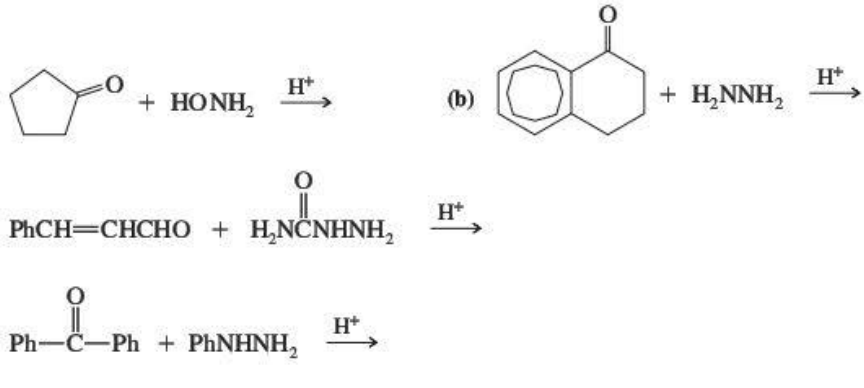
Z en Z—NH_2	*Reactivo*	*Producto*
—H	$H_2\ddot{N}$—H amoniaco	$C{=}\ddot{N}$—H una imina
—R	$H_2\ddot{N}$—R amina primaria	$C{=}\ddot{N}$—R una imina (base de Schiff)
—OH	$H_2\ddot{N}$—OH hidroxilamina	$C{=}\ddot{N}$—OH una oxima
—NH_2	$H_2\ddot{N}$—NH_2 hidracina	$C{=}\ddot{N}$—NH_2 una hidrazona
—NHPh	$H_2\ddot{N}$—NHPh fenilhidracina	$C{=}\ddot{N}$—NHPh una fenilhidrazona
—$NHCNH_2$ (O)	$H_2\ddot{N}$—NH—C(=O)—NH_2 semicarbazida	$C{=}\ddot{N}$—NH—C(=O)—NH_2 una semicarbazona

Consejo *para resolver problemas*

Por favor aprenda estos derivados comunes. Verá muchos ejemplos, sobre todo en el laboratorio.

PROBLEMA 18-27

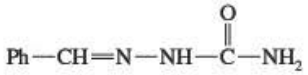
Prediga el producto de las siguientes reacciones.

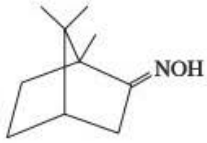


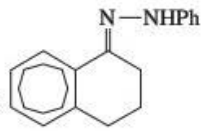
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

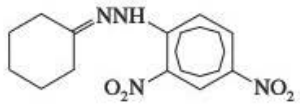
PROBLEMA 18-28

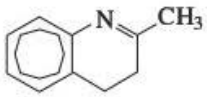
Muestre qué aminas y qué compuestos carbonílicos se combinan para formar los siguientes derivados.

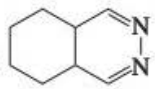
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

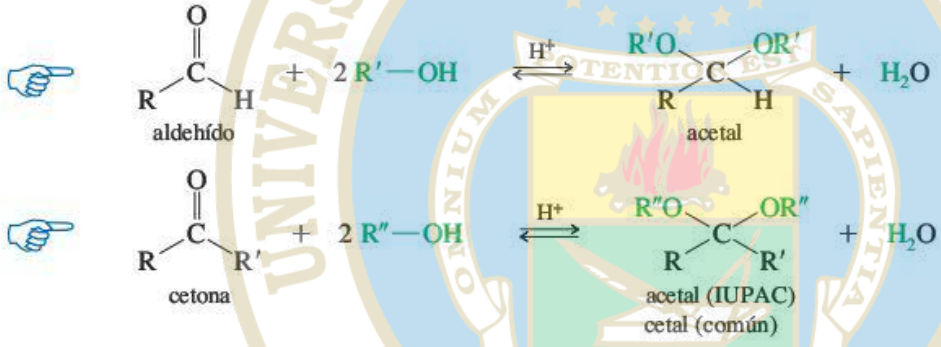
(e) 

(f) 

18-18 Formación de acetales

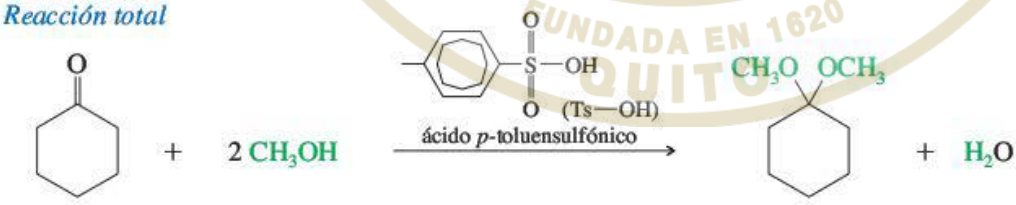
De igual manera como las cetonas y aldehídos reaccionan con el agua para formar hidratos, también reaccionan con alcoholes para formar **acetales**.[2] Los acetales son algunos de los compuestos orgánicos más comunes en el mundo. El azúcar de mesa, las telas de algodón y un barco de madera están compuestos de acetales. En el capítulo 23 estudiaremos estos acetales de carbohidratos comunes y sus polímeros.

En la formación de un acetal, dos moléculas de alcohol se adicionan al grupo carbonilo y se elimina una molécula de agua.



Aunque la hidratación es catalizada por ácido o base, la formación de acetales debe ser catalizada por ácido. Por ejemplo, considere la reacción de ciclohexanona con metanol, catalizada por el ácido *p*-toluensulfónico.

Reacción total



El mecanismo para esta reacción se muestra en el mecanismo clave 18-6. El primer paso es una adición al grupo carbonilo catalizada típicamente por un ácido. El catalizador ácido protona al grupo carbonilo y el alcohol (un nucleófilo débil) ataca al grupo carbonilo protonado (activado). La pérdida de un protón del intermediario con carga positiva forma un **hemiacetal**. El hemiacetal obtiene su nombre del prefijo griego *hemi-*, que significa "mitad". Habiendo adicionado una molécula del alcohol, el hemiacetal está a la mitad de convertirse en un acetal

[2] A los acetales formados a partir de las cetonas con frecuencia se les llama **cetales**, aunque este término ha sido eliminado de la nomenclatura IUPAC.

"completo". Al igual que los hidratos de cetonas y aldehídos, la mayoría de los hemiacetales son muy inestables para ser aislados y purificados.

La segunda mitad del mecanismo convierte al hemiacetal al acetal más estable. La protonación del grupo hidroxilo, seguida por la pérdida de agua, forma un carbocatión estabilizado por resonancia. El ataque al carbocatión por metanol, seguido de la pérdida de un protón, produce el acetal.

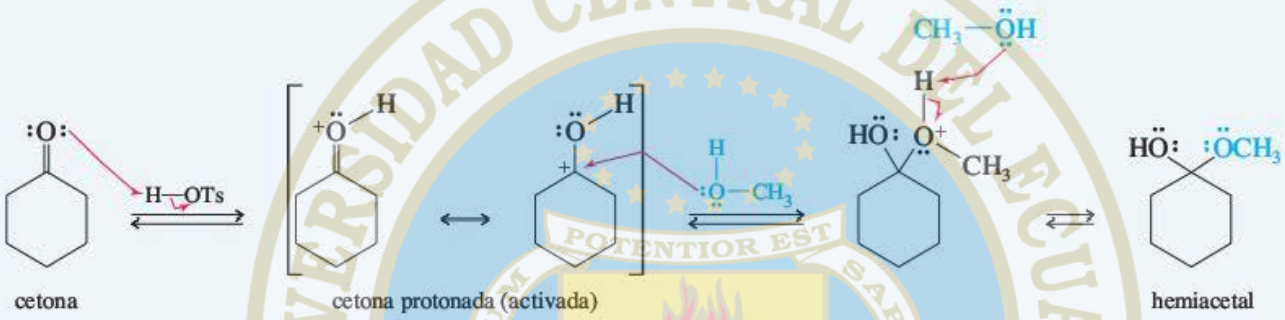
MECANISMO CLAVE 18-6 Formación de acetales

Como la formación de iminas, la formación de acetales es fácil de recordar si la dividimos en dos procesos sencillos:

1. La primera mitad es una adición catalizada por ácido del alcohol al grupo carbonilo.
2. La segunda mitad es una sustitución S_N1 del hemiacetal protonado.

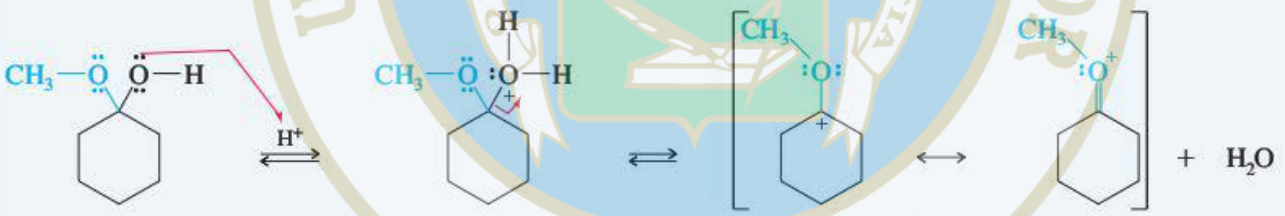
Primera mitad: Adición catalizada por ácido del alcohol al grupo carbonilo.

Paso 1: Protonación. ***Paso 2:*** Adición del alcohol. ***Paso 3:*** Desprotonación.

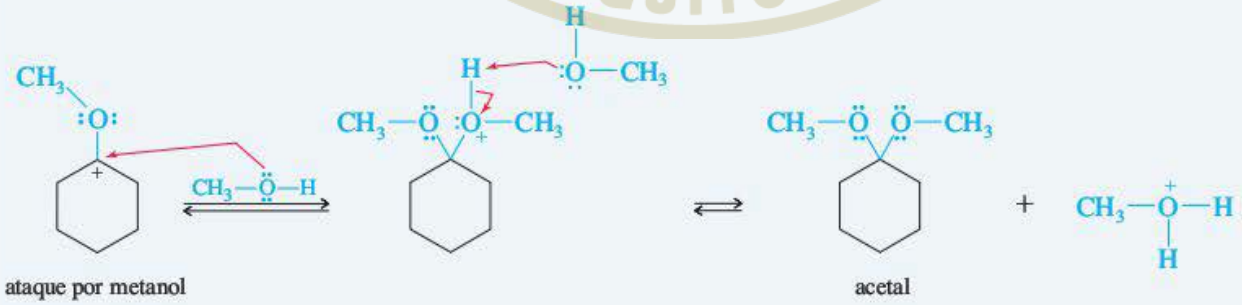


Segunda mitad: Sustitución S_N1 del hemiacetal protonado.

Paso 4: Protonación del grupo —OH. ***Paso 5:*** Pérdida de agua.



Paso 6: Segunda adición de alcohol. ***Paso 7:*** Desprotonación.

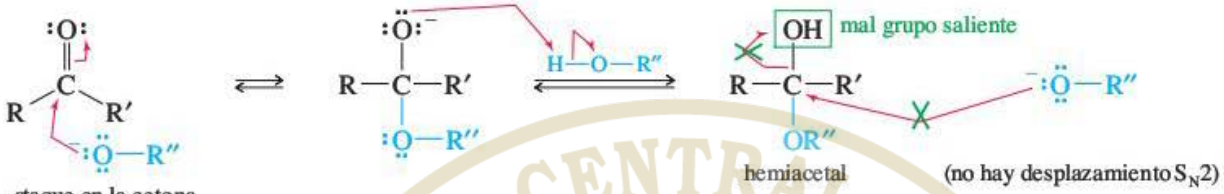


PROBLEMA 18-29

Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por ácido del benzaldehído con metanol para formar acetal dimetílico del benzaldehído.

Puesto que la hidratación es catalizada por ácido o base, podríamos preguntarnos por qué la formación de acetales es catalizada sólo por ácidos. En efecto, el primer paso (formación del hemiacetal) puede ser catalizada por base, involucrando el ataque por el ion alcóxido y la protonación del alcóxido. El segundo paso requiere el reemplazo del grupo —OH del hemiacetal por el grupo —OR″ del alcohol. El ion hidróxido es un mal grupo saliente para la reacción S_N2, por lo que el alcóxido no puede desplazar el grupo —OH. Sin embargo, este reemplazo ocurre en condiciones ácidas, debido a que la protonación del grupo —OH y la pérdida de agua producen un catión estabilizado por resonancia.

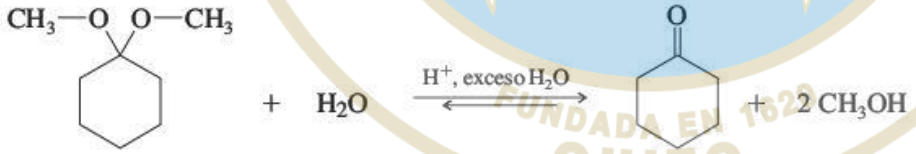
Intento de la formación de acetales catalizada por base



Equilibrio de formación de acetales La formación de acetales es reversible, por tanto la constante de equilibrio controla las proporciones de los reactivos y productos que se formarán. Para los aldehídos sencillos, las constantes de equilibrio favorecen los productos acetales. Por ejemplo, la reacción catalizada por ácido del acetaldehído con etanol produce un buen rendimiento del acetal.

Con los aldehídos impedidos y con la mayoría de las cetonas, las constantes de equilibrio favorecen los compuestos carbonílicos en lugar de los acetales. Para mejorar estas reacciones, usamos con frecuencia el alcohol como el disolvente para asegurar un gran exceso. El agua formada como un subproducto se elimina por destilación para forzar el equilibrio hacia la derecha (formación de productos).

En cambio, la mayoría de los acetales se hidrolizan sólo agitándolos con ácido diluido en agua. El gran exceso de agua conduce el equilibrio hacia la formación de la cetona o aldehído. El mecanismo es simplemente el inverso de la formación de acetales. Por ejemplo, el acetal dimetílico de la ciclohexanona se hidroliza de manera cuantitativa a ciclohexanona mediante un breve tratamiento con ácido diluido acuoso.



Consejo *para resolver problemas*

La formación de acetales es uno de los mecanismos importantes en este capítulo. Recordémoslo como un proceso en dos partes que consiste de estos dos mecanismos sencillos:

1. Adición nucleofílica catalizada por ácido al grupo carbonilo.
2. S_N1 por protonación y pérdida del grupo OH (como agua), y posterior ataque por el alcohol.

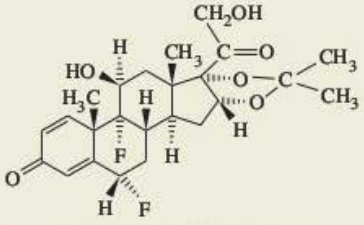
PROBLEMA 18-30

Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del acetal dimetílico de la ciclohexanona.

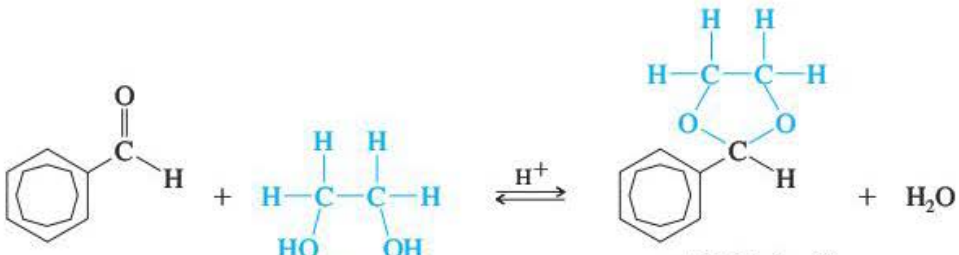
Acetales cíclicos La formación de un acetal usando un diol en lugar de un alcohol produce un acetal cíclico. Los acetales cíclicos tienen constantes de equilibrio que los favorecen, debido a que existe una pérdida de entropía más pequeña cuando condensamos dos moléculas (una cetona y un diol) que cuando condensamos tres moléculas (una cetona y dos moléculas de un alcohol). El etilenglicol se usa con frecuencia para preparar acetales cíclicos; estos acetales se llaman **acetales de etileno** (o **cetales de etileno**). El ditiano (sección 18-8) y sus derivados alquilados son ejemplos de tioacetales cíclicos (acetales con azufre).

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST FUNDADA EN 1620 QUITO

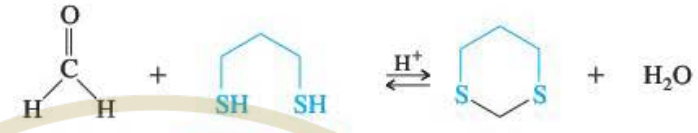
El acetonido de fluocinolona es un acetal de esteroide usado para el tratamiento de las condiciones de la piel como eccema y psoriasis. El grupo acetal disminuye la solubilidad en agua de los esteroides precursores, mejorando así su potencia y permitiendo una duración de acción prolongada.



acetonido de fluocinolona

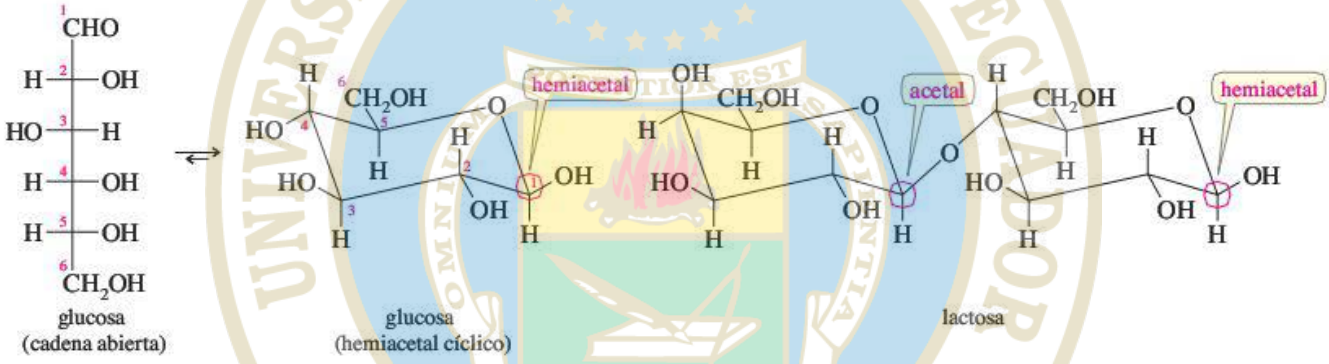


benzaldehído + etilenglicol $\overset{H^+}{\rightleftharpoons}$ acetal etilénico del benzaldehído + H_2O



formaldehído + propano-1,3-ditiol $\overset{H^+}{\rightleftharpoons}$ ditiano + H_2O

Carbohidratos Los azúcares y otros carbohidratos existen de manera más común como acetales y hemiacetales cíclicos. Por ejemplo, la glucosa es un azúcar con seis carbonos que es más estable como un hemiacetal. La lactosa es un disacárido (compuesto de dos unidades de azúcar) que puede tener un acetal y un hemiacetal. En el capítulo 23 explicaremos las estructuras de los carbohidratos con más detalle.



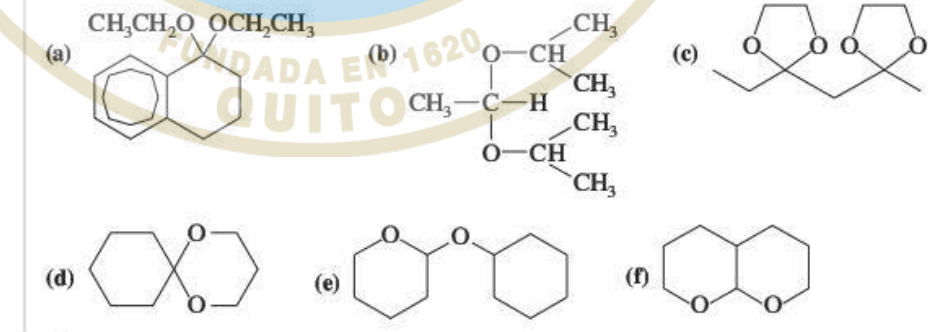
glucosa (cadena abierta) $\rightleftharpoons$ glucosa (hemiacetal cíclico) — lactosa

Consejo *para resolver problemas*

La formación de un acetal (o hemiacetal) no altera el estado de oxidación del átomo de carbono del grupo carbonilo. En un acetal o hemiacetal, el átomo de carbono del grupo carbonilo es el que tiene *dos* enlaces al oxígeno.

PROBLEMA 18-31

Muestre qué alcoholes y compuestos carbonílicos forman los siguientes derivados.



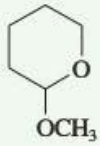
ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

Aquí aplicamos los principios generales para proponer los mecanismos de reacción en la hidrólisis de un acetal. Estos principios se introdujeron en los capítulos 7 y 11, y se resumen en el apéndice 4. Recuerde que debe dibujar todos los enlaces y sustituyentes de cada átomo de carbono involucrado en

un mecanismo. Muestre cada paso por separado, usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los pares de electrones (del nucleófilo al electrófilo).

Nuestro problema es proponer un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del siguiente acetal:



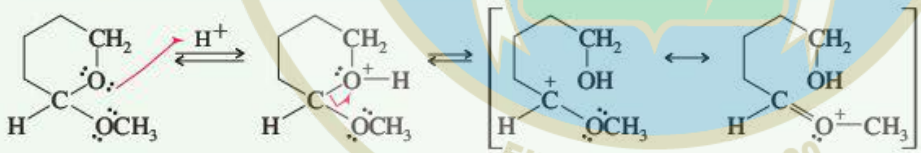
Se plantea que el tipo de mecanismo sea catalizado por ácido. Por tanto, suponemos que están involucrados electrófilos fuertes e intermediarios catiónicos (posiblemente carbocationes), pero no nucleófilos ni bases fuertes y con certeza ni carbaniones ni radicales libres.

1. **Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos, y decida cuáles átomos de carbono en los productos son derivados probables de cuáles átomos de carbono en los reactivos.**
   Primero debe decidir qué productos se forman por la hidrólisis del acetal. En el tratamiento de los acetales y hemiacetales, cualquier átomo de carbono con *dos* enlaces al oxígeno se deriva de un grupo carbonilo.

   Dibuje una ecuación mostrando todos los átomos involucrados. Muestre en la ecuación que el agua debe adicionarse de alguna manera (probablemente por un ataque nucleofílico) y el anillo debe ser roto o abierto.

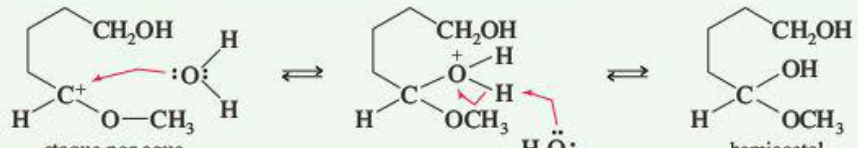


2. **Considere si cualquiera de los reactivos es un electrófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no, considere cómo uno de los reactivos podría convertirse a un electrófilo fuerte por protonación de un sitio básico de Lewis (o formar un complejo con un ácido de Lewis).**
   Es posible que el reactivo no reaccione con agua hasta que sea activado, de manera más probable mediante protonación. Éste puede protonarse en cualquier átomo de oxígeno. Elegiremos de manera arbitraria al oxígeno del anillo para la protonación. El compuesto protonado está bien situado por la ruptura del anillo para formar un catión estabilizado (y fuertemente electrofílico).



protonación ruptura catión estabilizado por resonancia

3. **Considere cómo un sitio nucleofílico en otro reactivo puede atacar al electrófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación del enlace.**
   El ataque por agua en el catión produce un hemiacetal protonado.



ataque por agua desprotonación hemiacetal

Consejo *para resolver problemas*

Para perder un grupo —OH o —OR en condiciones ácidas, considere la protonación del grupo y la pérdida de una molécula neutra para producir un carbocatión.

4. **Considere cómo el producto del ataque nucleofílico podría convertirse al producto final (si éste tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivado para formar otro enlace necesario en el producto.**
   Al igual que un grupo —OH puede perderse por protonación y por la pérdida de agua, el grupo —OCH_3 puede perderse protonándolo y perdiendo metanol. Resulta una versión protonada de los productos.

(*Continúa*)



5. Dibuje todos los pasos del mecanismo, usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

El mecanismo completo está dado combinando las ecuaciones anteriores. Podría escribir el mecanismo para revisar los pasos involucrados.

Como práctica adicional en la propuesta del mecanismo de reacción, resuelva los problemas 18-32 y 18-33 para completar los cinco pasos presentados en esta sección.

PROBLEMA 18-32

En el mecanismo para la hidrólisis de acetales mostrado, primero fue protonado el átomo de oxígeno del anillo, el anillo fue abierto y después se perdió el grupo metoxilo. El mecanismo podría también escribirse para mostrar primero la protonación del oxígeno del metoxilo y la pérdida de metanol, seguidas por la ruptura del anillo. Dibuje este mecanismo alterno.

PROBLEMA 18-33

(a) Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por ácido de la ciclohexanona con etilenglicol para formar el acetal etilénico de la ciclohexanona.
(b) Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del acetal etilénico de la ciclohexanona.
(c) Compare los mecanismos que dibujó en los incisos (a) y (b). ¿Qué tan similares son estos mecanismos, comparándolos en el orden inverso?
(d) Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del acetal obtenido en el problema 18-31(f).

Consejo *para resolver problemas*

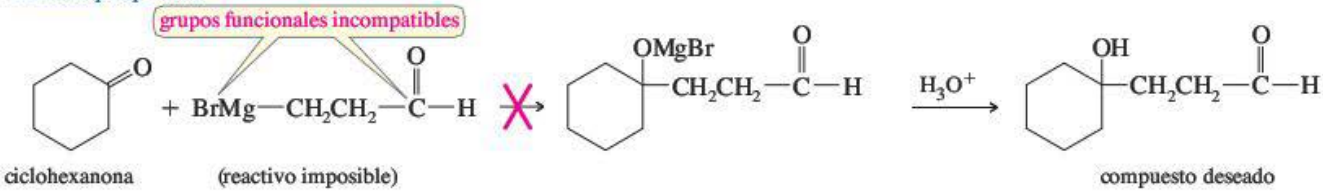
El mecanismo de una reacción inversa es normalmente el inverso del mecanismo de la reacción directa, siempre y cuando ocurran en condiciones similares. Si conoce el mecanismo para la formación de un acetal, puede escribir el mecanismo para esta hidrólisis, usando el mismo intermediario en orden inverso.

18-19 Uso de acetales como grupos protectores

Los acetales se hidrolizan en condiciones ácidas, pero son estables en bases y nucleófilos fuertes. Los acetales se preparan con facilidad a partir de las cetonas y aldehídos correspondientes, y con facilidad convertidos de manera inversa a los compuestos carbonílicos precursores. Esta interconversión sencilla hace a los acetales atractivos como **grupos protectores** para evitar que las cetonas y aldehídos reaccionen con bases y nucleófilos fuertes.

Como un ejemplo, considere la siguiente síntesis propuesta. El reactivo de Grignard necesario podría no formarse debido a que el grupo carbonilo del aldehído reaccionaría con su propio grupo organometálico nucleofílico.

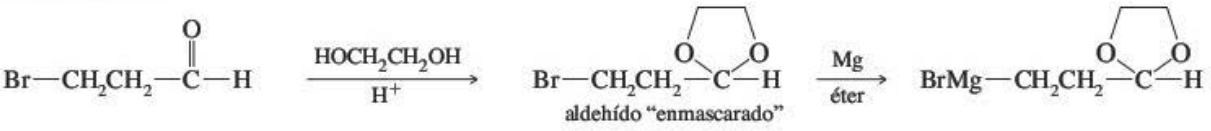
Síntesis propuesta

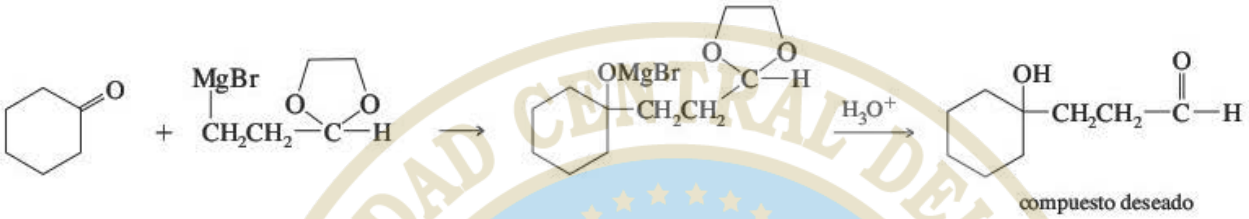


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1620 QUITO

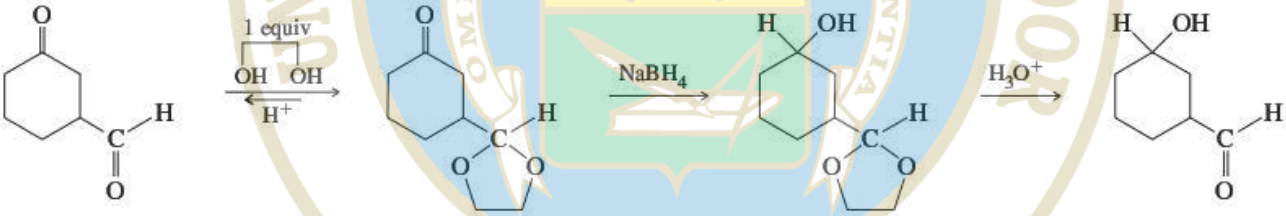
Sin embargo, si el aldehído se protege como un acetal, es no reactivo hacia un reactivo de Grignard. El aldehído "enmascarado" se convierte al reactivo de Grignard, al cual se le permite reaccionar con ciclohexanona. El ácido diluido acuoso protona el alcóxido para formar el alcohol e hidroliza el acetal para formar el aldehído desprotegido.

Síntesis actual



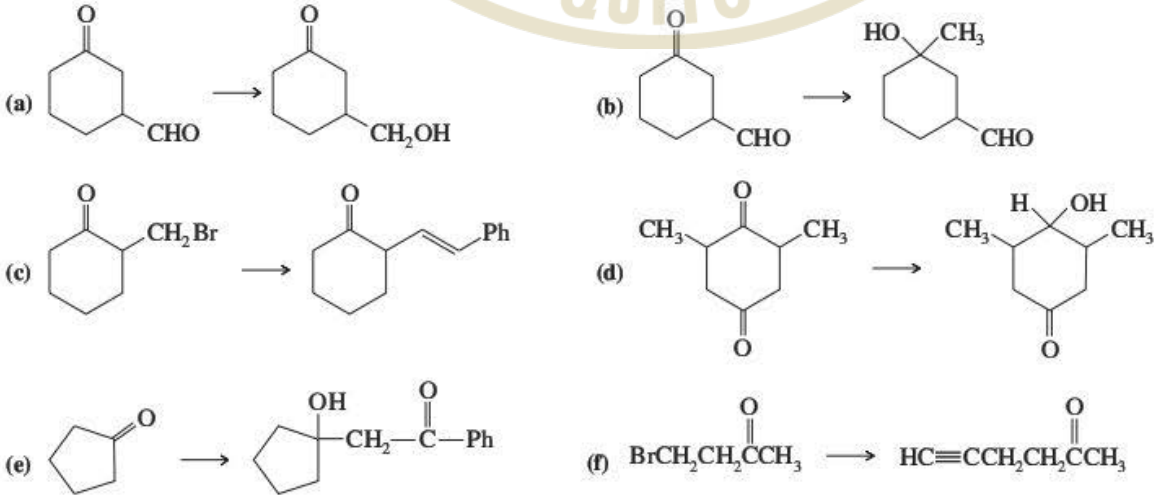


Formación selectiva de acetales Debido a que los aldehídos forman acetales con más rapidez que las cetonas, podemos proteger un aldehído de manera selectiva en la presencia de una cetona. Esta protección selectiva deja la cetona disponible para modificarla en condiciones neutras o básicas sin perturbar al grupo aldehído más reactivo. El ejemplo siguiente muestra la reducción de una cetona en la presencia de un aldehído más reactivo.



PROBLEMA 18-34

Muestre cómo podría llevar a cabo las siguientes síntesis. Si lo considera necesario, puede usar reactivos adicionales.

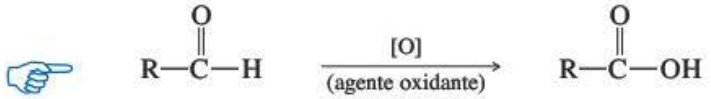


18-20 Oxidación de aldehídos

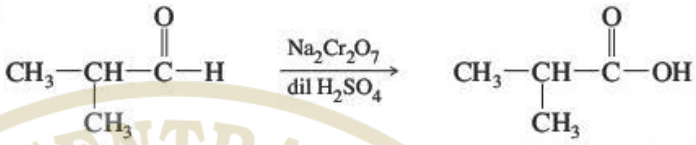
A diferencia de las cetonas, los aldehídos se oxidan con facilidad en ácidos carboxílicos mediante oxidantes comunes como el ácido crómico, permanganato y peróxidos. Los aldehídos se oxidan tan fácilmente que el aire debe eliminarse de sus contenedores para evitar la oxidación lenta por el oxígeno atmosférico. Debido a que los aldehídos se oxidan con tanta facilidad, los reactivos moderados como el Ag_2O pueden oxidarlos de manera selectiva en la presencia de otros grupos funcionales susceptibles a la oxidación.



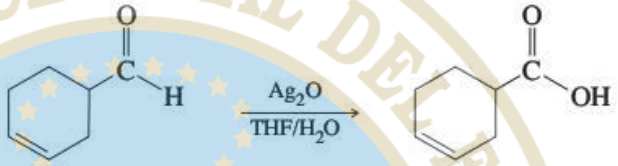
Una prueba de Tollens por lo general se realiza a pequeña escala pero puede crearse un espejo de plata en un objeto grande.



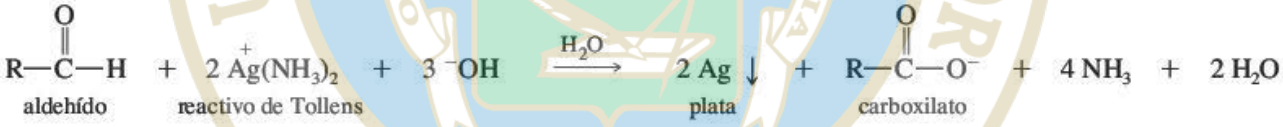
Ejemplos



isobutiraldehído — ácido isobutírico (90%)



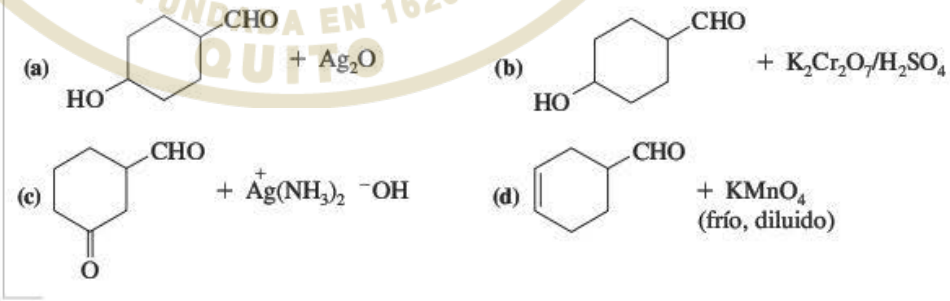
El ion plata, Ag^+, oxida los aldehídos de manera selectiva en una prueba del grupo funcional conveniente para aldehídos. La **prueba de Tollens** involucra la adición de una disolución del complejo de plata-amoniaco (el **reactivo de Tollens**) al compuesto desconocido. Si un aldehído está presente, su oxidación reduce el ion plata a plata metálica en la forma de una suspensión negra o un espejo de plata depositado en el interior del contenedor. Los hidrocarburos sencillos, éteres, cetonas y hasta los alcoholes no reaccionan con el reactivo de Tollens.



aldehído — reactivo de Tollens — plata — carboxilato

PROBLEMA 18-35

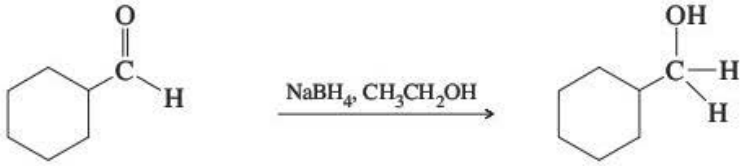
Prediga los productos principales de las siguientes reacciones.



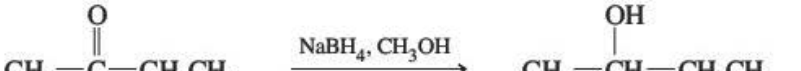
18-21 Reducciones de cetonas y aldehídos

18-21A Reducciones por hidruros (repaso)

Las cetonas y aldehídos se reducen más comúnmente por borohidruro de sodio (vea las secciones 10-11 y 18-12). El borohidruro de sodio ($NaBH_4$) reduce a las cetonas en alcoholes secundarios y a los aldehídos en alcoholes primarios. El hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$) también lleva a cabo estas reducciones, pero es un agente reductor más poderoso y es mucho más difícil trabajar con él. Se prefiere el borohidruro de sodio para reducciones sencillas de cetonas y aldehídos.



ciclohexanocarbaldehído — ciclohexilmetanol (95%)

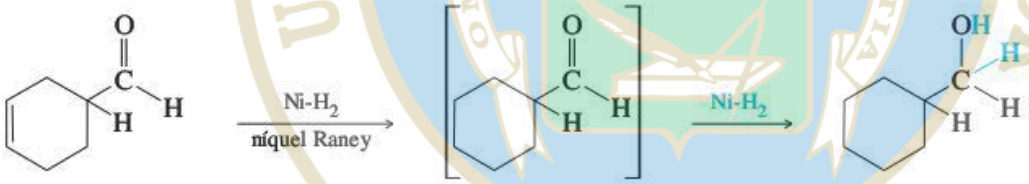


butan-2-ona — (±) 2-butan-2-ol (100%)

18-21B Hidrogenación catalítica

Al igual que los enlaces dobles de los alquenos, los enlaces dobles de los grupos cabonilos pueden reducirse por hidrogenación catalítica. Sin embargo, la hidrogenación catalítica es más lenta con los grupos carbonilos que con los enlaces dobles olefínicos. Antes de que el borohidruro de sodio estuviera disponible, a menudo se usó la hidrogenación catalítica para reducir aldehídos y cetonas, pero cualquiera de los enlaces dobles olefínicos también eran reducidos. En el laboratorio, preferimos el borohidruro de sodio que la reducción catalítica debido a que reduce las cetonas y aldehídos sin afectar a las olefinas, y no se requiere equipo especial para manejo de gases. Sin embargo, la hidrogenación catalítica se usa mucho en la industria, debido a que el H_2 es mucho más económico que el $NaBH_4$, y el equipo de presión está más disponible.

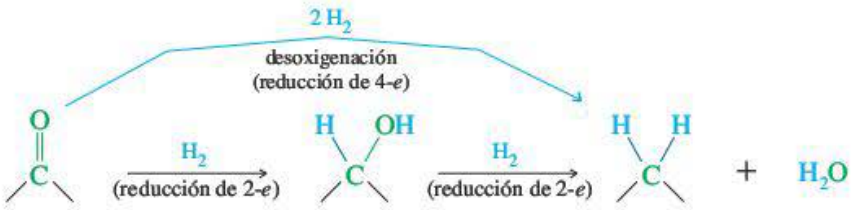
El catalizador más común para la hidrogenación catalítica de las cetonas y aldehídos es el **níquel Raney**. El níquel Raney es una forma de níquel finamente dividido que tiene adsorbido hidrógeno y es preparado por el tratamiento de una aleación de níquel-aluminio con una disolución concentrada de hidróxido de sodio. El aluminio en la aleación reacciona para formar hidrógeno, dejando un polvo de níquel finamente dividido saturado con hidrógeno. Los catalizadores de Pt y Rh también se usan para la hidrogenación de cetonas y aldehídos.



(90%)

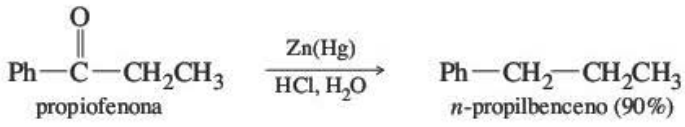
18-21C Desoxigenación de cetonas y aldehídos

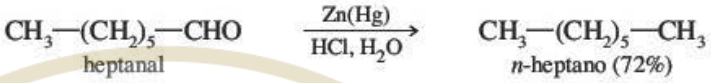
Una **desoxigenación** reemplaza al átomo de oxígeno del grupo carbonilo de una cetona o aldehído con dos átomos de hidrógeno, reduciendo al grupo carbonilo a un grupo metileno pasando por la etapa del alcohol. Formalmente, una desoxigenación es una reducción de cuatro electrones, mostrada en las ecuaciones siguientes. Estas ecuaciones usan H_2 para simbolizar los agentes reductores reales, de acuerdo con el principio general de que una molécula de H_2 corresponde a una reducción de dos electrones. Formalmente, la desoxigenación requiere de dos moléculas de H_2, que corresponden a la reducción de cuatro electrones.

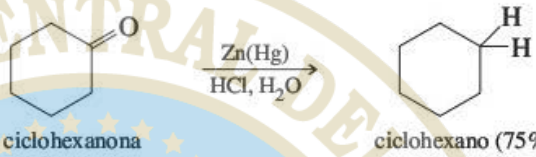


En el uso real, el H_2 no es un buen reactivo para emplearlo en la desoxigenación de cetonas y aldehídos. La desoxigenación puede llevarse a cabo ya sea mediante la reducción de Clemmensen (en condiciones ácidas) o la reducción de Wolff-Kishner (en condiciones básicas).

Reducción de Clemmensen (repaso) La **reducción de Clemmensen** por lo regular convierte los acilbencenos (de la acilación de Friedel-Crafts, sección 17-11B) a alquilbencenos, pero también funciona con otras cetonas y aldehídos que no son sensibles al ácido. Los compuestos carbonílicos se calientan con un exceso de amalgama de zinc (zinc tratado con mercurio) y ácido clorhídrico. La reducción real ocurre mediante un mecanismo complejo sobre la superficie del zinc.



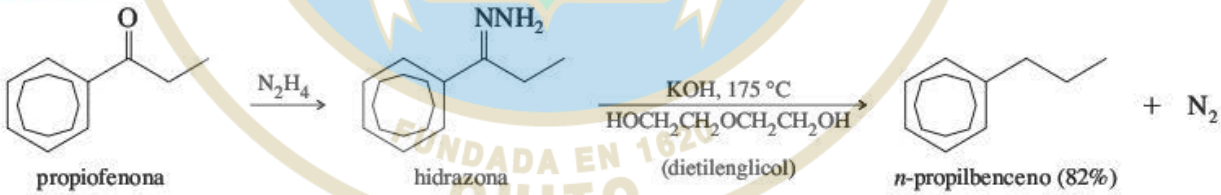


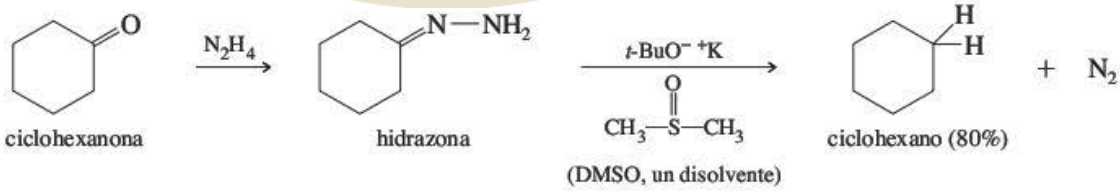


Reducción de Wolff-Kishner Los compuestos que no pueden resistir el tratamiento con ácido caliente pueden desoxigenarse usando la **reducción de Wolff-Kishner**. Las cetonas o aldehídos son convertidos a su hidrazona, la cual se calienta con una base fuerte como el KOH o el *ter*-butóxido de potasio. Se usa el etilenglicol, dietilenglicol u otro disolvente con punto de ebullición alto para facilitar la temperatura alta (140-200 °C) que se necesita en el segundo paso.



Ejemplos



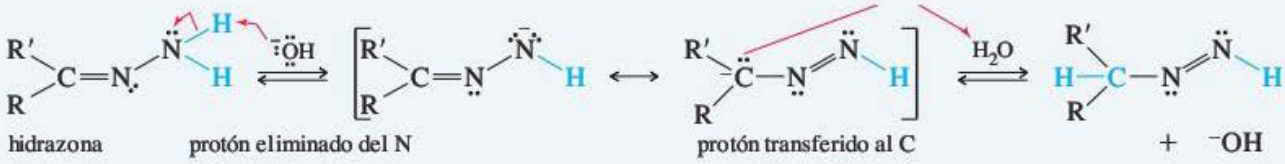


El mecanismo para la formación de la hidrazona es el mismo que el mecanismo para la formación de iminas (mecanismo clave 18-5 en la sección 18-16). El paso de reducción real involucra la transferencia de dos protones tautoméricos del nitrógeno al carbono (mecanismo 18-7). En esta disolución fuertemente básica esperamos que ocurra una transferencia del protón del N al C por la pérdida de un protón del nitrógeno, seguida por la reprotonación en el carbono. Una segunda desprotonación produce el intermediario por la pérdida del nitrógeno (N_2) para formar un carbanión. Este carbanión es reprotonado con rapidez para formar el producto.

MECANISMO 18-7 Reducción de Wolff–Kishner

Formación de la hidrazona: Vea el mecanismo clave 18-5.

Paso 1: Transferencia de protón del N al C (condiciones básicas: eliminación, después reemplazo).



Otra desprotonación permite la pérdida de N_2:

Paso 2: Eliminación del segundo protón del N. ***Paso 3:*** Pérdida del N_2. ***Paso 4:*** Protonación.

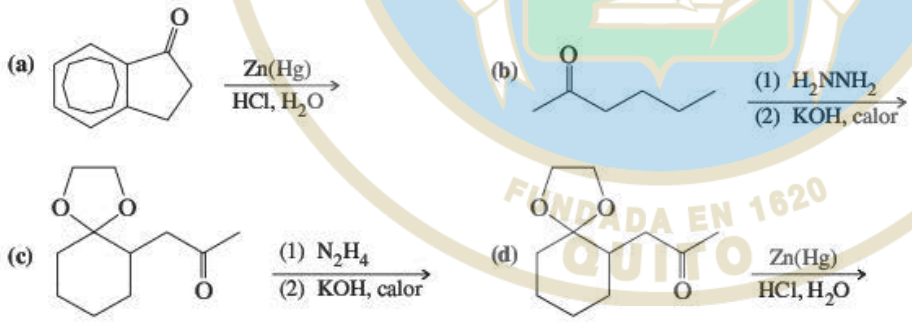


PROBLEMA 18-36

Proponga un mecanismo para ambos pasos de la reducción de Wolff-Kishner de la ciclohexanona: la formación de la hidrazona, después de la reducción catalizada por base con liberación de gas nitrógeno.

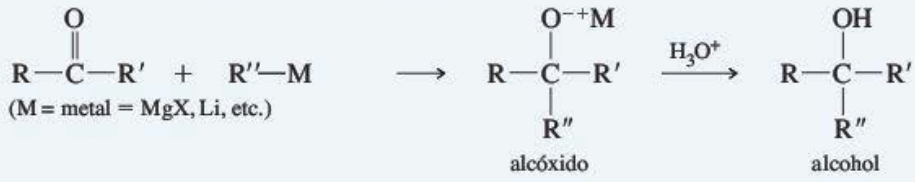
PROBLEMA 18-37

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones:



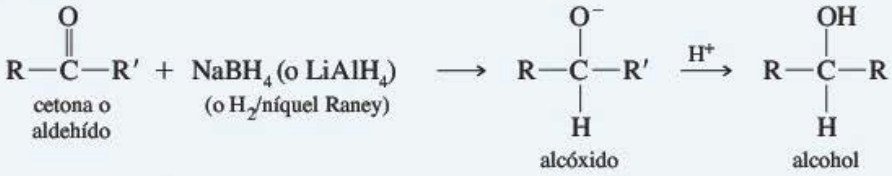
RESUMEN Reacciones de cetonas y aldehídos

1. *Adición de reactivos organometálicos* (secciones 9-7B y 10-9)



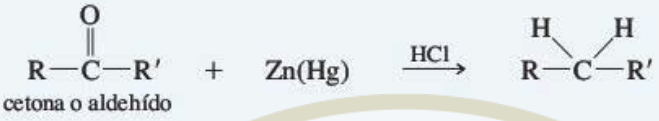
(*Continúa*)

2. *Reducción* (secciones 10-12 y 18-21)

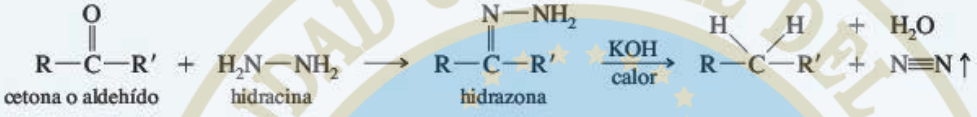


Reacciones de desoxigenación

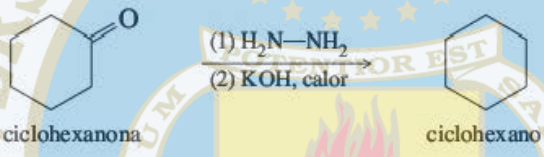
a. *Reducción de Clemmensen* (secciones 17-11B y 18-21C)



b. *Reducción de Wolff-Kishner* (secciones 18-21C)



Ejemplo



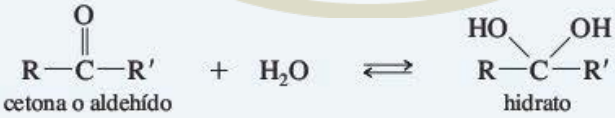
3. *Reacción de Wittig* (sección 18-13)



Ejemplo



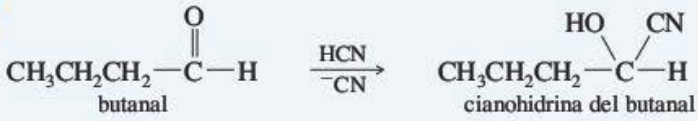
4. *Hidratación* (sección 18-14)



5. *Formación de cianohidrinas* (sección 18-15)

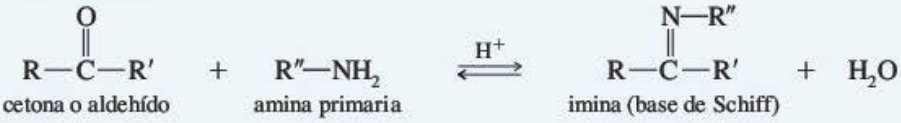


Ejemplo

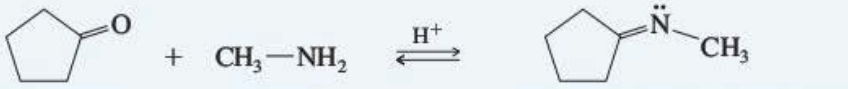


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

6. *Formación de iminas* (sección 18-16)

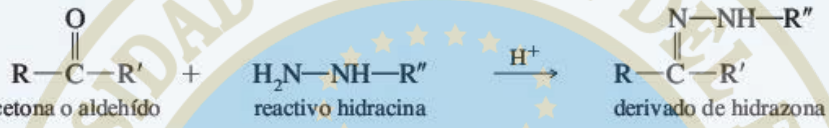


Ejemplo



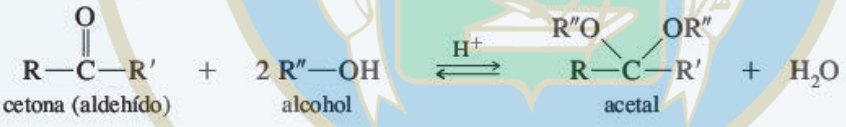
7. *Formación de oximas e hidrazonas* (sección 18-17)



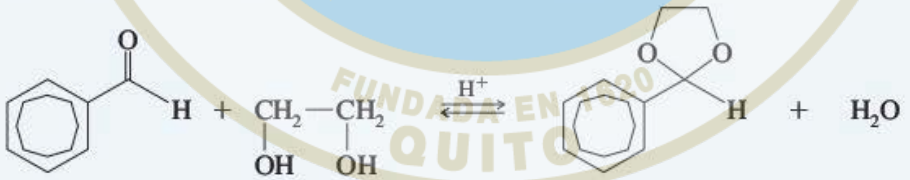


R″ =	*Nombre del reactivo*	*Nombre del derivado*
—H	hidracina	hidrazona
—Ph	fenilhidracina	fenilhidrazona
—C(=O)—NH2	semicarbazida	semicarbazona

8. *Formación de acetales* (sección 18-18)



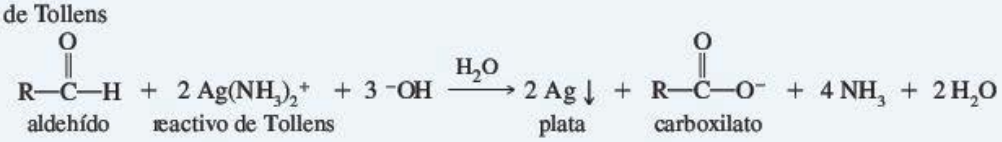
Ejemplo



9. *Oxidación de aldehídos* (sección 18-20)



Prueba de Tollens

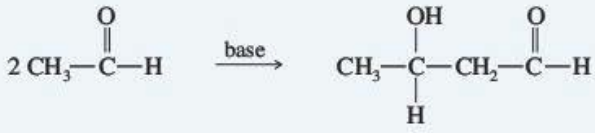


(*Continúa*)

10. *Reacciones de cetonas y aldehídos en sus posiciones*
En el capítulo 22 explicamos este grupo grande de reacciones.

Ejemplo

Condensación aldólica

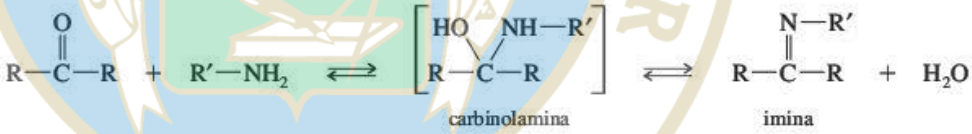


18 Glosario

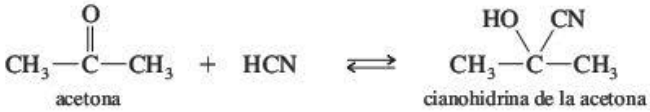
acetal Derivado de un aldehído o cetona que tiene dos grupos alcoxi en lugar del grupo carbonilo. Al acetal de una cetona se le llama en ocasiones **cetal**. (p. 847)



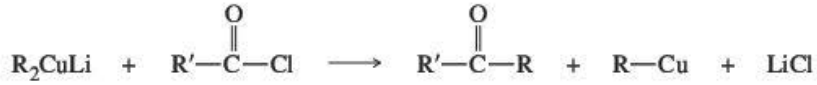
acetal etilénico (cetal etilénico): acetal cíclico que utiliza etilenglicol como alcohol. (p. 849)
adición nucleofílica Adición de un reactivo a un enlace múltiple por el ataque de un nucleófilo al electrófilo del enlace múltiple. Como se utiliza en este capítulo, la adición nucleofílica es la adición de un nucleófilo a un C═O protonado. (p. 831)
aldehído Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado a un grupo alquilo (o arilo) y a un átomo de hidrógeno. (p. 807)
carbinolamina Intermediario en la formación de una imina, que tiene una amina y un grupo hidroxilo enlazados al mismo átomo de carbono. (p. 842)



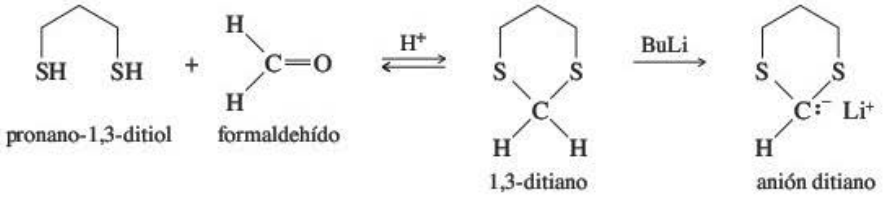
cetal Nombre común para el acetal de una cetona. El término *cetal* ha sido eliminado de la nomenclatura de la IUPAC. (p. 847)
cetona Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado a dos grupos alquilo o arilo. (p. 807)
cianohidrina Compuesto con un grupo hidroxilo y un grupo ciano en el mismo átomo de carbono. Las cianohidrinas por lo general se forman por la reacción de una cetona o un aldehído con HCN. (p.840)



condensación Reacción que une dos o más moléculas, con frecuencia con la pérdida de una molécula más pequeña como el agua o un alcohol. (p. 842)
desoxigenación Reducción de cuatro electrones que reemplaza el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de una cetona o un aldehído con dos átomos de hidrógeno. La reducción de Clemmensen y la reducción de Wolff-Kishner son los dos métodos de desoxigenación más comunes. (p. 855)
dialquilcuprato de litio (reactivo de Gilman) Reactivo organometálico que se acopla con haluros de alquilo y haluros de acilo (cloruros de ácidos). (p. 827)

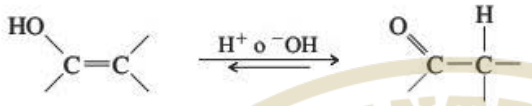


ditiano (1,3-ditiano) Tioacetal del formaldehído que es lo suficientemente ácido para desprotonarse por medio de bases excepcionalmente fuertes. Vea la sección 18-8. (p. 824)



pronano-1,3-ditiol formaldehído 1,3-ditiano anión ditiano

enol Alcohol vinílico. Enoles sencillos que por lo general se tautomerizan a sus formas ceto. (p.822)



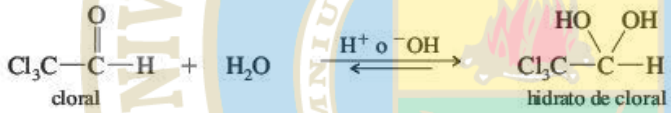
enol ceto

grupo carbonilo El grupo funcional C═O. (p.807)

grupo protector Grupo utilizado para evitar que un grupo funcional sensible reaccione mientras otra parte de la molécula está siendo modificada. El grupo protector es eliminado posteriormente. Por ejemplo, un acetal puede proteger a una cetona o a un aldehído de reaccionar en condiciones básicas o neutras. Un ácido diluido elimina el acetal. (p. 852)

hemiacetal Derivado de un aldehído o una cetona similar a un acetal, pero con sólo un grupo alcoxi y un grupo hidroxilo en el anterior átomo de carbono del grupo carbonilo. (p. 847)

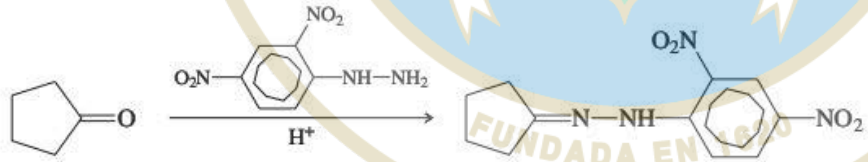
hidrato (de un aldehído o una cetona) Diol geminal formado por la adición de agua a través del enlace doble del grupo carbonilo. (p. 838)



cloral hidrato de cloral

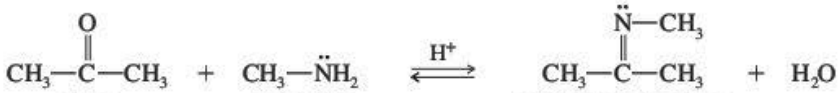
hidrazona Compuesto que contiene el grupo C═N—NH_2, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con hidracina. (p. 845)

derivado de 2,4-DNF Hidrazona formado utilizando 2,4-dinitrofenilhidracina. (p. 846)



ciclopentanona derivado 2,4-DNF de la ciclopentanona

imina Compuesto con un enlace doble carbono-nitrógeno, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con una amina primaria. A una imina sustituida con frecuencia se le llama **base de Schiff**. (p. 842)



acetona metilamina metilimina de la acetona

níquel Raney Forma del níquel finamente dividido que tiene adsorbido hidrógeno y es formado por el tratamiento de una aleación de níquel-aluminio con hidróxido de sodio concentrado. El aluminio en la aleación reacciona para formar hidrógeno, dejando un polvo de níquel finamente dividido saturado con hidrógeno. (p. 855)

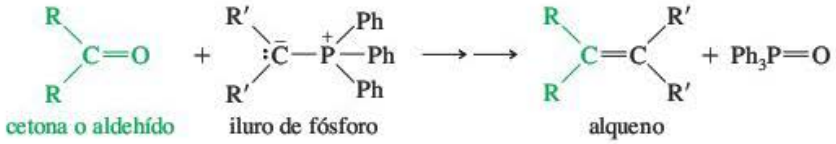
nitrilo Compuesto que contiene el grupo ciano, C≡N. (p. 841)

oxima Compuesto que contiene el grupo C═N—OH, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con una hidroxilamina. (p. 845)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SCIENTIAE SAPIENTIAE
FUNDADA EN 1826
QUITO

prueba de Tollens Prueba para aldehídos. El **reactivo de Tollens** es un complejo de plata-amoniaco $[Ag(NH_3)_2{}^+ {}^-OH]$. El reactivo de Tollens oxida un aldehído a una sal de carboxilato y deposita un espejo de plata en el interior de un contenedor de vidrio. (p. 854)

reacción de Wittig Reacción de un aldehído o una cetona con un iluro de fósforo para formar un alqueno. Una de las síntesis de alquenos más versátiles. (p. 834)



iluro: molécula neutra que contiene un átomo de carbono con una carga negativa enlazado a un heteroátomo con una carga positiva. Un iluro de fósforo es la especie nucleofílica en la reacción de Wittig. (p. 835)

reducción de Clemmensen Desoxigenación de una cetona o un aldehído por medio de un tratamiento con una amalgama de zinc y HCl diluido. (p. 856)

reducción de Wolff-Kishner Desoxigenación de una cetona o un aldehído por la conversión a la hidrazona, seguida por un tratamiento con una base fuerte. (p. 856)

reordenamiento de McLafferty En la espectrometría de masas, la pérdida de un fragmento alqueno por un reordenamiento cíclico de un compuesto carbonílico que tiene hidrógenos γ. (p. 817)

semicarbazona Compuesto que contiene el grupo $C{=}N{-}NH{-}CONH_2$, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con semicarbazida. (p. 845)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 18

1. Nombrar las cetonas y los aldehídos, y dibujar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Interpretar los espectros IR, de RMN, UV y de masas de las cetonas y los aldehídos, y utilizar la información espectral para determinar las estructuras.
3. Escribir las ecuaciones para las síntesis de cetonas y aldehídos a partir de alcoholes, alquenos, alquinos, ácidos carboxílicos, nitrilos, cloruros de ácidos, ditianos y compuestos aromáticos.
4. Proponer síntesis efectivas de un paso y multipasos de cetonas y aldehídos.
5. Predecir los productos de las reacciones de cetonas y aldehídos con los siguientes tipos de compuestos, y dar los mecanismos dónde sea apropiado.
   (a) agentes reductores de hidruro; reactivos de Clemmensen y de Wolff-Kishner
   (b) reactivos de Grignard y organolitio
   (c) iluros de fósforo
   (d) agua
   (e) cianuro de hidrógeno
   (f) amoniaco y aminas primarias
   (g) hidroxilamina y derivados de hidracina
   (h) alcoholes
   (i) agentes oxidantes
6. Utilizar su conocimiento de los mecanismos de las reacciones de cetonas y aldehídos para proponer mecanismos y productos de reacciones similares que nunca ha visto hasta ahora.
7. Mostrar cómo convertir las cetonas y los aldehídos a otros grupos funcionales.
8. Utilizar el análisis retrosintético para proponer síntesis multipasos efectivas utilizando cetonas y aldehídos como intermediarios y protegiendo el grupo carbonilo si es necesario.

Problemas de estudio

18-38 Defina cada término y dé un ejemplo.

(a) cetona	**(b)** aldehído	**(c)** forma enólica	**(d)** cianohidrina
(e) imina	**(f)** hidrato	**(g)** carbinolamina	**(h)** oxima
(i) fenilhidrazona	**(j)** derivado de 2,4-DNF	**(k)** semicarbazona	**(l)** acetal
(m) reacción de Wittig, iluro	**(n)** acetal etilénico	**(o)** hemiacetal	**(p)** prueba de Tollens
(q) reducción de Wolff-Kishner	**(r)** reducción de Clemmensen	**(s)** ketal	**(t)** ditiano

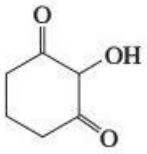
18-39 Nombre las cetonas y aldehídos siguientes. Cuando sea posible, dé un nombre común y un nombre IUPAC.

(a) $CH_3CO(CH_2)_4CH_3$ **(b)** $CH_3(CH_2)_2CO(CH_2)_2CH_3$ **(c)** $CH_3(CH_2)_5CHO$

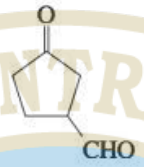
(d) PhCOPh **(e)** $CH_3CH_2CH_2CHO$ **(f)** CH_3COCH_3

(g) $CH_3CH_2CHBrCH_2CH(CH_3)CHO$ **(h)** $Ph-CH=CH-CHO$ **(i)** $CH_3CH=CH-CH=CH-CHO$

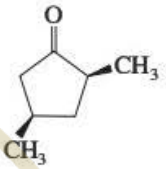
(j)



(k)



(l)



18-40 Clasifique los siguientes compuestos carbonílicos en orden creciente de la constante de equilibrio para la hidratación:

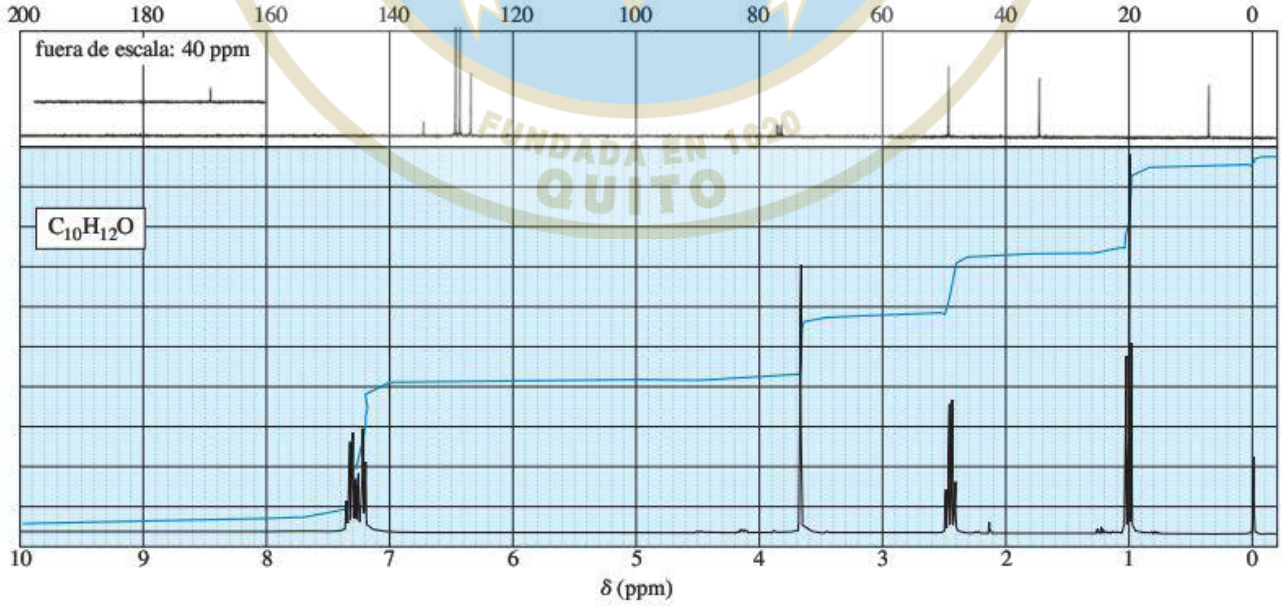
CH_3COCH_2Cl $ClCH_2CHO$ CH_2O CH_3COCH_3 CH_3CHO

18-41 Represente el espectro de RMN de protón esperado del 3,3-dimetilbutanal.

18-42 Prediga los valores de $\lambda_{máx}$ para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ en el espectro UV de la 3-metilciclohex-2-enona.

18-43 Un compuesto de fórmula $C_6H_{10}O_2$ sólo muestra dos absorciones en la RMN de protón: un singulete en 2.67 ppm y en 2.15 ppm. Estas absorciones tienen áreas en la relación 2:3. El espectro IR muestra una absorción intensa en 1708 cm^{-1}. Proponga una estructura para este compuesto.

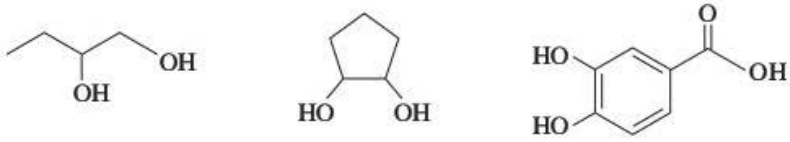
18-44 A continuación se muestra el espectro de RMN de protón de un compuesto de fórmula $C_{10}H_{12}O$. Este compuesto reacciona con una disolución ácida de 2,4-dinitrofenilhidracina para formar un derivado cristalino, pero da una prueba de Tollens negativa. Proponga una estructura para este compuesto y dé asignaciones de los picos que representen las absorciones en el espectro.



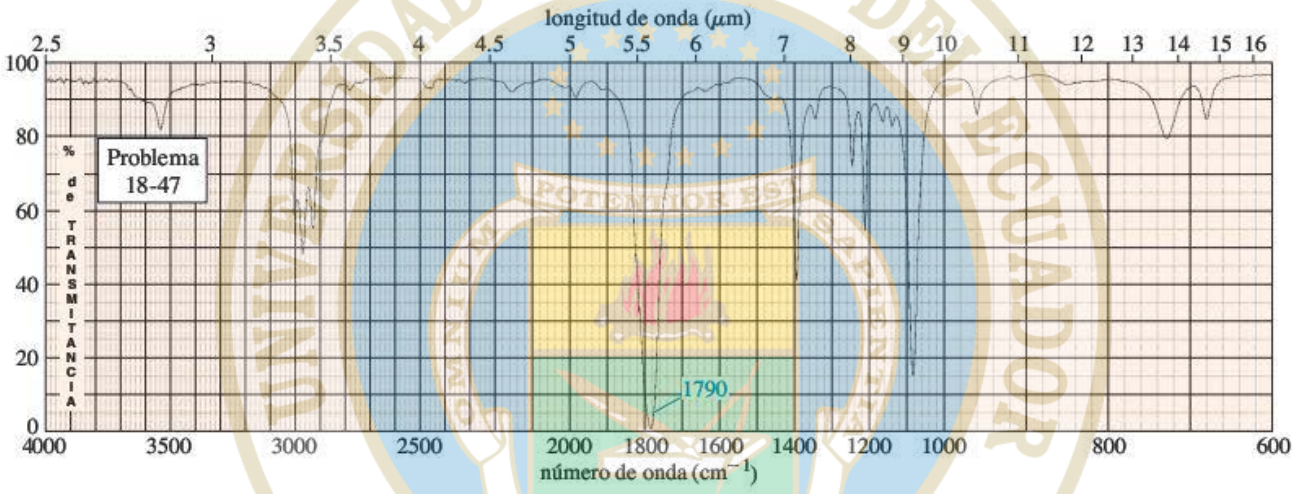
18-45 Los siguientes compuestos experimentan el reordenamiento de McLafferty en el espectrómetro de masas. Prediga las masas de los fragmentos cargados resultantes.

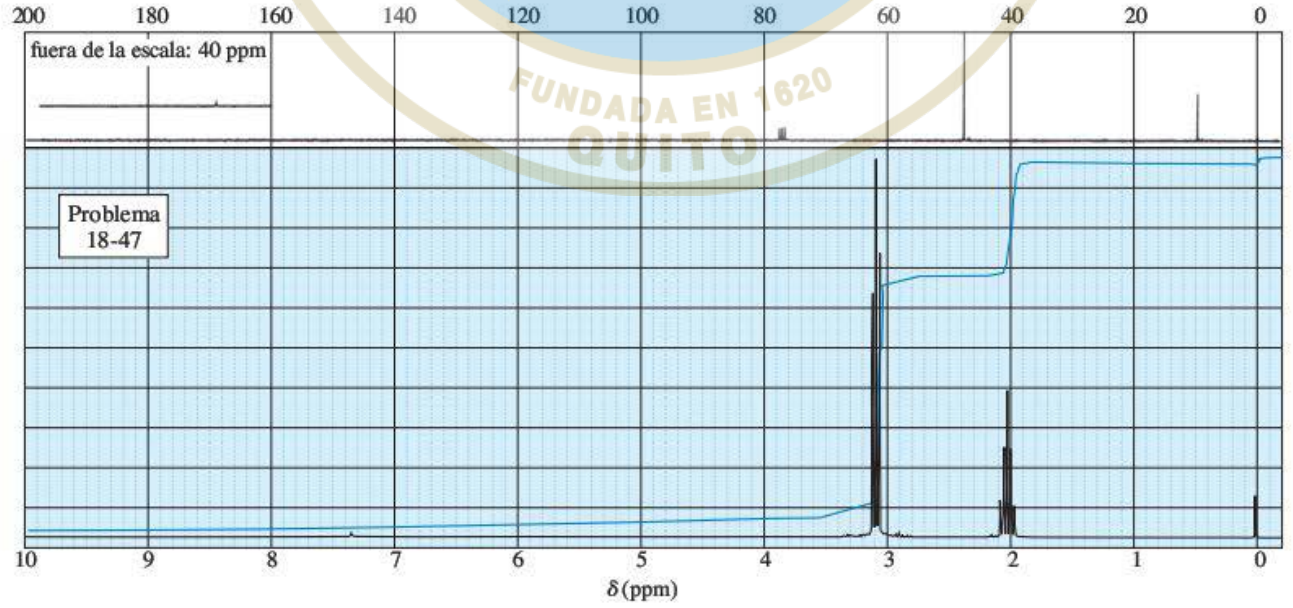
(a) pentanal **(b)** 3-metilhexan-2-ona **(c)** 4-metilhexan-2-ona

18-46 Los acetales pueden actuar como grupos protectores para los 1,2-dioles, al igual que para los aldehídos y cetonas. Cuando el acetal se forma a partir de la acetona y el diol, se le llama acetonido. Muestre los acetonidos formados a partir de estos dioles con acetona en una catálisis ácida.

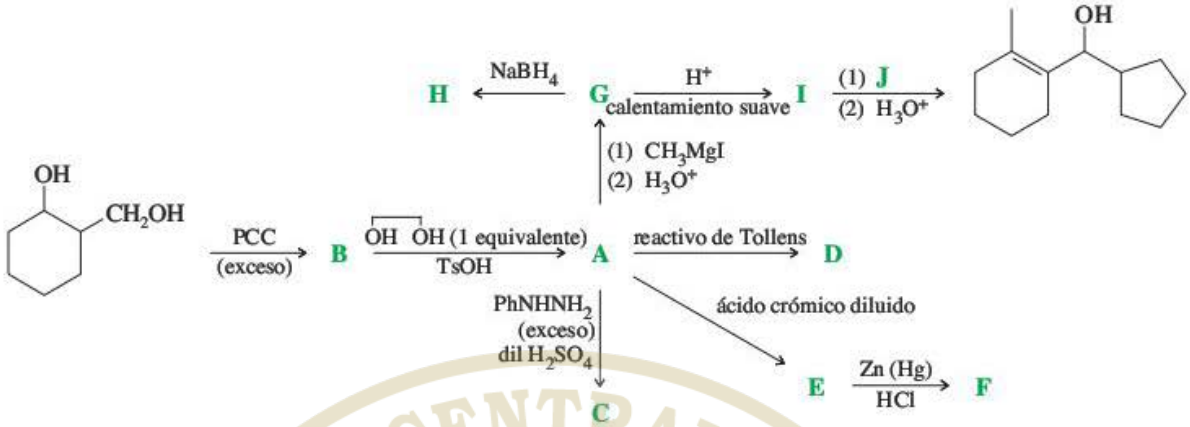


18-47 Un compuesto desconocido da un ion molecular de $m/z = 70$ en el espectro de masas. Reacciona con clorhidrato de semicarbazida para formar un derivado cristalino, pero da una prueba negativa de Tollens. A continuación se muestran los espectros de RMN e IR. Proponga una estructura para este compuesto, y asigne los picos que representen las absorciones en los espectros. Explique por qué la señal en 1790 cm^{-1} en el espectro IR aparece a una frecuencia inusual.



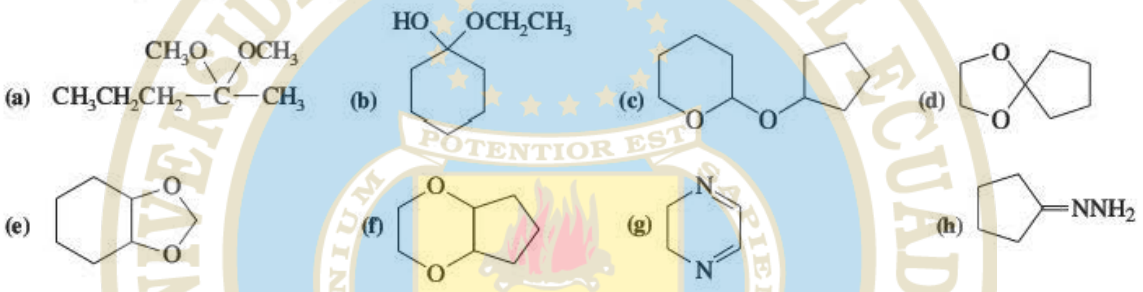


18-48 El siguiente problema mostrado en el mapa de ruta se centra en la estructura y las propiedades de **A**, un intermediario clave en estas reacciones. Proporcione las estructuras para los compuestos **A** a **J**.

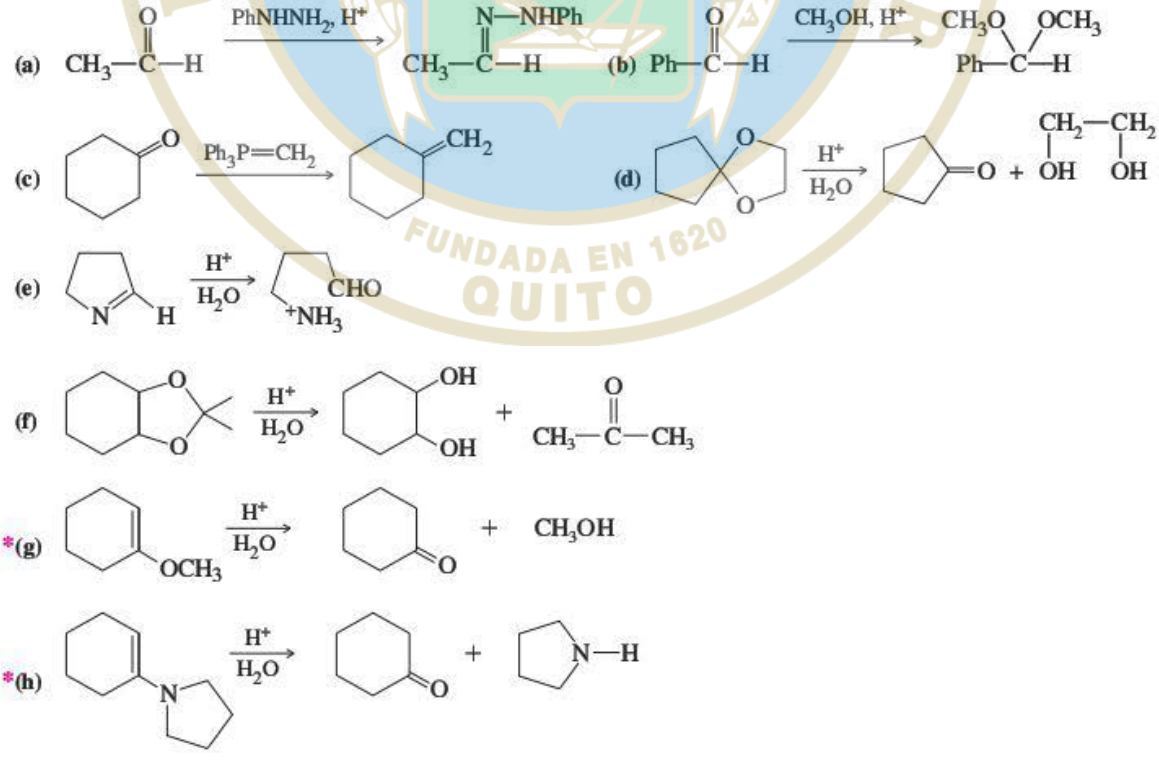


18-49 Para cada compuesto

1. Nombre el grupo funcional.
2. Muestre qué compuesto (o compuestos) resulta a partir de una hidrólisis completa.



18-50 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.

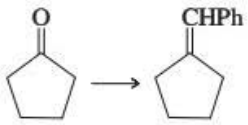


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

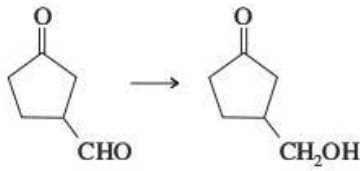
18-51 Muestre cómo podría llevar a cabo las siguientes síntesis de manera eficiente y con un buen rendimiento. Podría utilizar cualquier reactivo necesario.

(a) acetaldehído ⟶ ácido láctico, $CH_3CH(OH)COOH$

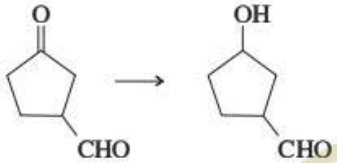
(b)



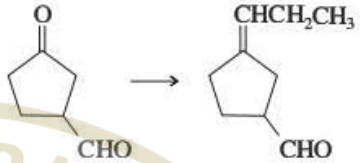
(c)



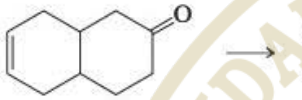
(d)



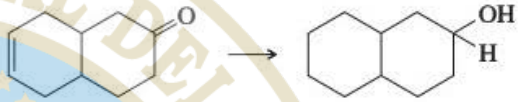
(e)



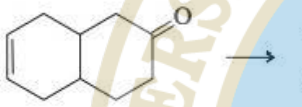
(f)



(g)

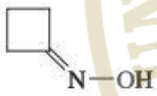


(h)

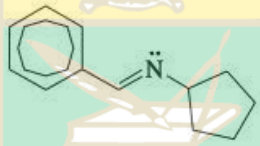


18-52 Muestre cómo sintetizaría los siguientes derivados a partir de los compuestos carbonílicos apropiados.

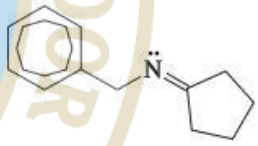
(a)



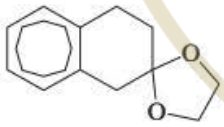
(b)



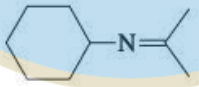
(c)



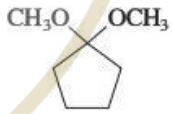
(d)



(e)



(f)

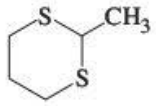


18-53 Dibuje las estructuras para los siguientes derivados.

(a) la 2,4-dinitrofenilhidrazona del benzaldehído
(b) la semicarbazona de la ciclobutanona
(c) oxima de ciclopropanona
(d) el cetal etilénico de la hexan-3-ona
(e) el acetal dimetílico del acetaldehído
(f) el hemiacetal metílico del formaldehído
(g) el isómero (*E*) de la etilimina de la propiofenona
(h) el ditiano tioacetal del propanal

18-54 La sección 18-8 cubre la síntesis de aldehídos y cetonas utilizando el 1,3-ditiano como un grupo carbonilo enmascarado (el tioacetal del grupo carbonilo). Como los acetales (oxígeno), los tioacetales se hidrolizan en un ácido diluido. Sin embargo, los tioacetales son un poco más estables, y con frecuencia se adicionan sales mercúricas (Hg^{2+}) como un ácido de Lewis específico para promover la hidrólisis.

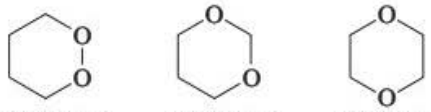
(a) Muestre cómo formaría el 2-metil-1,3-ditiano a partir del 1,3-ditiano.
(b) Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del 2-metil-1,3-ditiano.
(c) Proponga un mecanismo de cómo el Hg^{2+} podría asistir la hidrólisis.



2-metil-1,3-ditiano

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

18-55 Existen tres isómeros del dioxano: 1,2-dioxano, 1,3-dioxano y 1,4-dioxano. Uno de estos actúa como un éter y es un disolvente excelente para las reacciones de Grignard. Otro es potencialmente explosivo cuando se calienta. El tercero se hidroliza con rapidez en una disolución ácida. Muestre cuál isómero actúa como un éter sencillo y explique por qué uno de ellos es potencialmente explosivo. Proponga un mecanismo para la hidrólisis con ácido del tercer isómero.



1,2-dioxano 1,3-dioxano 1,4-dioxano

18-56 Proponga los productos formados cuando la ciclohexanona reacciona con los siguientes reactivos.

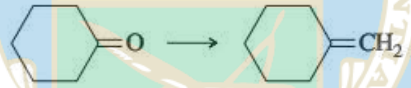
(a) CH_3NH_2, H^+ **(b)** CH_3OH en exceso, H^+
(c) hidroxilamina y un ácido débil **(d)** etilenglicol y ácido *p*-toluensulfónico
(e) fenilhidracina y un ácido débil **(f)** PhMgBr y después H_3O^+ diluido
(g) reactivo de Tollens **(h)** acetiluro de sodio, después H_3O^+ diluido
(i) hidracina, después calor, KOH fundido **(j)** $Ph_3P{=}CH_2$
(k) cianuro de sodio **(l)** hidrólisis ácida del producto de (k)

18-57 El $NaBH_4$ y el $NaBD_4$ existen de manera comercial y el D_2O es común y económico. Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos marcados, comenzando con la butan-2-ona.

(a) $CH_3{-}\underset{\displaystyle D}{\overset{\displaystyle OH}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}{-}CH_2{-}CH_3$ **(b)** $CH_3{-}\underset{\displaystyle D}{\overset{\displaystyle OD}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}{-}CH_2{-}CH_3$ **(c)** $CH_3{-}\underset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle OD}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}{-}CH_2{-}CH_3$

18-58 Cuando el $LiAlH_4$ reduce a la 3-metilciclopentanona, la mezcla producida contiene 60% de *cis*-3-metilciclopentanol y 40% de *trans*-3-metilciclopentanol. Utilice sus modelos y dibuje tres representaciones tridimensionales para explicar esta preferencia por el isómero *cis*.

18-59 La reacción de Wittig es útil para producir enlaces dobles en posiciones menos estables. Por ejemplo, la siguiente transformación se logra con facilidad utilizando una reacción de Wittig.



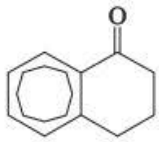
ciclohexanona metilenciclohexano

(a) Muestre cómo utilizaría una reacción de Wittig para hacer esto.
(b) Muestre cómo podría hacer esto *sin* utilizar una reacción de Wittig y explique por qué la reacción de Wittig es una síntesis mucho mejor.

18-60 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis.

(a) benceno ⟶ *n*-butilbenceno **(b)** benzonitrilo ⟶ propiofenona

(c) benceno ⟶ *p*-metoxibenza **(d)** $Ph{-}(CH_2)_4{-}OH$ ⟶



tetralona

18-61 Prediga los productos formados cuando el ciclohexanocarbaldehído reacciona con los siguientes reactivos.

(a) PhMgBr, después H_3O^+ **(b)** reactivo de Tollens **(c)** semicarbazida y un ácido débil
(d) etanol en exceso y un ácido **(e)** 1,3-propanoditiol, H^+ **(f)** amalgama de zinc y un ácido clorhídrico diluido

18-62 Muestre cómo sintetizaría octan-2-ona a partir de cada compuesto. Puede utilizar cualquier reactivo necesario.

(a) heptanal **(b)** oct-1-ino **(c)** 1,3-ditiano **(d)** 2-octanol
(e) heptanoic acid **(f)** $CH_3(CH_2)_5CN$ **(g)** 2,3-dimethyl-2-nonene

18-63 Muestre cómo sintetizaría octanal a partir de cada compuesto. Puede utilizar cualquier reactivo necesario.

(a) octan-1-ol **(b)** non-1-eno **(c)** oct-1-ino
(d) 1,3-ditiano **(e)** 1-bromohexano **(f)** octanoic acid

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1826
QUITO

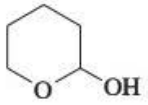
18-64 La hidratación de los alquinos (por medio de la oximercuración) sólo da buenos rendimientos de compuestos sencillos con alquinos simétricos o terminales. Muestre qué productos se formarían a partir de la hidratación de cada compuesto.

(a) hex-3-ino **(b)** hex-2-ino **(c)** hex-1-ino
(d) ciclodecino **(e)** 3-metilciclodecino

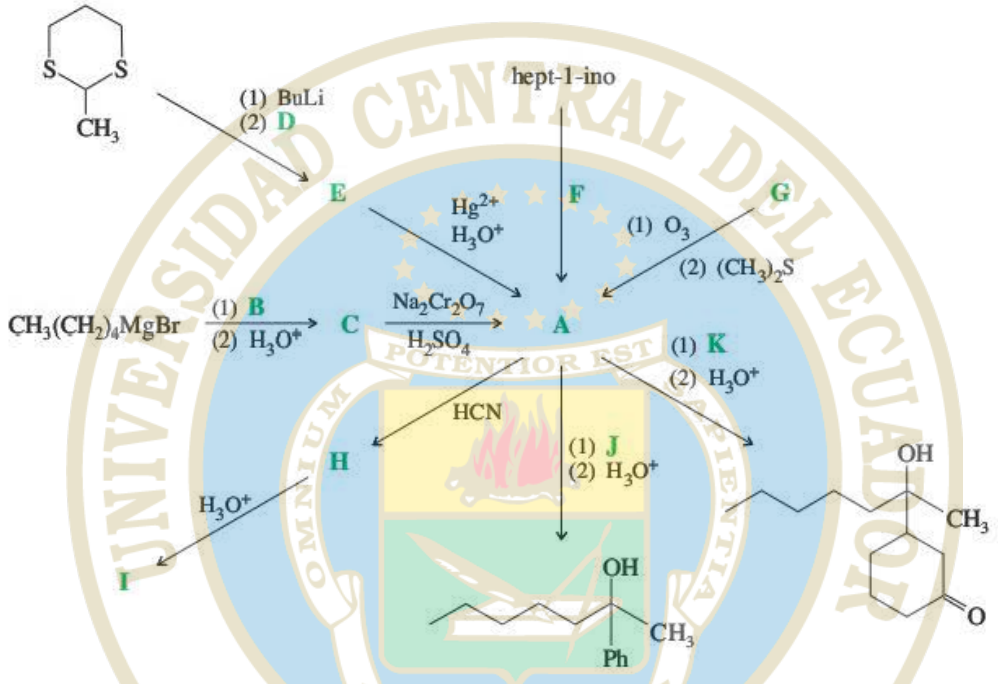
18-65 ¿Cuáles de los siguientes compuestos darían una prueba de Tollens positiva? (Recuerde que la prueba de Tollens involucra condiciones acuosas básicas moderadas).

(a) $CH_3CH_2CH_2COCH_3$ **(b)** $CH_3CH_2CH_2CH_2CHO$ **(c)** $CH_3CH{=}CHCH{=}CHOH$

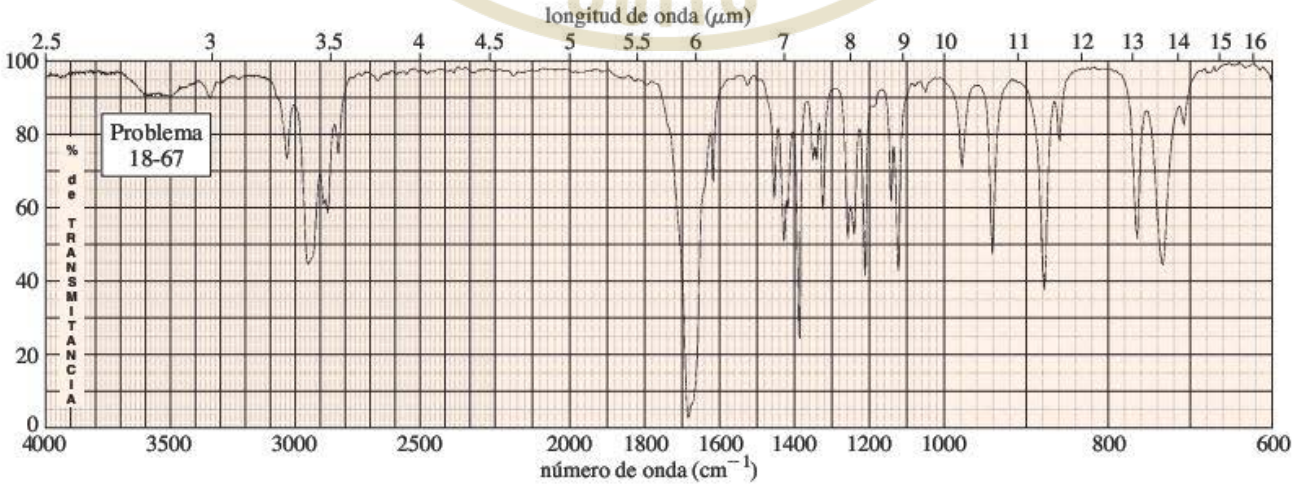
(d) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH(OH)OCH_3$ **(e)** $CH_3CH_2CH_2CH_2CH(OCH_3)_2$ **(f)**

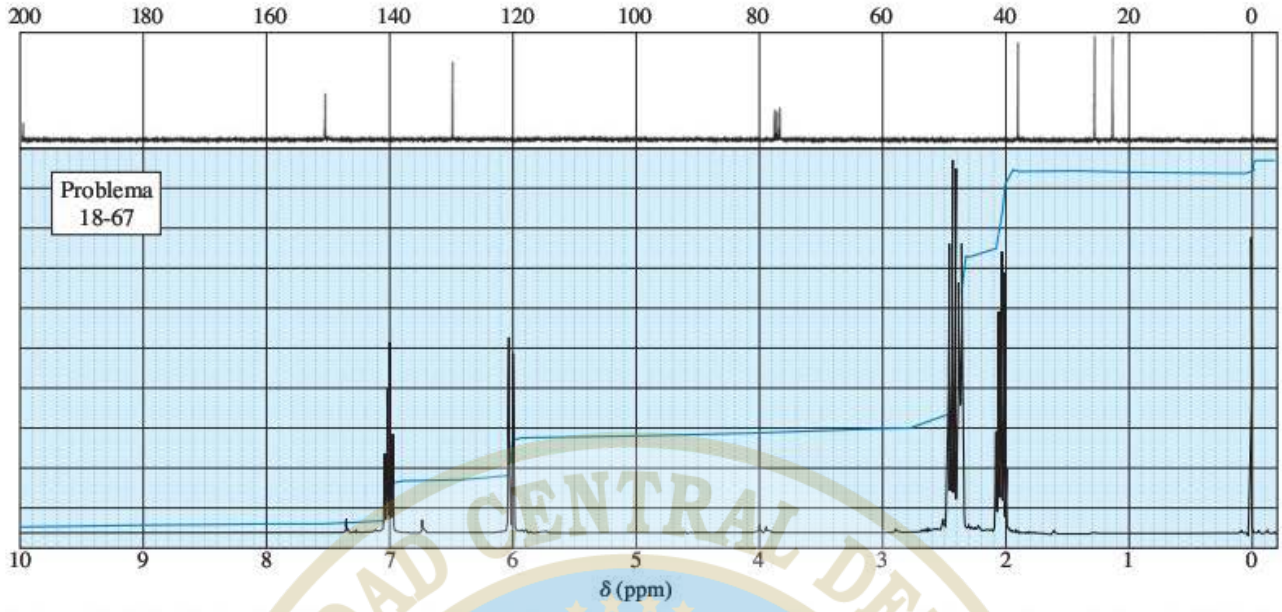


18-66 La resolución del siguiente problema mostrado en el mapa de ruta depende de cómo determinar la estructura de **A**, el intermediario clave. Proporcione estructuras para los compuestos **A** a **K**.



18-67 El espectro UV de un compuesto desconocido muestra valores de $\lambda_{máx}$ en 225 nm (ε = 10,000) y en 318 nm (ε = 40). El espectro de masas muestra un ion molecular en m/z = 96 y un pico base prominente en m/z = 68. A continuación se presentan los espectros IR y de RMN. Proponga una estructura y muestre cómo su estructura corresponde con las absorciones observadas. Proponga una fragmentación favorable para explicar el pico base MS en m/z = 68 (pérdida del C_2H_4).



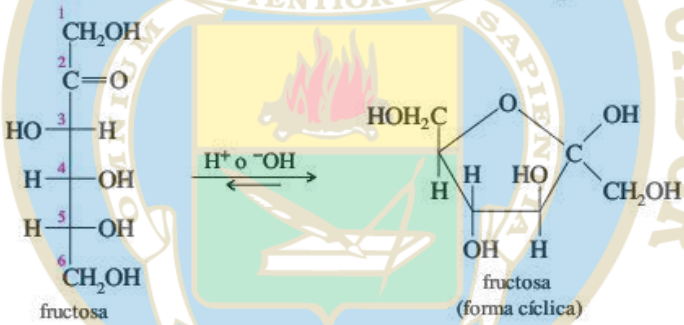


18-68 En la página 850 se muestran dos estructuras para el azúcar **glucosa**. La interconversión de las formas de cadena abierta y del hemiacetal cíclico es catalizada por cualquier ácido o base.

(a) Proponga un mecanismo para la ciclación si se usa una catálisis ácida.

(b) El hemiacetal cíclico es más estables que la forma de cadena abierta, por lo que muy poco de la forma de cadena abierta está presente en el equilibrio. ¿Una disolución acuosa de la glucosa reducirá el reactivo de Tollens y dará una prueba de Tollens positiva? Explique.

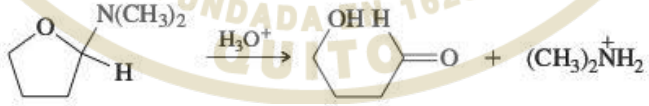
18-69 A continuación se muestran dos estructuras del azúcar **fructosa**. La estructura cíclica predomina en una disolución acuosa.



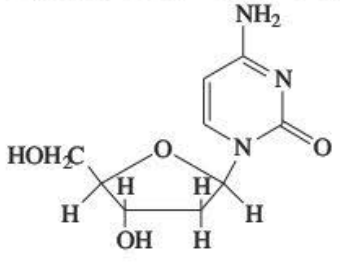
(a) Numere los átomos de carbono en la estructura cíclica. ¿Cuál es el grupo funcional en C2 en la forma cíclica?

(b) Proponga un mecanismo para la ciclación si se usa una catálisis ácida.

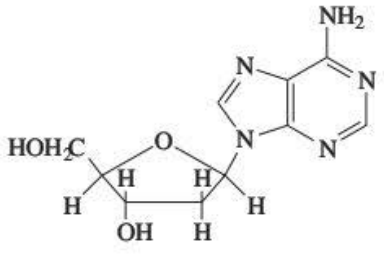
***18-70** **(a)** Los aminoacetales sencillos se hidrolizan de manera rápida y con facilidad en un ácido diluido. Proponga un mecanismo para la hidrólisis del siguiente aminoacetal:



(b) Los nucleósidos que conforman el ADN tienen anillos heterocíclicos unidos a la desoxirribosa por medio de un grupo funcional aminoacetal. Indique los enlaces aminoacetal en la desoxicitidina y la desoxiadenosina.



desoxicitidina

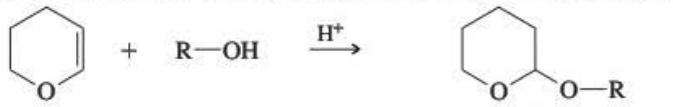


desoxiadenosina

(c) La estabilidad de nuestro código genético depende de la estabilidad del ADN. Somos afortunados de que los enlaces aminoacetal del ADN no se rompan con facilidad. Muestre por qué su mecanismo para el inciso (a) no funciona tan bien con la desoxicitidina y la desoxiadenosina.

*18-71 Una síntesis de un ditiano puede convertir a un aldehído en una cetona. El aldehído primero se convierte a su derivado ditiano, el cual se desprotona y se alquila. Una hidrólisis catalizada con cloruro mercúrico forma la cetona. Muestre cómo podría utilizarse esta técnica para convertir benzaldehído a bencilfenilcetona.

*18-72 En una catálisis ácida, un alcohol reacciona con dihidropirano para formar el derivado tetrahidropiranilo (llamado "éter THP") del alcohol.



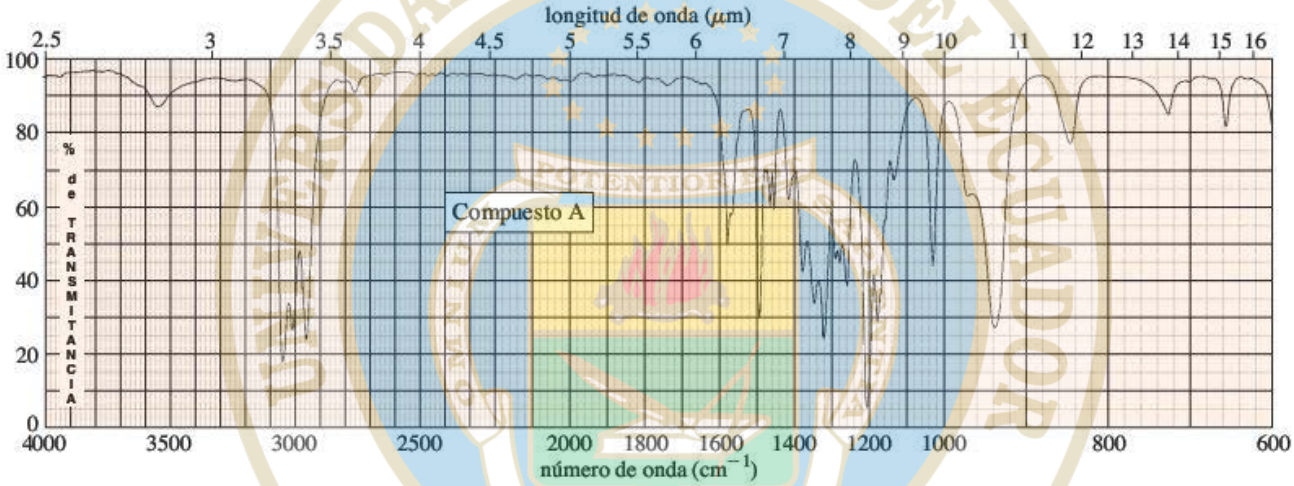
dihidropirano

derivado tetrahidropiranilo
R—O—THP, un "éter THP"

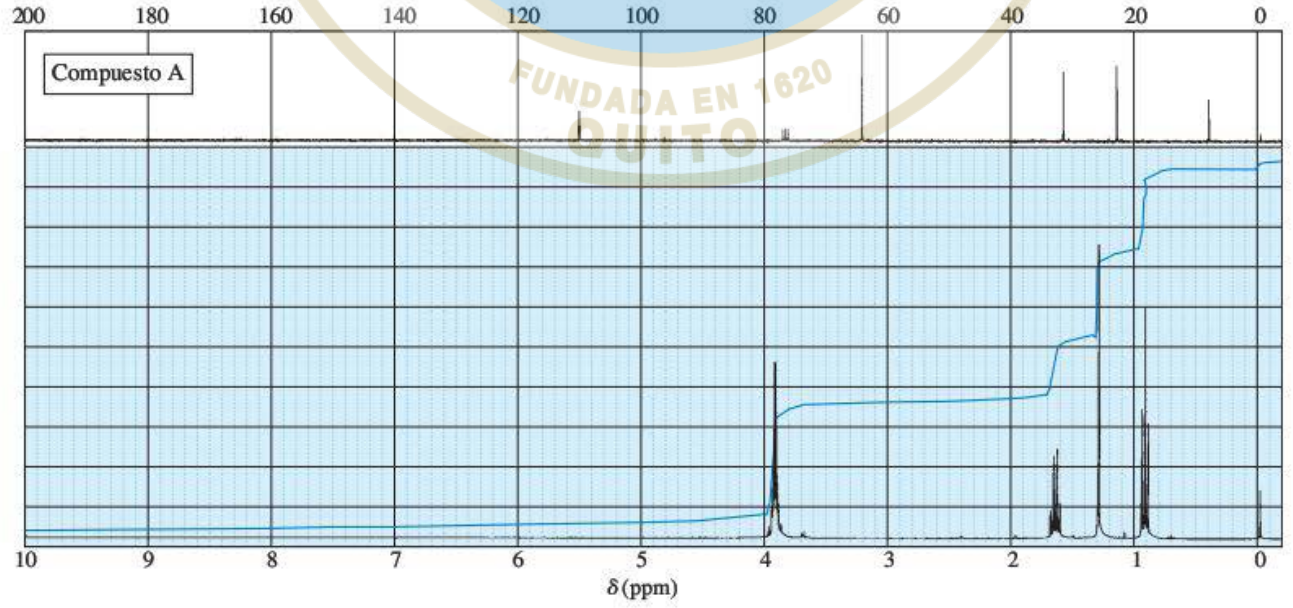
(a) Proponga un mecanismo para esta reacción.
(b) El "éter THP" no es un éter. ¿Cuál es el grupo funcional que en realidad contiene? ¿Cómo reaccionará en condiciones básicas y en condiciones ácidas?
(c) Proponga un mecanismo para la hidrólisis del derivado THP en un ácido acuoso diluido y prediga los productos.

*18-73 El espectro de masas del compuesto desconocido **A** muestra un ion molecular en $m/z = 116$ y picos prominentes en $m/z = 87$ y $m/z = 101$. Su espectro UV no muestra máximos superiores a 200 nm. A continuación se dan los espectros IR y de RMN de **A**. Cuando **A** se lava con un ácido acuoso diluido, se extrae en diclorometano y se evapora el disolvente, forma un producto **B**. **B** muestra una señal intensa de grupo carbonilo en 1715 cm^{-1} en el espectro IR y un máximo débil en 274 nm ($\varepsilon = 16$) en el espectro UV. El espectro de masas de **B** muestra un ion molecular de m/z 72.

(a) Determine las estructuras de **A** y **B**, y muestre la fragmentación para representar los picos en m/z 87 y 101.

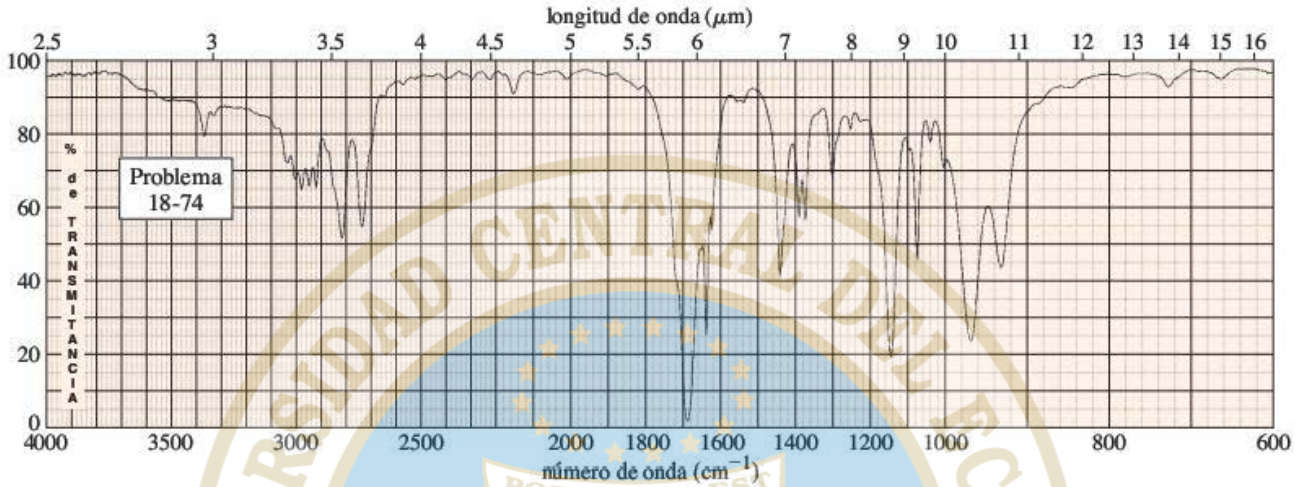


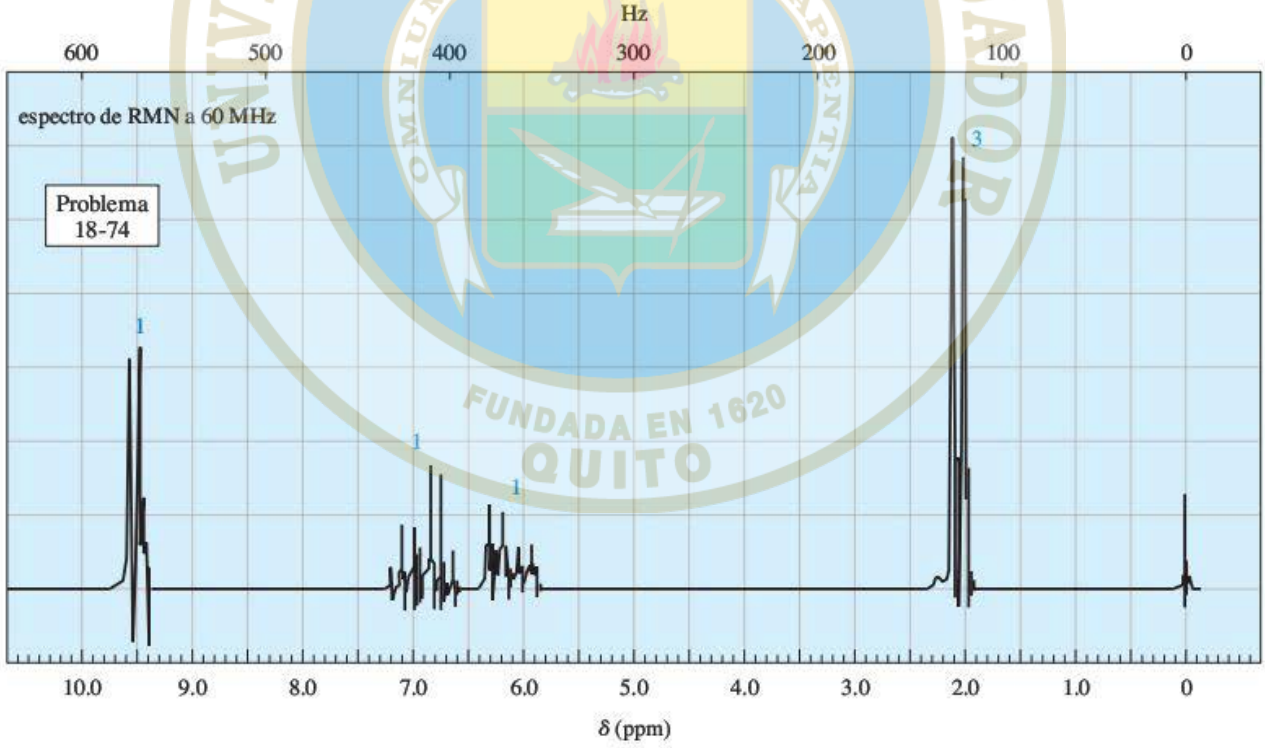
(b) Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por un ácido de **A** a **B**.



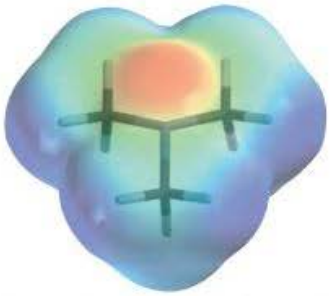
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

*18-74 (Una historia verdadera). El conserje del departamento de química estaba limpiando el laboratorio de química orgánica cuando una botella sin etiqueta se cayó de una repisa y se rompió en el piso, dejando un charco de un líquido volátil. El conserje comenzó a limpiar el charco, pero lo sobrecogió un ardor en sus ojos y la sensación de tener un taladro eléctrico clavándosele en su nariz. Abandonó el cuarto y llamó al departamento de bomberos, quien utilizó un equipo de respiración para poder entrar y limpiar la sustancia química. Se les pidió a tres estudiantes que identificarán rápidamente la sustancia química para que el conserje pudiera ser atendido y la sustancia química pudiera manejarse de manera apropiada. Los estudiantes tomaron los espectros IR y de RMN, los cuales se muestran a continuación. El espectro UV mostró valores de $\lambda_{máx}$ en 220 nm (ε = 16,000) y en 314 nm (ε = 65). El espectrómetro de masas estaba descompuesto, por lo que no se disponía de la masa molecular. Determine la estructura de este compuesto desagradable y muestre cómo concuerda su estructura con los espectros.





UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR ESTO SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO



Mapa de potencial electrostático de la trimetilamina

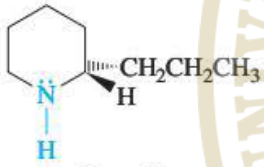
CAPÍTULO 19

AMINAS

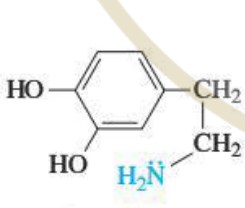
19-1 Introducción

Las **aminas** son derivados orgánicos del amoniaco con uno o más grupos alquilo o arilo enlazados al átomo de nitrógeno. Como sustancias, las aminas incluyen algunos de los compuestos biológicos más importantes. Las aminas tienen muchas funciones en los organismos vivos, como la biorregulación, neurotransmisión y defensa contra los depredadores. Debido a su alto grado de actividad biológica, muchas aminas se usan como fármacos y medicinas. En la figura 19-1 se muestran las estructuras y usos de algunas aminas importantes biológicamente activas.

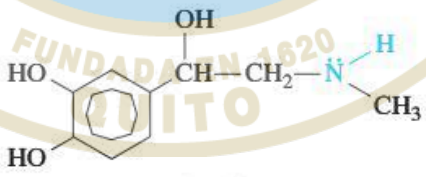
Los *alcaloides* son un grupo importante de aminas biológicamente activas, la mayoría sintetizadas por plantas para protegerlas de que sean devoradas por insectos y otros animales. La figura 19-2 muestra las estructuras de algunos alcaloides representativos. Aunque algunos alcaloides se usan para fines medicinales (principalmente como analgésicos), todos son tóxicos y causan la muerte si se consumen en grandes cantidades. Los griegos eligieron el alcaloide coniína (o cicutina) para matar a Sócrates, aunque la morfina, la nicotina o la cocaína pudieron haber servido de igual manera.



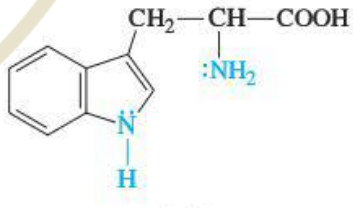
(*S*)-coniína



dopamina un neurotransmisor



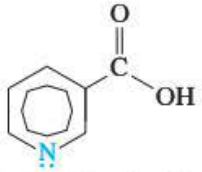
adrenalina (epinefrina)



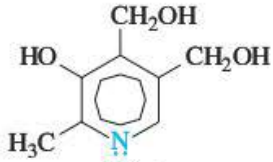
L-triptófano un aminoácido



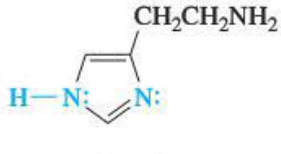
piperazina elimina los parásitos intestinales



niacina ácido nicotínico, una vitamina

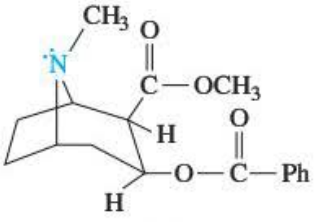


piridoxina vitamina B_6



histamina, un vasodilatador

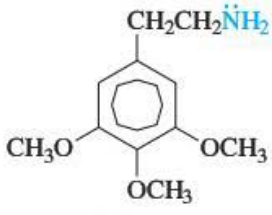
■ **FIGURA 19-1**
Ejemplos de algunas aminas biológicamente activas.



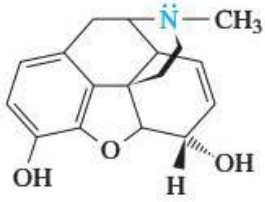
cocaína
en hojas de coca



nicotina
en tabaco



mescalina
en cactus de peyote



morfina
en plantas de adormidera

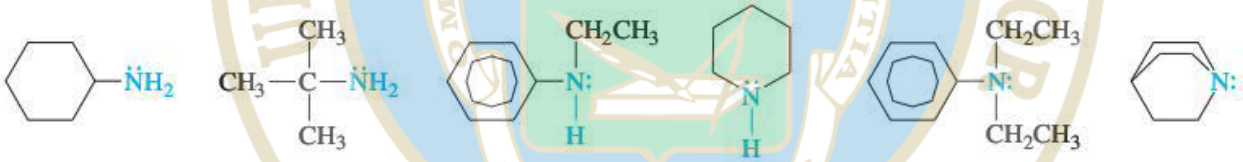
■ **FIGURA 19-2**
Algunos alcaloides representativos.

Casos leves de envenenamiento por alcaloides pueden producir efectos fisiológicos como tranquilidad, euforia o alucinaciones. Las personas que buscan estos efectos con frecuencia se vuelven adictas a los alcaloides. Esta adicción a menudo termina en muerte. Las estimaciones actuales son superiores a 400,000 muertes por año debidas a la adicción a los alcaloides en los Estados Unidos de América, incluyendo alcaloides naturales como la nicotina y cocaína, y alcaloides sintéticos como la metanfetamina. La mayoría de estas muertes son resultado de la adicción a la nicotina en el tabaco, una adicción muy difícil de superar.

19-2 Nomenclatura de las aminas

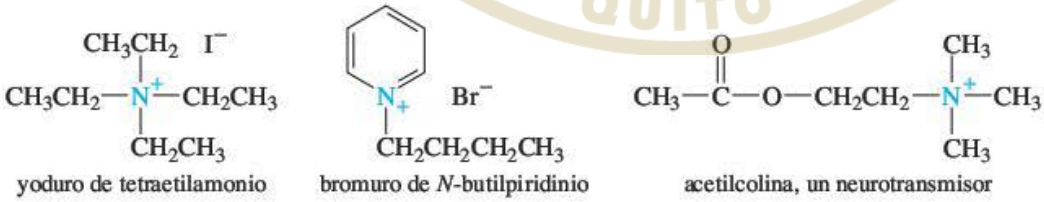
Las aminas se clasifican como **primarias** (1°), **secundarias** (2°) o **terciarias** (3°), correspondiendo a uno, dos o tres grupos alquilo o arilo enlazados al nitrógeno. En una amina heterocíclica, el átomo de nitrógeno es parte de un anillo alifático o aromático.

Aminas primarias (1°) *Aminas secundarias (2°)* *Aminas terciarias (3°)*



ciclohexilamina (1°) *ter*-butilamina (1°) *N*-etilanilina (2°) piperidina (2°) *N*,*N*-dietilanilina (3°) quinuclidina (3°)

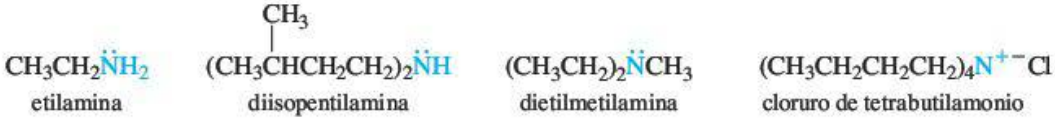
Las **sales de amonio cuaternario** tienen cuatro alquilos o arilos enlazados a un átomo de nitrógeno. El átomo de nitrógeno tiene una carga positiva, justo como las sales de amonio sencillas como el cloruro de amonio. Los siguientes son ejemplos de sales (4°) de amonio cuaternario.



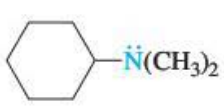
yoduro de tetraetilamonio bromuro de *N*-butilpiridinio acetilcolina, un neurotransmisor

19-2A Nombres comunes

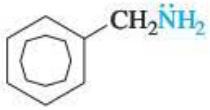
Los nombres comunes de las aminas se forman a partir de los nombres de los grupos alquilo enlazados al nitrógeno, seguidos por el sufijo *-amina*. Los prefijos *di-*, *tri-*, y *tetra-* se usan para describir dos, tres o cuatro sustituyentes idénticos.



etilamina diisopentilamina dietilmetilamina cloruro de tetrabutilamonio



ciclohexildimetilamina

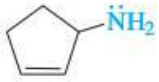


bencilamina

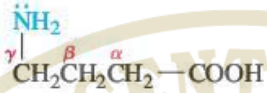


difenilamina

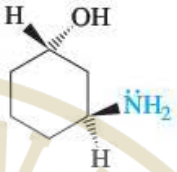
En la nomenclatura de aminas con estructuras más complicadas, al grupo $-NH_2$ se le llama grupo **amino**. Éste se trata como cualquier otro sustituyente, con un número u otro símbolo indicando su posición en el anillo o en la cadena de carbonos.



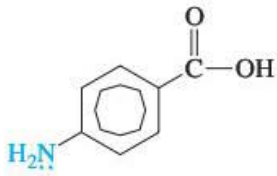
3-aminociclopenteno
(ciclopent-2-en-1-amina)



ácido γ-aminobutírico
(ácido 4-aminobutanoico)



trans-3-aminociclohexanol

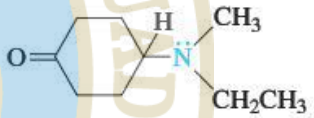


ácido *p*-aminobenzoico (PABA)

Con el uso de este sistema, las aminas secundarias y terciarias se nombran clasificando el átomo de nitrógeno (junto con sus grupos alquilo) como un grupo alquilamino. El grupo alquilo más largo o más complicado se toma como la estructura base.



3-(dimetilamino)hexan-1-ol

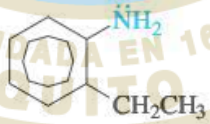


4-(etilmetilamino)ciclohexanona

Las aminas aromáticas y heterocíclicas por lo general son conocidas con nombres históricos. Por ejemplo, la fenilamina se llama *anilina*, y sus derivados se nombran como derivados de anilina.



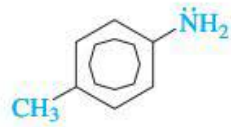
anilina



2-etilanilina u
o-etilanilina



N,*N*-dietilanilina



4-metilanilina u
p-toluidina

En la sección 16-9 se consideró a los heterociclos del nitrógeno. Los nombres y las estructuras de algunos heterociclos comunes se muestran aquí. A los heteroátomos se les asigna por lo general la posición número 1.



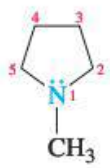
aziridina



pirrol



pirrolidina



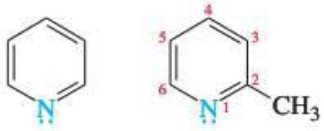
1-metilpirrolidina
(*N*-metilpirrolidina)



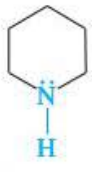
imidazol



indol


piridina

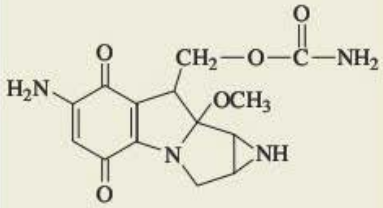
2-metilpiridina


piperidina


pirimidina


purina

La mitomicina C, un agente anticancerígeno que se usa para tratar el cáncer de estómago y colón, contiene un anillo de aziridina. El grupo funcional de la aziridina participa en la degradación de fármacos del ADN, dando por resultado la muerte de las células cancerosas.


mitomicina C

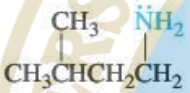
PROBLEMA 19-1

Determine cuáles de las aminas heterocíclicas mostradas anteriormente son aromáticas. Explique las razones de sus conclusiones.

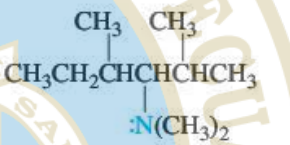
19-2B Nombres IUPAC

La nomenclatura IUPAC de las aminas es similar a la de los alcoholes. La cadena de átomos de carbono continua más larga determina el nombre raíz. La terminación *-o* en el nombre del alcano se cambia a *-amina*, y un número muestra la posición del grupo amino a lo largo de la cadena. A los otros sustituyentes en la cadena de carbonos se les asignan números, y el prefijo *N-* se usa para cada sustituyente en el nitrógeno.


2-butanamina
butan-2-amina


3-metil-1-butanamina
3-metilbutan-1-amina


N-metil-2-butanamina
N-metilbutan-2-amina


2,4,*N*,*N*-tetrametil-3-hexanamina
2,4,*N*,*N*-tetrametilhexan-3-amina

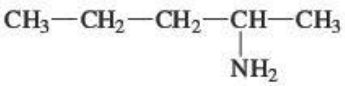
PROBLEMA 19-2

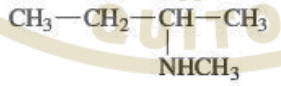
Dibuje las estructuras de los siguientes compuestos.

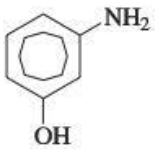
(a) *ter*-butilamina
(b) α-aminopropionaldehído
(c) 4-(dimetilamino)piridina
(d) 2-metilaziridina
(e) *N*-etil-*N*-metilhexan-3-amina
(f) *m*-cloroanilina

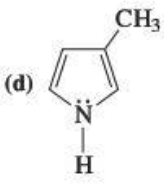
PROBLEMA 19-3

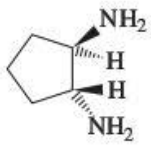
Proporcione los nombres correctos para las siguientes aminas:

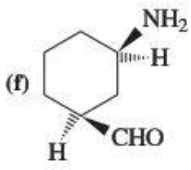
(a) 

(b) 

(c) 

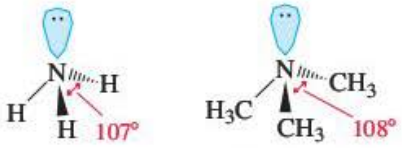
(d) 

(e) 

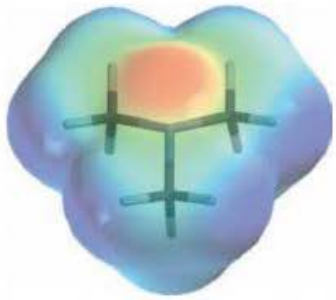
(f) 

19-3 Estructura de las aminas

En el capítulo 2 explicamos que el amoniaco tiene una forma tetraédrica ligeramente distorsionada. Un par de electrones no enlazados ocupa una de las posiciones del tetraedro. Esta geometría se representa por la hibridación sp^3 del nitrógeno, con el par de electrones no enlazados comprimiendo los ángulos del enlace H—N—H a 107° del ángulo de enlace "ideal" sp^3 de 109.5°. En la trimetilamina la compresión del ángulo es menor, ya que los grupos metilo voluminosos abren ligeramente el ángulo.



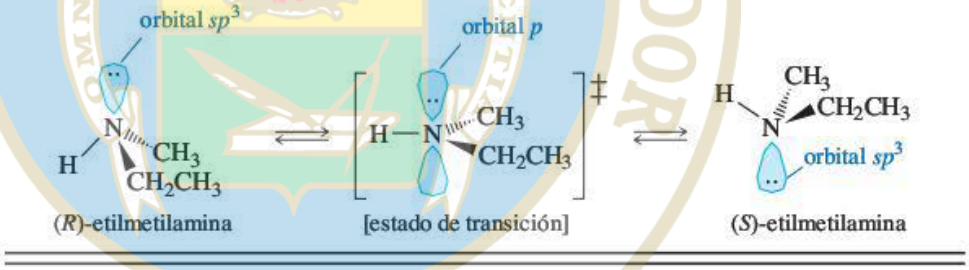
amoniaco trimetilamina



mapa de potencial electrostático para la trimetilamina

El mapa de potencial electrostático para la trimetilamina muestra cómo los electrones no enlazados proporcionan una elevación de la región roja (potencial altamente negativo) arriba del átomo de nitrógeno piramidal.

Una amina tetraédrica con tres sustituyentes diferentes (y un par de electrones no enlazados) no se superpone con su imagen especular, y aparece un centro de quiralidad. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no podemos resolverlo como una amina en sus dos enantiómeros debido a que éstos se interconvierten con rapidez (vea la figura 19-3). Esta interconversión tiene lugar por la **inversión del nitrógeno**, en el cual el par de electrones no enlazados se mueve de un lado de la molécula al otro. El átomo de nitrógeno tiene hibridación sp^2 en el estado de transición y los electrones no enlazados ocupan un orbital *p*. Éste es un estado de transición bastante estable, reflejado por la energía de activación pequeña de alrededor de 25 kJ/mol (6 kcal/mol). En la figura 19-3 se muestra la interconversión de la (*R*)- y (*S*)-etilmetilamina. En la nomenclatura de los enantiómeros de las aminas quirales, se usa la convención de Cahn-Ingold-Prelog (sección 5-3), con el par de electrones no enlazados teniendo la prioridad más baja.

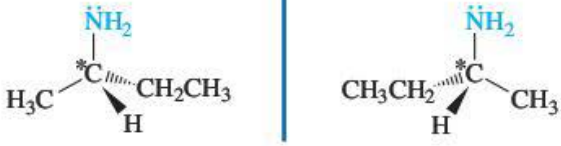


(*R*)-etilmetilamina [estado de transición] (*S*)-etilmetilamina

■ **FIGURA 19-3**
La inversión del nitrógeno interconvierte los dos enantiómeros de una amina quiral sencilla. El estado de transición es una estructura plana, con hibridación sp^2 con el par de electrones no enlazados en un orbital *p*.

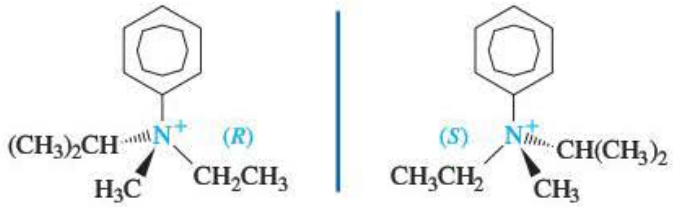
Aunque la mayoría de las aminas sencillas no pueden resolverse en enantiómeros, varios tipos de aminas quirales sí pueden.

1. *Aminas con quiralidad a partir de la presencia de átomos de carbono asimétricos*. La mayoría de las aminas quirales entran en este grupo. La inversión del nitrógeno es irrelevante debido a que el nitrógeno no es el centro de quiralidad. Por ejemplo, la butan-2-amina puede resolverse en sus enantiómeros debido a que el grupo but-2-ilo es quiral.



(*S*)-butan-2-amina (*R*)-butan-2-amina

2. *Sales de amonio cuaternario con átomos de nitrógeno asimétricos*. La inversión de la configuración no es posible debido a que no hay un par de electrones no enlazados que experimente la inversión del nitrógeno. Por ejemplo, las sales del etilisopropilmetilanilinio pueden resolverse en sus enantiómeros.



3. *Aminas que no pueden alcanzar el estado de transición con hibridación sp^2 para la inversión del nitrógeno.* Por ejemplo, si el átomo de nitrógeno está contenido en un anillo pequeño, éste no puede alcanzar los ángulos de enlace de 120° que facilitan la inversión. Cuando un compuesto tiene una energía de activación más alta para la inversión, ésta última es lenta y los enantiómeros pueden resolverse. Las aziridinas quirales (anillos de tres miembros que contienen un nitrógeno) con frecuencia pueden resolverse en sus enantiómeros.



(*R*)-1,2,2-trimetilaziridina (*S*)-1,2,2-trimetilaziridina

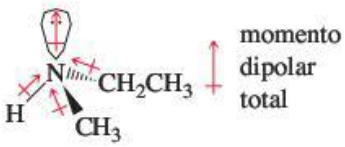
PROBLEMA 19-4

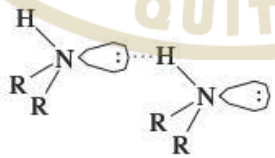
¿Cuáles de las aminas que se presentan a continuación pueden resolverse en sus enantiómeros? En cada caso, explique por qué la interconversión de los enantiómeros podría o no tener lugar.

(a) *cis*-2-metilciclohexanamina **(b)** *N*-etil-*N*-metilciclohexanamina
(c) *N*-metilaziridina **(d)** yoduro de etilmetilanilinio
(e) yoduro de etilisopropilmetilpropilamonio

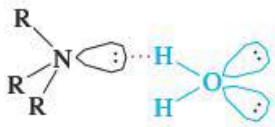
19-4 Propiedades físicas de las aminas

Las aminas son muy polares debido a que el gran momento dipolar del par de electrones no enlazado se suma a los momentos dipolares de los enlaces C ↔ N y H ↔ N. Las aminas primarias y secundarias tienen enlaces N—H que les permiten formar enlaces por puentes de hidrógeno. Las aminas terciarias puras no pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno debido a que no tienen enlaces N—H. Sin embargo, pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno de las moléculas que tienen enlaces O—H o N—H.





amina 1° o 2°
enlace por puente de hidrógeno donador y aceptor



amina 3°
enlace por puente de hidrógeno sólo aceptor

Debido a que el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace N—H es menos polar que el enlace O—H. Por tanto, las aminas forman enlaces por puentes de hidrógeno más débiles que los alcoholes de masas moleculares similares. Las aminas primarias y secundarias tienen puntos de ebullición que son más bajos que los de los alcoholes, pero más altos que los de éteres de masas moleculares similares. Sin enlaces por puentes de hidrógeno, las aminas terciarias tienen puntos de ebullición más bajos que las aminas primarias y secundarias de masas moleculares similares. La tabla 19-1 compara los puntos de ebullición de un éter, un alcohol y aminas de masas moleculares similares.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

TABLA 19-1

Cómo los enlaces por puente de hidrógeno afectan los puntos de ebullición

Compuesto	pe (°C)	Tipo	Masa molecular
$(CH_3)_3N$:	3	amina terciaria	59
$CH_3—O—CH_2—CH_3$	8	éter	60
$CH_3—NH—CH_2—CH_3$	37	amina secundaria	59
$CH_3CH_2CH_2—NH_2$	48	amina primaria	59
$CH_3CH_2CH_2—OH$	97	alcohol	60

Todas las aminas, incluso las terciarias, forman enlaces por puente de hidrógeno con los disolventes hidroxílicos como el agua y los alcoholes. Por tanto, las aminas tienden a ser solubles en alcoholes y las aminas con masa molecular más baja (hasta aproximadamente seis átomos de carbono) son relativamente solubles en agua. La tabla 19-2 presenta los puntos de fusión, los puntos de ebullición y las solubilidades en agua de algunas aminas aromáticas y alifáticas sencillas.

Quizá la propiedad más evidente de las aminas es su olor característico a pescado podrido. Algunas de las diaminas son particularmente apestosas: las diaminas siguientes tienen nombres comunes que describen estos olores.



putrescina (butano-1,4-diamina)

cadaverina (pentano-1,5-diamina)

PROBLEMA 19-5

Clasifique cada conjunto de compuestos en orden creciente de los puntos de ebullición.

(a) trietilamina, di-*n*-propilamina, éter *n*-propílico
(b) etanol, dimetilamina, éter dimetílico
(c) dietilamina, diisopropilamina, trimetilamina

TABLA 19-2

Puntos de fusión, puntos de ebullición y solubilidades en agua de algunas aminas sencillas

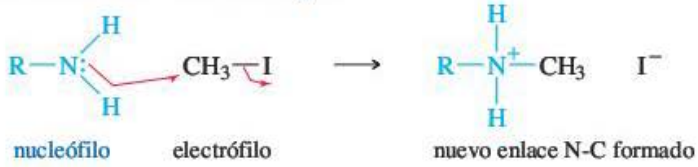
Nombre	Estructura	Masa molecular	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad en H_2O
		Aminas primarias			
metilamina	CH_3NH_2	31	−93	−7	muy soluble
etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	45	−81	17	∞
n-propilamina	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	59	−83	48	∞
isopropilamina	$(CH_3)_2CHNH_2$	59	−101	33	∞
n-butilamina	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	73	−50	77	∞
ciclohexilamina	*cyclo*-$C_6H_{11}NH_2$	99	−18	134	ligeramente soluble
bencilamina	$C_6H_5CH_2NH_2$	107		185	∞
anilina	$C_6H_5NH_2$	93	−6	184	3.7%
		Aminas secundarias			
dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	45	−96	7	muy soluble
dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	73	−42	56	muy soluble
di-*n*-propilamina	$(CH_3CH_2CH_2)_2NH$	101	−40	111	ligeramente soluble
diisopropilamina	$[(CH_3)_2CH]_2NH$	101	−61	84	ligeramente soluble
N-metilanilina	$C_6H_5NHCH_3$	107	−57	196	ligeramente soluble
difenilamina	$(C_6H_5)_2NH$	169	54	302	insoluble
		Aminas terciarias			
trimetilamina	$(CH_3)_3N$	59	−117	3.5	muy soluble
trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	101	−115	90	14%
tri-*n*-propilamina	$(CH_3CH_2CH_2)_3N$	143	−94	156	ligeramente soluble
N,*N*-dimetilanilina	$C_6H_5N(CH_3)_2$	121	2	194	1.4%
trifenilamina	$(C_6H_5)_3N$	251	126	225	insoluble

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

19-5 Basicidad de aminas

Una amina es un nucleófilo (una base de Lewis) debido a que su par de electrones no enlazados puede formar un enlace con un electrófilo. Una amina también puede actuar como una base de Brønsted-Lowry aceptando un protón de un ácido.

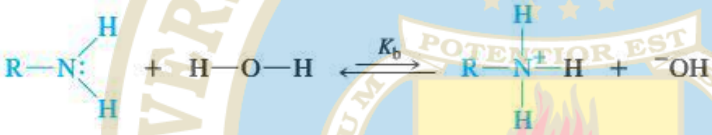
Reacción de una amina como nucleófilo



Reacción de una amina como base con un protón



Debido a que las aminas son bases moderadamente fuertes, sus disoluciones acuosas son básicas. Una amina puede sustraer un protón del agua, formando un ion amonio y un ion hidróxido. La constante de equilibrio para esta reacción se llama **constante de disociación de la base** para la amina, simbolizada por K_b.



$$K_b = \frac{[RNH_3^+][^-OH]}{[RNH_2]} \qquad pK_b = -\log_{10} K_b$$

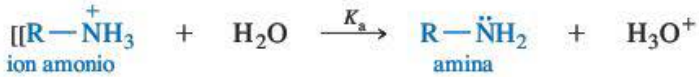
Los valores de K_b para la mayoría de las aminas son bastante pequeños (alrededor de 10^{-3} o menores) y el equilibrio para esta disociación se desplaza hacia la izquierda. No obstante, las disoluciones acuosas de aminas son muy básicas, y vuelven azul el papel tornasol.

Debido a que varían por muchos órdenes de magnitud, las constantes de disociación de la base son por lo general presentadas como sus logaritmos negativos, o valores de pK_b. Por ejemplo, si una cierta amina tiene $K_b = 10^{-3}$, entonces $pK_b = 3$. Así como usamos los valores de pK_a para indicar la fuerza de los ácidos (los ácidos más fuertes tienen valores de pK_a más pequeños), usamos los valores de pK_b para comparar las fuerzas relativas de las aminas como bases protonadas.

> Las bases más fuertes tienen valores de pK_b más pequeños.

En la tabla 19-3 se presentan los valores de pK_b para algunas aminas representativas.

Algunas referencias no dan valores de K_b o pK_b para las aminas. En su lugar, se dan valores de K_a o pK_a para el ácido conjugado, el cual es el ion amonio. Podemos demostrar que el producto de K_a para el ion amonio y la K_b para la amina es K_w, el producto iónico del agua, el cual es 10^{-14} a temperatura ambiente. Esto es verdadero para cualquier par ácido-base conjugado (vea la sección 1-13B).



$$K_a = \frac{[RNH_2][H_3O^+]}{[RNH_3^+]} \qquad K_b = \frac{[RNH_3^+][^-OH]}{[RNH_2]}$$

$$K_a \times K_b = [H_3O^+][^-OH] = K_W = 1.0 \times 10^{-14}$$

$$pK_a + pK_b = 14 \qquad pK_b = 14 - pK_a$$

TABLA 19-3

Valores de pK_b para algunas aminas representativas

Amina	K_b	pK_b	pK_a de $R_3\overset{+}{N}H$
amoniaco	1.8×10^{-5}	4.74	9.26
Alquilaminas primarias			
metilamina	4.3×10^{-4}	3.36	10.64
etilamina	4.4×10^{-4}	3.36	10.64
n-propilamina	4.7×10^{-4}	3.32	10.68
isopropilamina	4.0×10^{-4}	3.40	10.60
ciclohexilamina	4.7×10^{-4}	3.33	10.67
bencilamina	2.0×10^{-5}	4.67	9.33
Aminas secundarias			
dimetilamina	5.3×10^{-4}	3.28	10.72
dietilamina	9.8×10^{-4}	3.01	10.99
di-*n*-propilamina	10.0×10^{-4}	3.00	11.00
Aminas terciarias			
trimetilamina	5.5×10^{-5}	4.26	9.74
trietilamina	5.7×10^{-4}	3.24	10.76
tri-*n*-propilamina	4.5×10^{-4}	3.35	10.65
Arilaminas			
anilina	4.0×10^{-10}	9.40	4.60
N-metilanilina	6.1×10^{-10}	9.21	4.79
N,N-dimetilanilina	1.2×10^{-9}	8.94	5.06
p-bromoanilina	7×10^{-11}	10.2	3.8
p-metoxianilina	2×10^{-9}	8.7	5.3
p-nitroanilina	1×10^{-13}	13.0	1.0
Aminas heterocíclicas			
pirrol	1×10^{-15}	~15	~−1
pirrolidina	1.9×10^{-3}	2.73	11.27
imidazol	8.9×10^{-8}	7.05	6.95
piridina	1.8×10^{-9}	8.75	5.25
piperidina	1.3×10^{-3}	2.88	11.12

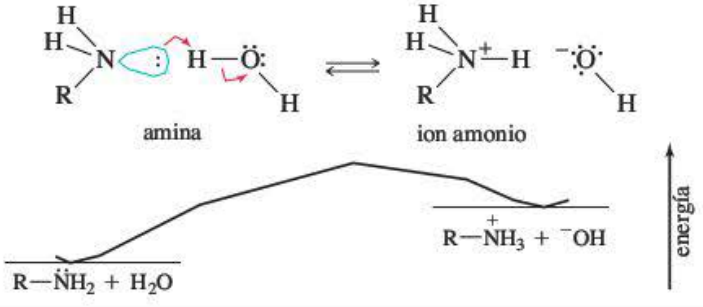
Consejo *para resolver problemas*

El pK_a del RNH_3^+ es el pH en el cual la mitad de las moléculas están protonadas. A pH más bajo (más ácido), la amina está más protonada (RNH_3^+). A pH más alto (más básico), la amina está más desprotonada (RNH_2).

Estas relaciones nos permiten convertir los valores de K_a (o pK_a) para el ion amonio y K_b (o pK_b) para la amina. También nos recuerdan que una amina muy básica tiene un ion amonio débilmente ácido y una amina débilmente básica tiene un ion amonio muy ácido.

19-6 Efectos de la basicidad de las aminas

La figura 19-4 muestra un diagrama de energía para la reacción de una amina con agua. A la izquierda están los reactivos: la amina libre y agua. A la derecha están los productos: el ion amonio y el ion hidróxido.



■ **FIGURA 19-4**
Diagrama de energía de reacción de la reacción de disociación básica de una amina.

Cualquier característica estructural que estabiliza el ion amonio (relativa a la amina libre) desplaza la reacción hacia la derecha, haciendo a la amina una base más fuerte. Cualquier característica que estabiliza la amina libre (relativa al ion amonio) desplaza la reacción hacia la izquierda, haciendo a la amina una base más débil.

Sustitución por grupos alquilo Como un ejemplo, considere las basicidades relativas del amoniaco y la metilamina. Los grupos alquilo son donadores de densidad electrónica hacia los cationes y la metilamina tiene un grupo metilo para ayudar a estabilizar la carga positiva en el nitrógeno. Esta estabilización disminuye la energía potencial del catión metilamonio, haciendo a la metilamina una base más fuerte que el amoniaco. Las alquilaminas sencillas son por lo general bases más fuertes que el amoniaco.



Podríamos esperar que las aminas secundarias sean bases más fuertes que las primarias y las aminas terciarias sean las bases más fuertes de todas. La situación real es más complicada por los efectos de la solvatación. Debido a que los iones amonio están cargados, son fuertemente solvatados por el agua y la energía de solvatación contribuye a su estabilidad. Los grupos alquilo adicionales alrededor de los iones amonio de las aminas secundarias y terciarias disminuyen el número de moléculas de agua que pueden aproximarse de manera cercana y solvatar los iones. Las tendencias opuestas de la estabilización inductiva y del impedimento estérico de la solvatación tienden a cancelarse en la mayoría de los casos, dando como resultado que las aminas primarias, secundarias y terciarias muestren intervalos similares de basicidad.

Efectos de resonancia en la basicidad Las aminas aromáticas (anilinas y sus derivados) son bases más débiles que las aminas alifáticas sencillas (tabla 19-3). La menor basicidad se debe a la deslocalización por resonancia de los electrones no enlazados en la amina libre. La figura 19-5 muestra cómo la estabilización de los reactivos (la amina libre) hace a las aminas menos básicas. En la anilina, el traslape entre el anillo aromático y el orbital que contiene el par de electrones no enlazados del nitrógeno estabiliza dicho par y lo hace menos reactivo.

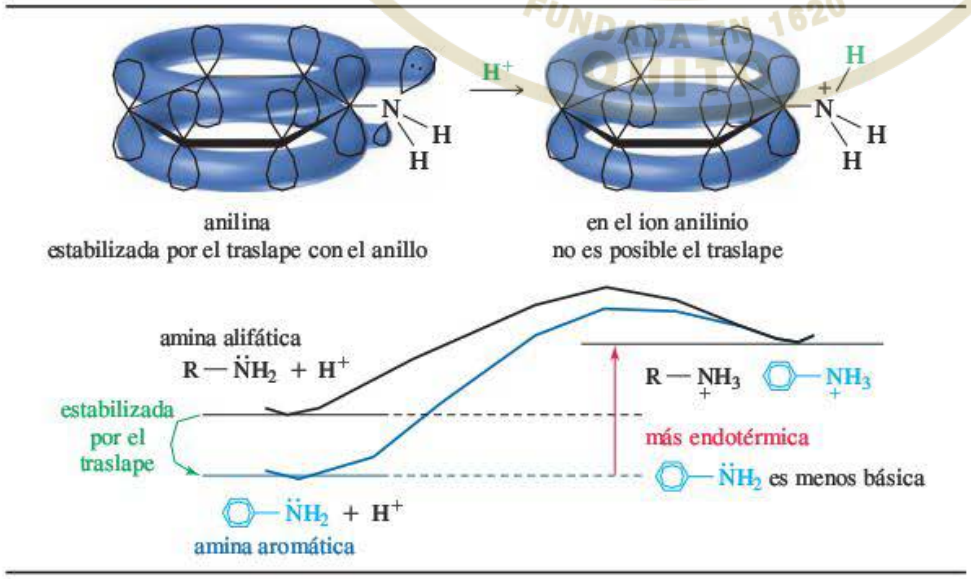
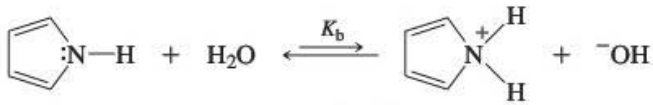


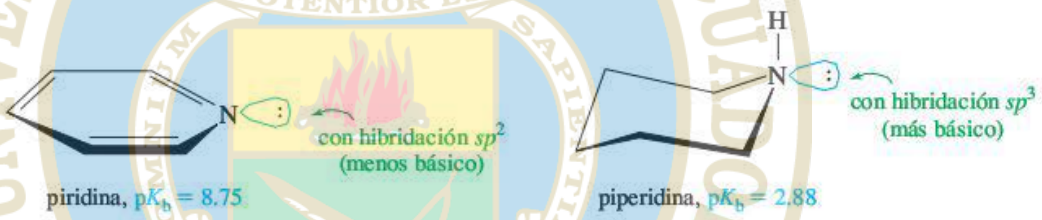
FIGURA 19-5
La anilina se estabiliza mediante el traslape del par de electrones no enlazados con el anillo aromático. En el ion anilinio no es posible dicho traslape.

El traslape se pierde en el ion anilinio, por lo que el reactivo (anilina) está más estabilizado en comparación con el producto. La reacción se desplaza hacia la izquierda y la anilina es menos básica que la mayoría de las aminas alifáticas.

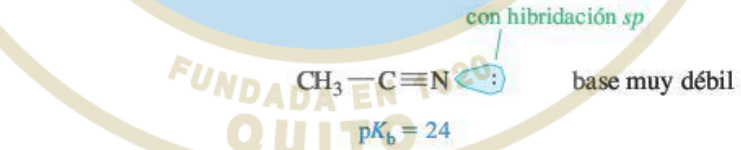
Los efectos de resonancia también influyen en la basicidad del pirrol. Ésta es una base muy débil con un pK_b de alrededor de 15. Como explicamos en el capítulo 15, el pirrol es aromático debido a que los electrones no enlazados en el nitrógeno están localizados en un orbital p, y contribuyen al sexteto aromático. Cuando el nitrógeno del pirrol es protonado, el pirrol pierde su estabilización aromática. Por tanto, la protonación en el nitrógeno es desfavorable y el pirrol es una base muy débil.



Efectos de hibridación Nuestro estudio de los alquinos terminales (sección 9-6) mostró que los electrones están más unidos cuando está en orbitales con mayor carácter *s*. Este principio ayuda a explicar por qué las aminas insaturadas tienden a ser bases más débiles que las aminas alifáticas sencillas. Por ejemplo, en la piridina, los electrones no enlazados ocupan un orbital sp^2, con carácter *s* más grande y los electrones se mantienen más unidos al nitrógeno que aquellos en el orbital sp^3 de una amina alifática. Los electrones no enlazados de la piridina están menos disponibles para enlazarse a un protón. Sin embargo, la piridina no pierde su aromaticidad en la protonación y es una base mucho más fuerte que el pirrol.



El efecto del incremento del carácter *s* en la basicidad es aún más pronunciado en los nitrilos con hibridación *sp*. Por ejemplo, el acetonitrilo tiene un pK_b de 24, lo que muestra que es una base muy débil. En efecto, se requiere un ácido mineral concentrado para protonar el acetonitrilo.



PROBLEMA 19-6

Clasifique cada conjunto de compuestos en orden de basicidad creciente.
(a) NaOH, NH_3, CH_3NH_2, Ph—NH_2 **(b)** anilina, *p*-metilanilina, *p*-nitroanilina
(c) anilina, pirrol, piridina, piperidina **(d)** pirrol, imidazol, 3-nitropirrol

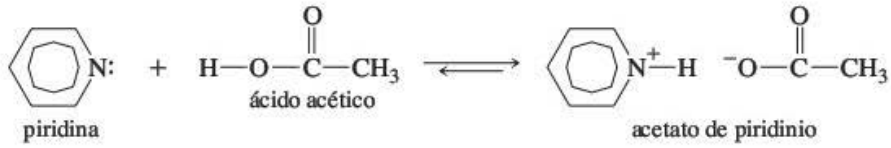
19-7 Sales de aminas

La protonación de una amina produce una **sal de amina**. La sal de amina está compuesta por dos tipos de iones: el catión de la amina protonada (un ion amonio) y el anión derivado del ácido. Las sales de aminas sencillas se conocen como **sales de amonio** sustituidas. Las sales de aminas complejas usan los nombres de la amina y del ácido que la conforman.



$(CH_3CH_2)_3N:$ + H_2SO_4 ⟷ $(CH_3CH_2)_3NH^+HSO_4^-$

trietilamina — ácido sulfúrico — hidrógeno sulfato de trietilamonio



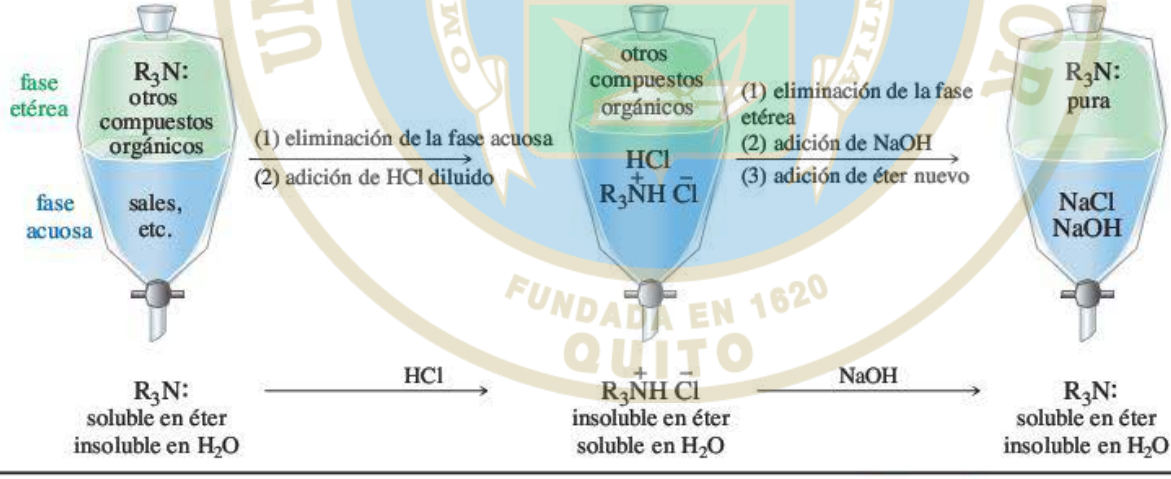
piridina — acetato de piridinio

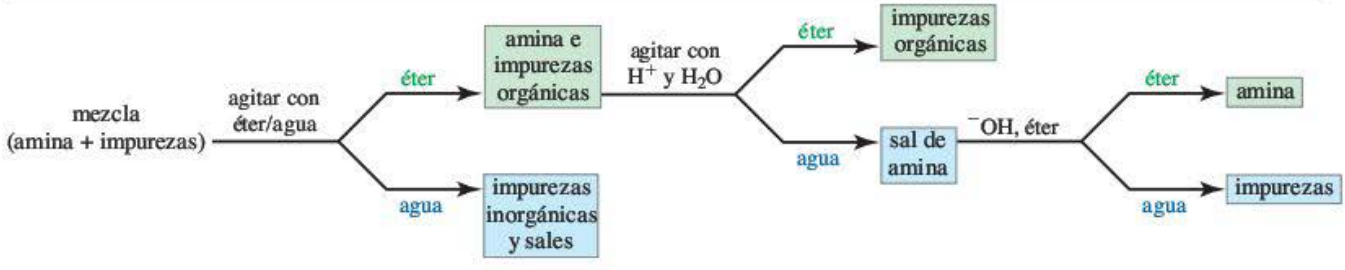
Las sales de aminas son sólidos no volátiles, iónicos y con puntos de fusión altos. Son mucho más solubles en agua que las aminas precursoras y sólo son ligeramente solubles en disolventes orgánicos no polares.

La formación de las sales de aminas puede usarse para aislar y caracterizar las aminas. La mayoría de las aminas que contienen más de seis átomos de carbono son relativamente insolubles en agua. En ácidos diluidos acuosos, estas aminas forman sus sales de amonio correspondientes y se disuelven. La formación de una sal soluble es una prueba característica para el grupo funcional amina.



Podemos usar la formación de las sales de aminas para separar las aminas de compuestos menos básicos (figura 19-6). Cuando se agita una solución de amina con una mezcla de dos fases de éter y agua, la amina se disuelve en su mayoría en la capa etérea. Al separar el agua (con impurezas inorgánicas) y adicionar ácido diluido, la amina se protona y disuelve en su mayoría en la fase acuosa. Al separar el éter (con las impurezas orgánicas), adicionar una fase de éter nueva, y después adicionar NaOH diluido se hace alcalina la disolución acuosa y se





■ **FIGURA 19-6**

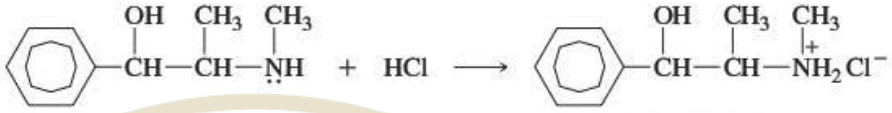
La basicidad de una amina puede usarse para su purificación. La amina es en un principio más soluble en éter que en agua. La adición de HCl diluido la convierte a la sal del ácido soluble en agua. La neutralización con NaOH regenera la amina libre.

La efedrina es el componente principal en el Ma Huang, un remedio herbolario que se usó originalmente para tratar el asma. Éste se anuncia ahora como un remedio "natural" para mejorar el estado de ánimo, reducir la fatiga y perder peso, pero estos efectos estimulantes en el corazón pueden ser fatales.

agita, lo cual desprotona a la amina. La amina libre se disuelve en la nueva fase etérea, la cual se separa y se destila para obtener la amina pura.

Muchos fármacos y otras aminas biológicas importantes se almacenan y usan como sus sales. Las sales de aminas son menos propensas a la descomposición por oxidación y otras reacciones, y prácticamente no tienen olor a pescado. Las sales son solubles en agua y con facilidad se convierten en disoluciones para jarabes e inyectables.

Como un ejemplo, el fármaco efedrina se usa mucho en medicinas contra las alergias y los resfriados. La efedrina funde a 79 °C, tiene un olor desagradable a pescado y es oxidada por el aire formando productos inactivos indeseables. El hidrocloruro de efedrina funde a 217 °C, no se oxida con facilidad y prácticamente no tiene olor. Por supuesto, se prefieren las sales de hidrocloruro para los medicamentos.



efedrina pf 79 °C, maloliente, se oxida con facilidad por el aire

hidrocloruro de efedrina pf 217 °C, sin olor, estable



El hidrocloruro de cocaína con frecuencia se divide en "líneas" en un espejo y después se esnifa (aspira). La cocaína "crack" se vende como "piedras", las cuales se fuman de manera común en una pipa.

La química de las sales de aminas desempeña un papel importante en el tráfico de drogas ilícitas. Por ejemplo, la cocaína es por lo general contrabandeada y "aspirada" como su sal de hidrocloruro, la cual es más estable y produce menos olor para alertar a las autoridades. Fumar cocaína produce un efecto más intenso (y una mayor adicción) debido a la absorción rápida por los tejidos de los pulmones. Pero el hidrocloruro de cocaína no es volátil; tiende a descomponerse antes de vaporizarse. Tratando el cloruro de cocaína con hidróxido de sodio y extrayéndolo en éter se convierte de nuevo a la "base libre" volátil para fumarla. La producción de la "base libre" de la cocaína es peligrosa debido a que involucra grandes cantidades de éter. Una alternativa más simple es mezclar la pasta del hidrocloruro de cocaína con bicarbonato de sodio y dejar que se seque para formar "piedras". Esta mezcla se llama "cocaína crack", debido a que produce un sonido crujiente cuando se calienta.



hidrocloruro de cocaína

"base libre" de la cocaína

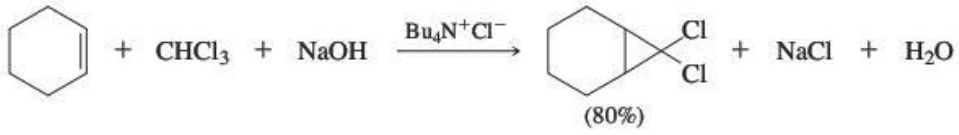
19-8 Sales de aminas como catalizadores de transferencia de fase

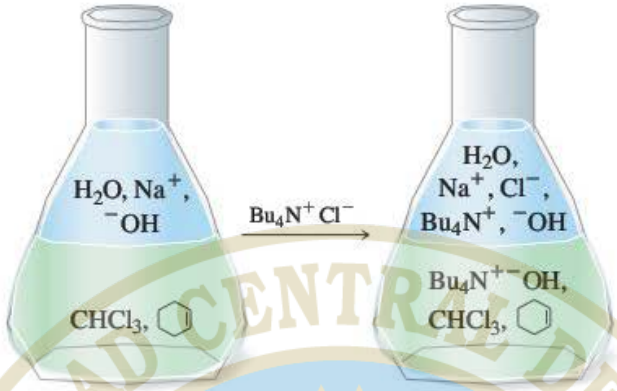
Las sales de amonio cuaternario ($R_4N^+ {}^-X$) son muy útiles porque son algo solubles en agua y en disolventes orgánicos no polares. Funcionan como **catalizadores de transferencia de fase** para transferir reactivos iónicos a los disolventes orgánicos, en los cuales de otra manera no podrían disolverse. Como un ejemplo, considere la reacción que se muestra en la figura 19-7. Esta reacción genera diclorocarbeno ($:CCl_2$) por una alfa eliminación usando hidróxido de sodio (vea la sección 8-11B). El diclorocarbeno se adiciona al ciclohexeno para formar un nuevo anillo de ciclopropano.

En la figura 19-7 el matraz de la izquierda muestra la reacción antes de adicionar un catalizador de transferencia de fase. El agua forma la capa superior y el cloroformo forma la capa inferior. El hidróxido de sodio se disuelve en agua pero no en cloroformo, por lo que está totalmente en la capa acuosa. El ciclohexeno se disuelve en cloroformo pero no en agua, por lo que está totalmente en la capa de cloroformo. Ocurre una reacción muy pequeña en estas condiciones, aún usando un agitador de alta velocidad.

El matraz de la derecha muestra la reacción después de adicionar el cloruro de tetrabutilamonio, un catalizador de transferencia de fase. El ion tetrabutilamonio forma un par iónico con el ion hidróxido. Este par iónico tiene grupos alquilo grandes que mejoran su solubilidad en disolventes orgánicos, por lo que puede migrar (ayudado por la agitación de alta velocidad) a la capa de cloroformo. En la fase orgánica, el ion hidróxido es más reactivo que en la fase acuosa debido a que pierde la solvatación de las moléculas de agua. El hidróxido reacciona con el cloroformo para formar diclorocarbeno, el cual reacciona con el ciclohexeno para generar el correspondiente ciclopropano.

Reacción total



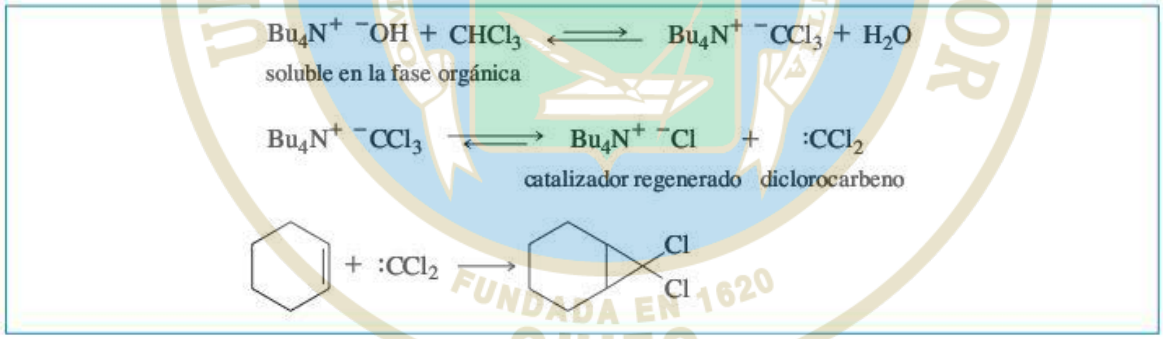


Mecanismo

1. Fase acuosa



2. Fase orgánica



■ **FIGURA 19-7**
Uso de un catalizador de transferencia de fase. Este ejemplo muestra la reacción del ciclohexeno y el cloroformo, ambos insolubles en agua, con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50 por ciento.

Otros aniones pueden transferirse a las fases orgánicas por el catalizador de transferencia de fase tetraalquilamonio. Por ejemplo, el cianuro de sodio (NaCN) no es soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, pero el ion cianuro (^-CN) puede usarse como un nucleófilo en disolventes orgánicos en condiciones de transferencia de fase, como se muestra aquí. Al igual que el ion hidróxido, el ion cianuro es un nucleófilo más fuerte en la fase orgánica debido a que no está solvatado por las moléculas de agua.

$$Bu_4N^+\ ^-Cl + Na^+\ ^-CN \rightleftharpoons Bu_4N^+\ ^-CN + Na^+\ ^-Cl \quad \text{(fase acuosa)}$$

insoluble en la fase orgánica

$$Bu_4N^+\ ^-CN + R{-}CH_2{-}Cl \longrightarrow R{-}CH_2{-}C{\equiv}N + Bu_4N^+\ ^-Cl \quad \text{(fase orgánica)}$$

soluble en la fase orgánica — un nitrilo

19-9 Espectroscopia de aminas

19-9A Espectroscopia infrarroja

La absorción IR más confiable de las aminas primarias y secundarias es el estiramiento N—H cuya frecuencia aparece entre 3200 y 3500 cm^{-1}. Ya que esta absorción es con frecuencia amplia, se confunde con facilidad con la absorción O—H de un alcohol. Sin embargo, en la mayoría de los casos, uno o más picos son visibles en la región del estiramiento ancho N—H del espectro de una amina. Las aminas primarias ($R—NH_2$) por lo general producen dos picos anchos N—H, a partir de estiramientos simétrico y antisimétrico. Las aminas secundarias ($R_2N—H$) por lo general producen sólo un pico, y las aminas terciarias (R_3N) no producen absorciones N—H.

En la figura 19-8 aparecen las absorciones N—H características como dos picos en la parte superior del pico ancho N—H en el espectro IR de la propan-1-amina, una amina primaria. El problema 19-7 contrasta el estiramiento N—H de una amina secundaria con el de una amina primaria y el estiramiento O—H de un alcohol.

Aunque el espectro IR de una amina también contiene absorciones resultantes de las vibraciones de los enlaces C—N, estas vibraciones aparecen alrededor de 1000 a 1200 cm^{-1}, en la misma región que las vibraciones C—C y C—O. Por tanto, no son muy útiles para identificar una amina.

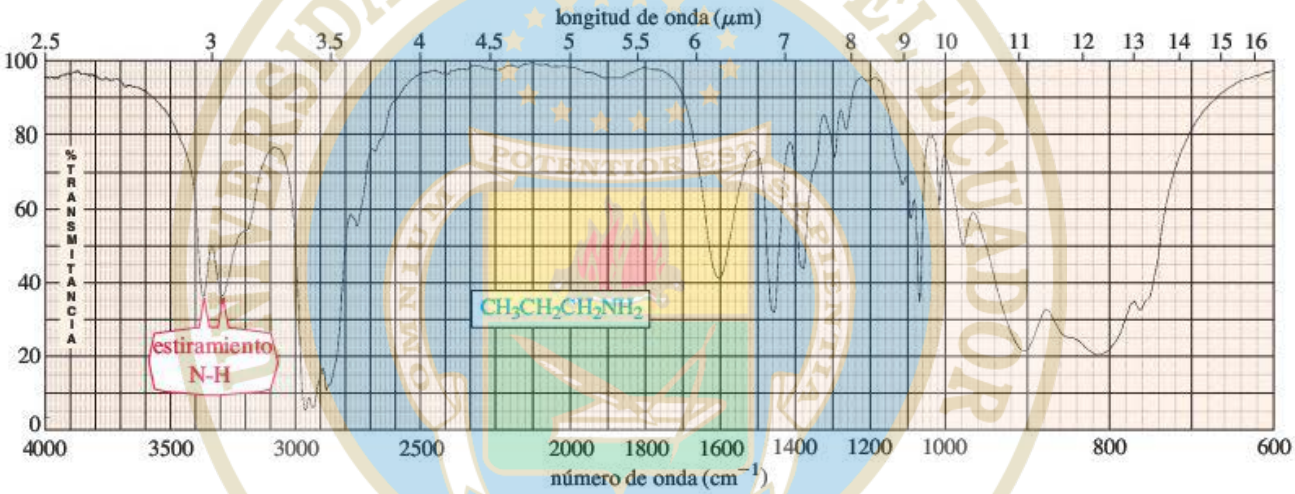
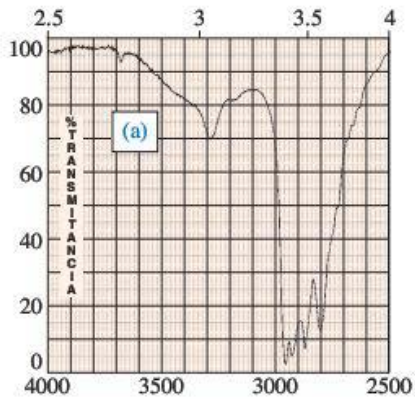
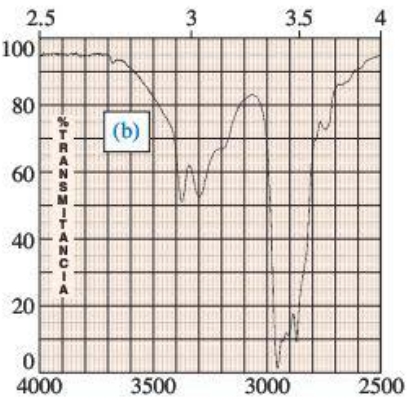


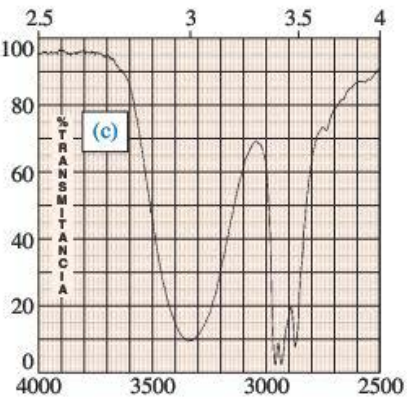
FIGURA 19-8
Espectro (de) infrarrojo de la propan-1-amina. Observe las absorciones del estiramiento N—H características a 3300 y 3400 cm^{-1}.

PROBLEMA 19-7

Los siguientes espectros IR parciales corresponden a una amina primaria, una amina secundaria y un alcohol. Asigne el grupo funcional para cada espectro.





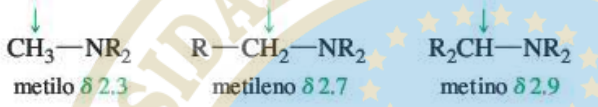


19-9B Espectroscopia de RMN de protón

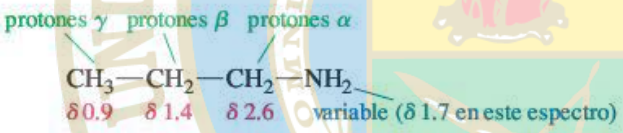
Como los protones O—H de los alcoholes, los protones N—H de las aminas absorben a desplazamientos químicos que dependen de la extensión de los enlaces por puentes de hidrógeno. El disolvente y la concentración de la muestra influyen en el enlace por puentes de hidrógeno y, por tanto, en el desplazamiento químico. Los desplazamientos químicos N—H comunes aparecen en el intervalo de $\delta 1$ a $\delta 4$.

Otra similitud entre los protones O—H y N—H es su característica, en muchos casos, para no mostrar un desdoblamiento espín-espín. En algunas muestras, los protones N—H se intercambian de una molécula a otra a una velocidad que es más rápida que la escala de tiempo del experimento de la RMN, y los protones N—H no muestran el acoplamiento magnético. En ocasiones los protones N—H de una amina muy pura mostrarán un desdoblamiento limpio, pero estos casos son raros. Por lo regular, los protones N—H aparecen como señales anchas. Una señal ancha puede despertar sospecha de que hay protones N—H. Como con los protones O—H, una señal de protones N—H disminuye o desaparece después de la agitación de la muestra con D_2O.

El nitrógeno no es tan electronegativo como el oxígeno y los halógenos, por lo que los protones en los átomos de carbono α de las aminas no están tan desprotegidos. Los protones de los átomos de carbono α de una amina por lo general presentan señales entre $\delta 2$ y $\delta 3$, pero la posición exacta depende de la estructura y la sustitución de la amina.



Los protones que son beta a un átomo de nitrógeno muestran un efecto mucho menor, por lo general presentando señales en el intervalo $\delta 1.1$ a $\delta 1.8$. Estos desplazamientos químicos provocan un movimiento de campo bajo de alrededor de 0.2 ppm como resultado de una interacción beta. El espectro de RMN de la propan-1-amina (figura 19-9) muestra estos desplazamientos químicos característicos.



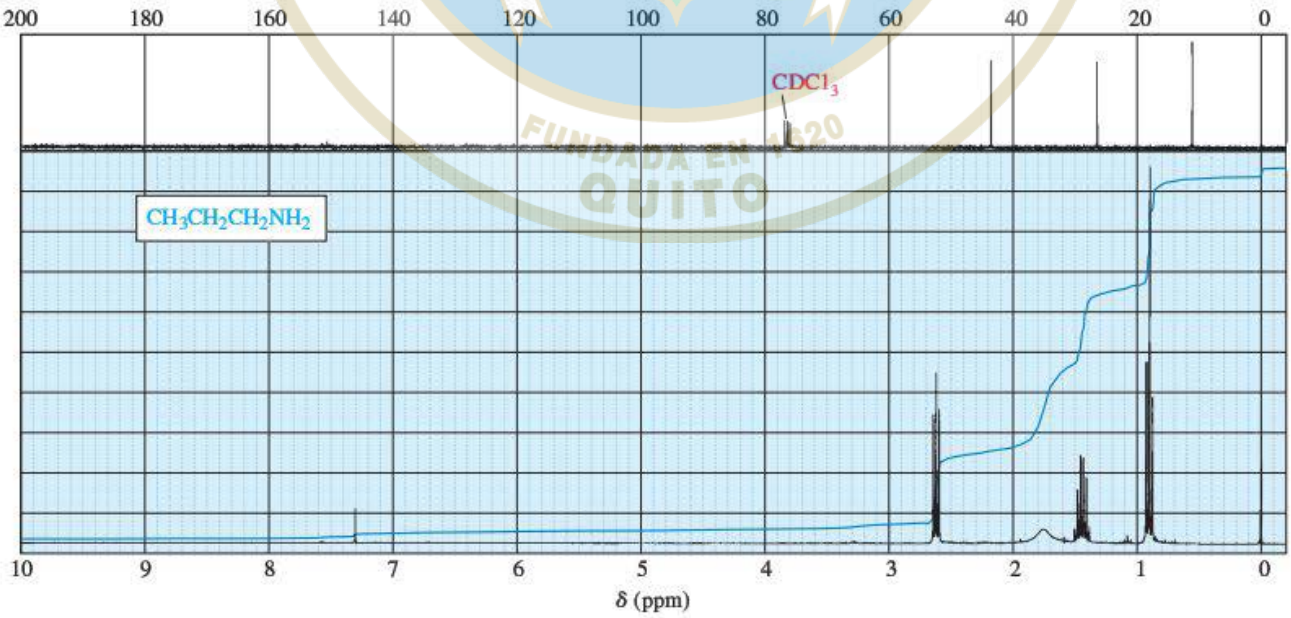


FIGURA 19-9
Espectros de RMN de protón y ^{13}C de la propan-1-amina.

19-9C Espectroscopia de RMN de carbono

El átomo de carbono α enlazado al nitrógeno de una amina por lo general muestra un desplazamiento químico de aproximadamente 30 a 50 ppm. Este intervalo concuerda con nuestra regla general de que un átomo de carbono muestra un desplazamiento químico 20 veces tan grande como el protón enlazado a éste. Por ejemplo, en la propan-1-amina (figura 19-9), el átomo de carbono α presenta una señal a 45 ppm, mientras que sus protones aparecen a 2.7 ppm. El carbono β está menos desprotegido, presentando una señal a 27 ppm, comparado con la señal del protón a 1.5 ppm. El átomo de carbono γ muestra un efecto pequeño de la presencia del átomo de nitrógeno, y aparece a 11 ppm. La tabla 19-4 muestra los desplazamientos químicos de la RMN de carbono de algunas aminas representativas.

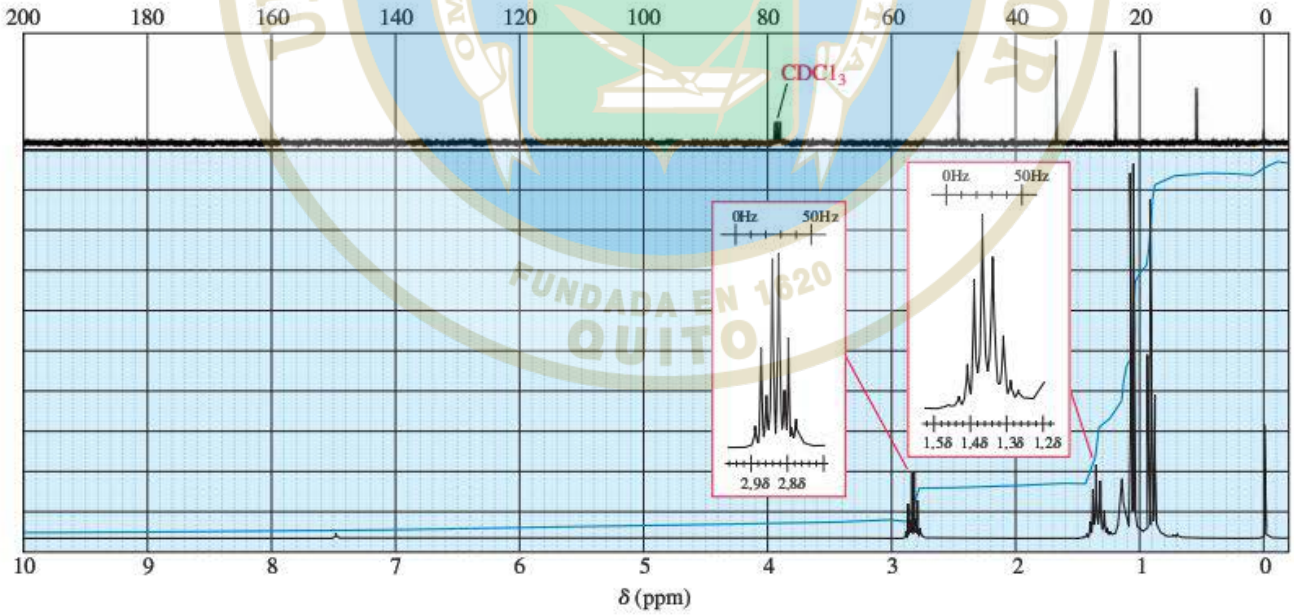
TABLA 19-4

Desplazamientos químicos de RMN de carbono de algunas aminas representativas

δ	γ	β	α	
			$\underset{26.9}{CH_3}-NH_2$	metanamina
		$\underset{17.7}{CH_3}-\underset{35.9}{CH_2}-NH_2$		etanamina
	$\underset{11.2}{CH_3}-\underset{27.3}{CH_2}-\underset{44.9}{CH_2}-NH_2$			propan-1-amina
$\underset{14.0}{CH_3}-\underset{20.4}{CH_2}-\underset{36.7}{CH_2}-\underset{42.3}{CH_2}-NH_2$				butan-1-amina

PROBLEMA 19-8

Los espectros de RMN de protón y ^{13}C de un compuesto de fórmula $C_4H_{11}N$ se muestran aquí. Determine la estructura de esta amina y proporcione las asignaciones de las señales para todos los protones en la estructura.



PROBLEMA 19-9

Los desplazamientos químicos de RMN de carbono de la dietilmetilamina, piperidina, propan-1-ol y propanal son los siguientes. Determine cuál espectro corresponde a cada estructura y muestre que átomo(s) de carbono es (son) responsable(s) para cada señal.

(a) 25.9, 27.8, 47.9 **(b)** 12.4, 41.0, 51.1 **(c)** 7.9, 44.7, 201.9 **(d)** 10.0, 25.8, 63.6

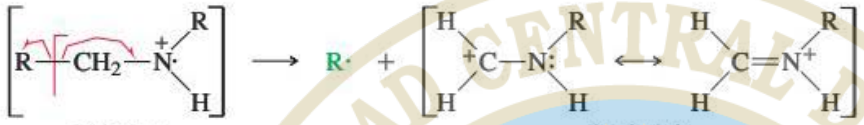
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

19-9D Espectrometría de masas

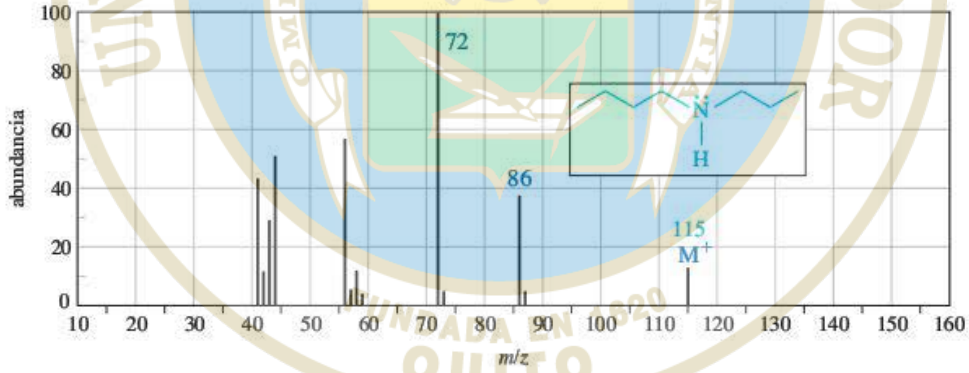
La primera información que proporciona el espectro de masas es la masa molecular. Los compuestos estables que contienen sólo carbono, hidrógeno, oxígeno, cloro, bromo y yodo producen iones moleculares con números de masa pares. La mayoría de sus fragmentos tienen números de masa impares. Éste es debido a que el carbono y el oxígeno tienen valencias y números de masa pares, y el hidrógeno, cloro, bromo y yodo tienen valencias y números de masa impares.

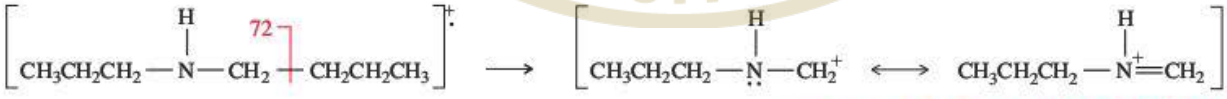
El nitrógeno tiene una valencia impar y un número de masa par. Cuando un átomo de nitrógeno está presente en una molécula estable, la masa molecular es impar. De hecho, cada vez que un número impar de átomos de nitrógeno está presente en una molécula, el ion molecular tiene un número de masa impar. La mayoría de los fragmentos tienen números de masa pares.

La fragmentación más común de las aminas es la ruptura α para formar un catión estabilizado por resonancia: un ion *iminio*. Este ion es tan sólo una versión protonada de una imina (sección 18-16).



La figura 19-10 muestra el espectro de masas de la butilpropilamina. El pico base (m/z 72) corresponde a una ruptura α con pérdida de un radical propilo para formar un ion iminio estabilizado por resonancia. Una ruptura α similar, con pérdida de un radical etilo, produce el pico a m/z 86.





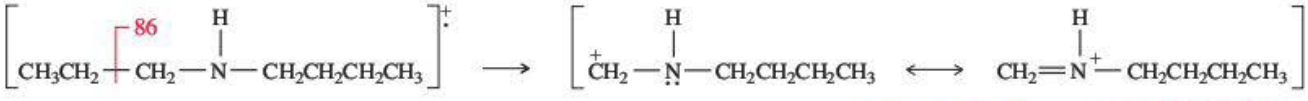
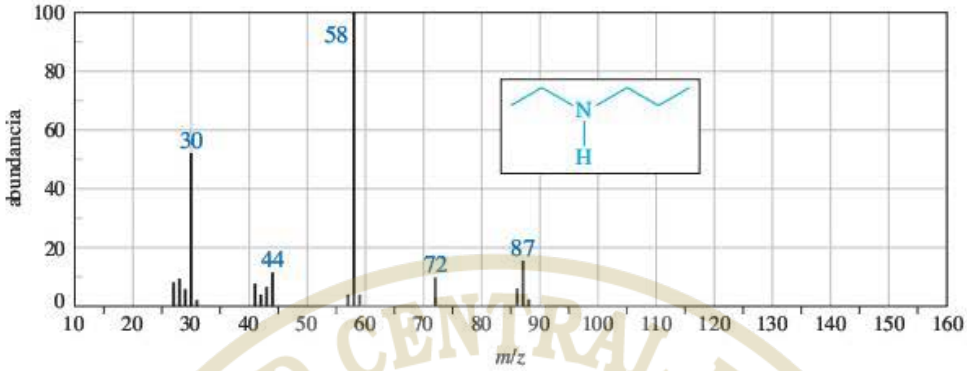


FIGURA 19-10
Espectro de masas de la butilpropilamina. Observe el número de masa impar del ion molecular y los números de masas pares de la mayoría de los fragmentos. El pico base corresponde a una ruptura α en el grupo butilo, produciendo un radical propilo y un ion iminio estabilizado por resonancia.

PROBLEMA 19-10

(a) Muestre cómo ocurre la fragmentación para producir el pico base a m/z 58 en el espectro de masas de la etilpropilamina, mostrado aquí.
(b) Muestre cómo una ruptura similar en el grupo etilo produce un ion de m/z 72.
(c) Explique por qué el pico a m/z 72 es mucho menos abundante que uno a m/z 58.

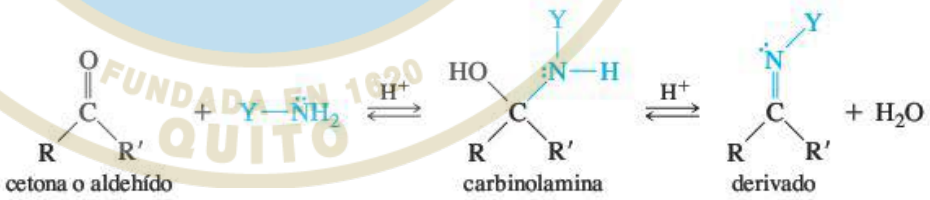


19-10 Reacciones de aminas con cetonas y aldehídos (repaso)

En contraste con otros grupos funcionales, estudiaremos las reacciones de aminas antes de que estudiemos sus síntesis. Este método es mejor debido a que la mayoría de las síntesis de aminas involucra las reacciones de aminas. Comienzan con una amina (o amoniaco) y la adición de grupos para formar aminas más sustituidas. Al estudiar primero las reacciones, podemos comprender fácilmente cómo usar estas reacciones para convertir aminas más sencillas a aminas más complejas.

En la sección 18-16 explicamos que las aminas atacan a las cetonas y aldehídos. Cuando este ataque nucleofílico es seguido por la deshidratación, resulta una imina (base de Schiff). La reacción análoga de un derivado de hidracina produce una hidrazona y la reacción con hidroxilamina forma una oxima. En la sección 19-19 usaremos estas reacciones para sintetizar aminas.

Y = H o alquilo produce una imina
Y = OH produce una oxima
Y = NHR produce una hidrazona



19-11 Sustitución aromática de arilaminas y piridina

19-11A Sustitución electrofílica aromática de las arilaminas

En una arilamina, los electrones no enlazados en el nitrógeno ayudan a estabilizar los intermediarios resultantes del ataque electrofílico en la posición *orto* o *para* respecto al grupo amina. Como resultado, los grupos amino son grupos activadores fuertes y *orto*-, *para*-directores. La figura 19-11 muestra los complejos sigma involucrados en la sustitución *orto* y *para* de la anilina.

Las reacciones siguientes muestran la halogenación de los derivados de anilina, la cual ocurre rápidamente sin un catalizador. Si usamos un exceso de reactivo, todas las posiciones no sustituidas *orto* y *para* respecto al grupo amino se sustituyen.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1620 QUITO

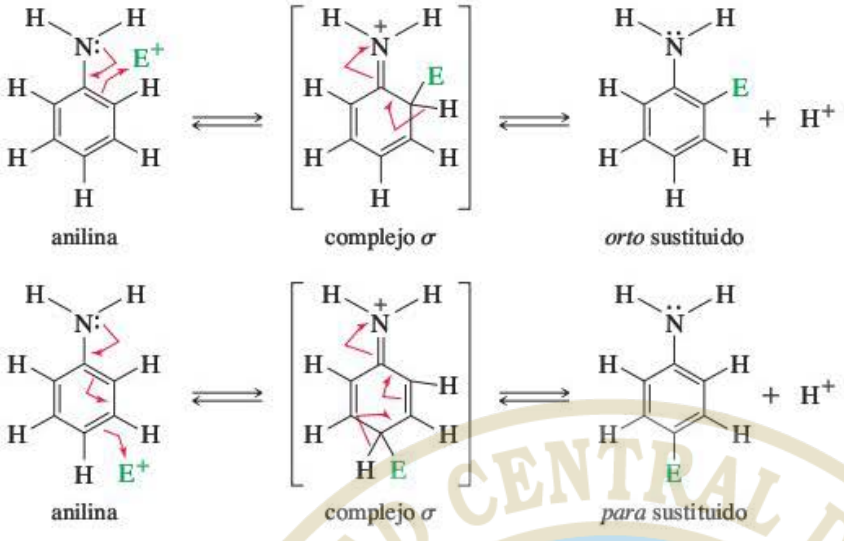
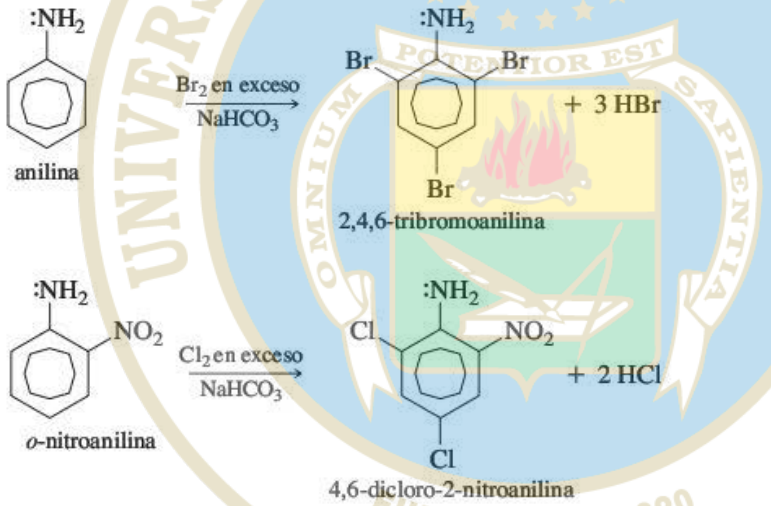


FIGURA 19-11
El grupo amino es un activador fuerte y *orto*-, *para*-director. Los electrones no enlazados en el nitrógeno estabilizan el complejo σ cuando ocurre el ataque a las posiciones *orto* y *para*.



Sin embargo, se debe tener cuidado en las reacciones con derivados de anilina. Los reactivos muy ácidos protonan el grupo amino, produciendo una sal de amonio que tiene una carga total positiva. El grupo $—NH_3^+$ es un desactivador fuerte (y permite la sustitución *meta*). Por tanto, los reactivos muy ácidos son inadecuados para la sustitución electrofílica de las anilinas. Los ácidos oxidantes (como los ácidos nítrico y sulfúrico) pueden oxidar el grupo amino, produciendo la descomposición y reacciones violentas ocasionales. En la sección 19-13 explicaremos cómo el grupo amino puede ser acilado para disminuir su basicidad y permitir la sustitución con una amplia variedad de electrófilos.



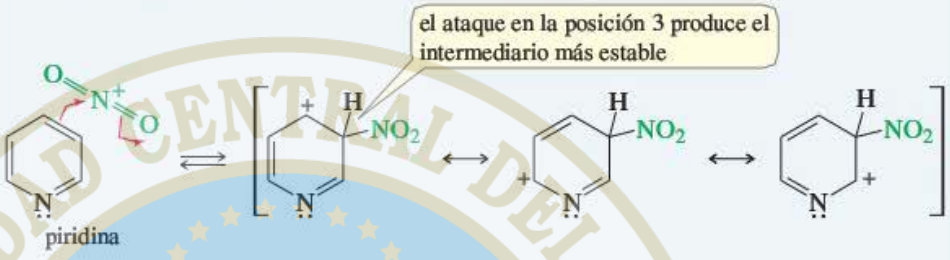
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620

19-11B Sustitución electrofílica aromática de la piridina

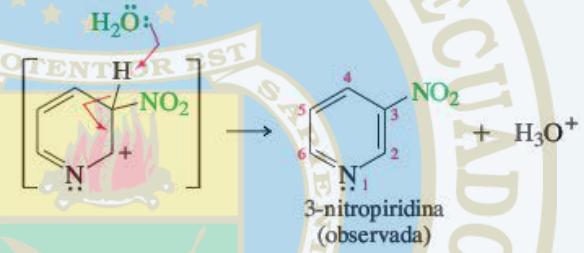
En las reacciones de sustitución electrofílica aromática, la piridina se parece a un benceno fuertemente desactivado. Las reacciones de Friedel-Crafts fallan por completo y otras sustituciones requieren condiciones muy fuertes. La desactivación resulta del efecto atractor de densidad electrónica del átomo de nitrógeno electronegativo. Sus electrones no enlazados son perpendiculares al sistema π y no pueden estabilizar el intermediario con carga positiva. Cuando la piridina reacciona, produce una sustitución en la posición 3, análoga a la sustitución *meta* mostrada por los derivados de benceno desactivados.

MECANISMO 19-1 Sustitución electrofílica aromática de la piridina

Paso 1: *el ataque ocurre en la posición 3.*

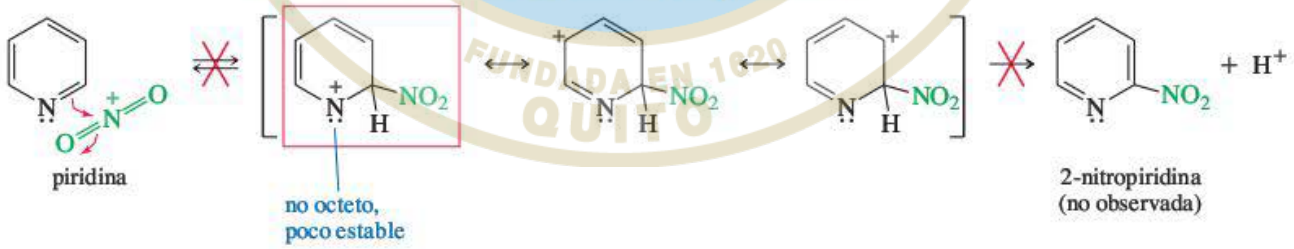


Paso 2: *la pérdida de un protón forma el producto.*



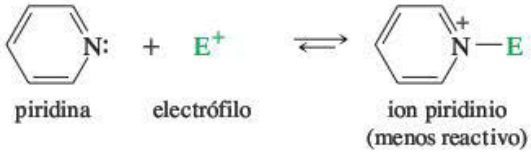
En comparación, considere el intermediario poco estable que se formaría por el ataque en la posición 2.

No se observa el ataque en la posición 2 (o posición 4).



El ataque electrofílico a la piridina en la posición 2 forma un intermediario inestable, con una de las estructuras de resonancia que muestra una carga positiva y sólo seis electrones en el nitrógeno. En contraste, las tres formas de resonancia del intermediario a partir del ataque en la posición 3 colocan la carga positiva en los átomos de carbono menos electronegativos.

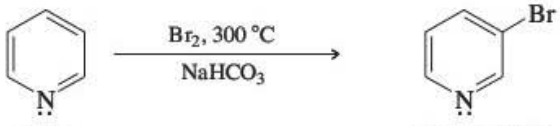
La sustitución electrofílica de la piridina es difícil porque el átomo de nitrógeno es atacado por electrófilos y adquiere una carga positiva. El ion piridinio con carga positiva es aún más resistente que la piridina a la sustitución electrofílica.



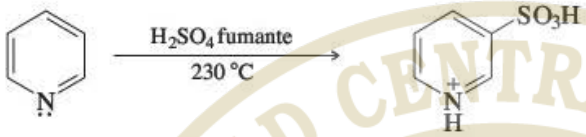
PROBLEMA 19-11

Proponga un mecanismo para la nitración de la piridina en la posición 4 y muestre por qué esta orientación no es favorecida.

Aquí se muestran dos sustituciones electrofílicas de la piridina. Observe que estas reacciones requieren de condiciones drásticas, y los rendimientos van de bajos a regulares.



piridina — 3-bromopiridina (30%)



piridina — ácido piridin-3-sulfónico (protonado) (70%)

PROBLEMA 19-12

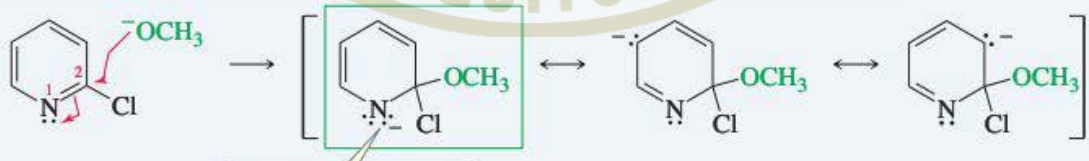
Proponga un mecanismo para la sulfonación de la piridina, indicando por qué la sulfonación ocurre en la posición 3.

19-11C Sustitución nucleofílica aromática de la piridina

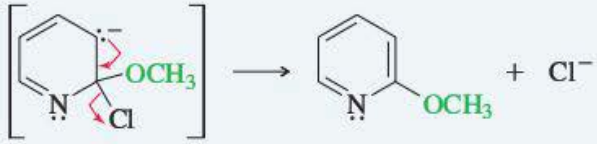
La piridina está desactivada hacia el ataque electrofílico, pero está activada hacia el ataque por nucleófilos ricos en densidad electrónica; es decir, está activada hacia la sustitución nucleofílica aromática. Si existe un buen grupo saliente en cualquiera de las posiciones 2 o 4, puede atacar un nucleófilo y desplazar el grupo saliente. La siguiente reacción muestra el ataque nucleofílico en la posición 2. El intermediario está estabilizado por la deslocalización de la carga negativa hacia el átomo de nitrógeno electronegativo. Esta estabilización no es posible si el ataque ocurre en la posición 3.

MECANISMO 19-2 Sustitución nucleofílica aromática de la piridina

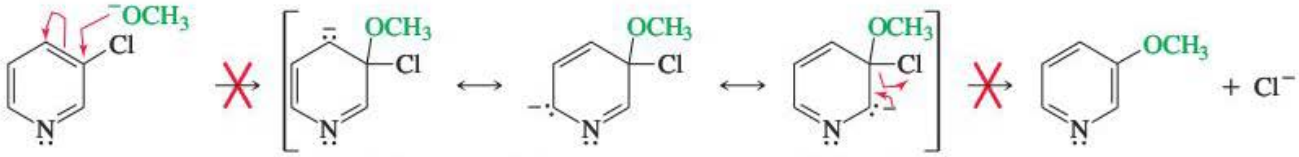
Paso 1: el ataque nucleofílico en la posición 2 (o en la posición 4) forma un intermediario estabilizado.



Paso 2: la eliminación del grupo saliente forma el producto.



Ataque nucleofílico en la posición 3 (no observado).



(sin deslocalización de la carga negativa sobre el nitrógeno)

PROBLEMA 19-13

Hemos considerado la sustitución nucleofílica aromática de la piridina en las posiciones 2 y 3 pero no en la posición 4. Complete los tres casos posibles mostrando el mecanismo para la reacción del ion metóxido con la 4-cloropiridina. Muestre cómo se estabiliza el intermediario mediante la deslocalización de la carga hacia el átomo de nitrógeno.

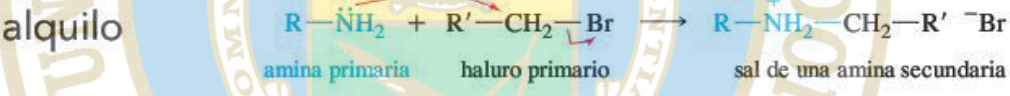
PROBLEMA 19-14

(a) Proponga un mecanismo para la reacción de la 2-bromopiridina con el amiduro de sodio para producir la 2-aminopiridina.

(b) Cuando la 3-bromopiridina se usa en esta reacción, se requieren condiciones de reacción fuertes y resulta una mezcla de la 3-aminopiridina y la 4-aminopiridina. Proponga un mecanismo para explicar este resultado inesperado.

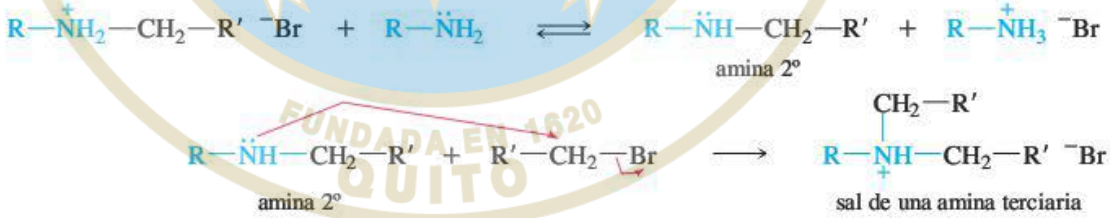
19-12 Alquilación de aminas por haluros de alquilo

Las aminas reaccionan con haluros de alquilo primarios para formar haluros de alquilamonio. La alquilación se lleva a cabo por el mecanismo de S_N2, por lo que no es factible con haluros terciarios debido a que están muy impedidos. Los haluros secundarios con frecuencia producen rendimientos bajos, con la eliminación que predomina sobre la sustitución nucleofílica.



amina primaria — haluro primario — sal de una amina secundaria

Desafortunadamente, la sal formada en un principio puede desprotonarse. La amina secundaria resultante es nucleofílica y puede reaccionar con otra molécula del haluro.

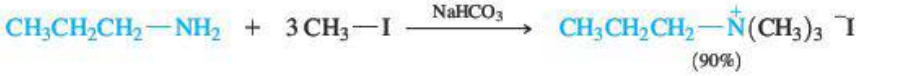


amina 2° — amina 2° — sal de una amina terciaria

La desventaja de la alquilación directa reside en que no se detiene en el paso deseado. Incluso si sólo se adiciona un equivalente del haluro, algunas moléculas de amina reaccionarán una vez, algunas dos veces y otras tres veces (para formar la sal de tetraalquilamonio). Otras no reaccionarán. El resultado es una mezcla compleja.

La alquilación de las aminas puede dar buenos rendimientos de los productos de alquilación deseados en dos tipos de reacciones:

1. *Alquilación "exhaustiva" a la sal de tetraalquilamonio.* Las mezclas de diferentes productos alquilados se evitan si se adiciona haluro de alquilo suficiente para alquilar la amina cuantas veces sea posible. Esta **alquilación exhaustiva** forma una sal de tetraalquilamonio. Una base moderada (con frecuencia $NaHCO_3$ o NaOH diluido) se adiciona para desprotonar las aminas alquiladas intermediarias y neutralizar las cantidades grandes de HX formado.



(90%)

PROBLEMA 19-15

Proponga un mecanismo que muestre las alquilaciones individuales para formar esta sal de amonio cuaternario.

2. *Reacción con un gran exceso de amoniaco.* Debido a que el amoniaco es barato y tiene una masa molecular baja, es conveniente usarlo en grandes cantidades. La adición de un haluro de alquilo primario a un gran exceso de amoniaco forma la amina primaria y la probabilidad de la dialquilación es pequeña. El amoniaco en exceso simplemente se elimina evaporándolo.

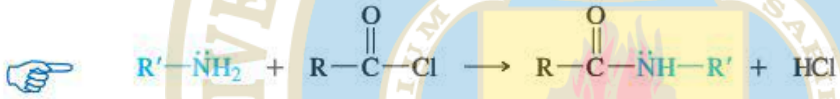


PROBLEMA 19-16

Muestre cómo usaría la alquilación directa para sintetizar los siguientes compuestos.
(a) yoduro de benciltrimetilamonio (b) pentan-1-amina (c) bencilamina

19-13 Acilación de aminas por cloruros de ácido

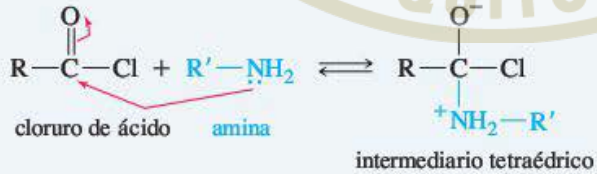
Las aminas primarias y secundarias reaccionan con haluros de ácido para formar amidas. Esta reacción es una *sustitución nucleofílica en el grupo acilo*: la sustitución de un grupo saliente en el carbono del grupo carbonilo por un nucleófilo. En los capítulos 20 y 21 estudiaremos la sustitución nucleofílica en el grupo acilo con más detalle. En este caso, la amina sustituye al ion cloruro.



La amina ataca al grupo carbonilo de un cloruro de ácido de manera idéntica que el ataque al grupo carbonilo de una cetona o aldehído. El cloruro de ácido es más reactivo que una cetona o un aldehído debido a que el átomo de cloro electronegativo atrae la densidad electrónica del carbono del grupo carbonilo, haciéndolo más electrofílico. El átomo de cloro en el intermediario tetraédrico es un buen grupo saliente. El intermediario tetraédrico elimina el cloruro para formar la amida. Con frecuencia se adiciona una base como la piridina o el NaOH para neutralizar el HCl formado.

MECANISMO 19-3 Acilación de una amina por un cloruro de ácido

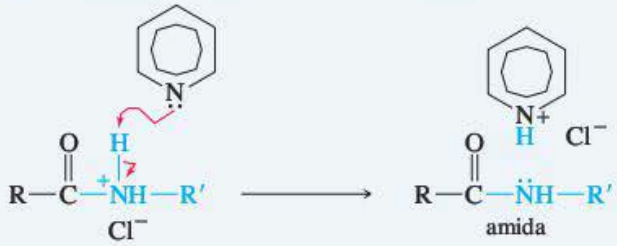
Paso 1: un nucleófilo ataca al grupo carbonilo muy electrofílico del cloruro de ácido para formar un intermediario tetraédrico.



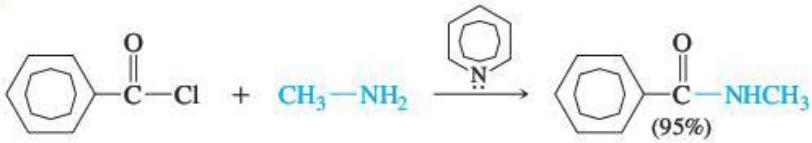
Paso 2: el intermediario tetraédrico elimina el ion cloruro.



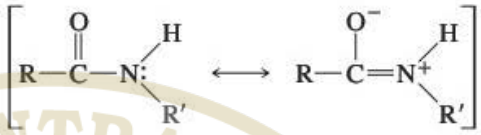
Paso 3: la pérdida de un protón forma la amida.



Ejemplo

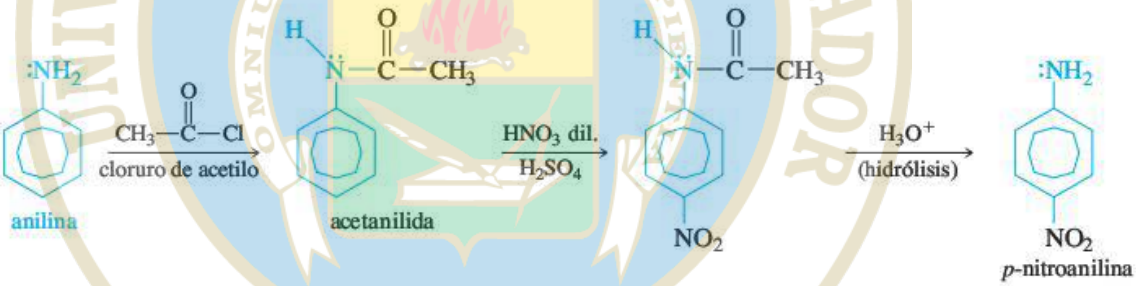


La amida producida en esta reacción por lo general no experimenta acilación posterior. Las amidas son estabilizadas por una estructura de resonancia que involucra a los electrones no enlazados del nitrógeno y que deja una carga positiva en el nitrógeno. Como un resultado, las amidas son mucho menos básicas y menos nucleofílicas que las aminas.



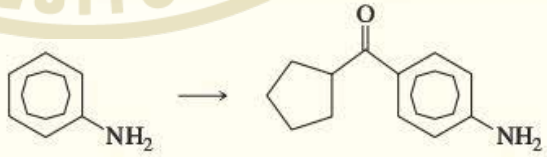
estabilización por resonancia de una amida

La poca basicidad de las amidas tiene una gran utilidad en la sustitución electrofílica aromática. Por ejemplo, si el grupo amino de la anilina se acetila para formar acetanilida, la amida resultante es todavía un grupo activante y *orto*-, *para*-director. Sin embargo, a diferencia de la anilina, la acetanilida puede tratarse con reactivos ácidos (y oxidantes moderados) como se muestra a continuación. Los grupos arilamino con frecuencia se acilan antes de realizar sustituciones adicionales en el anillo, y el grupo acilo se elimina después mediante una hidrólisis ácida o básica (sección 21-7C).



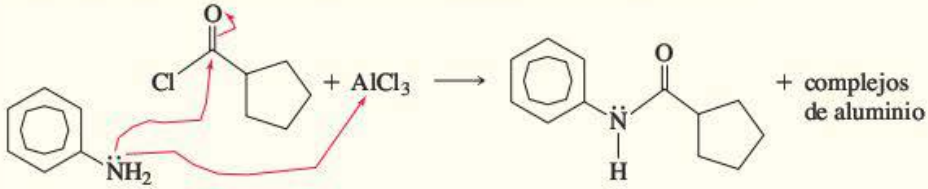
PROBLEMA RESUELTO 19-1

Muestre cómo podría llevar a cabo la conversión sintética siguiente con un buen rendimiento.

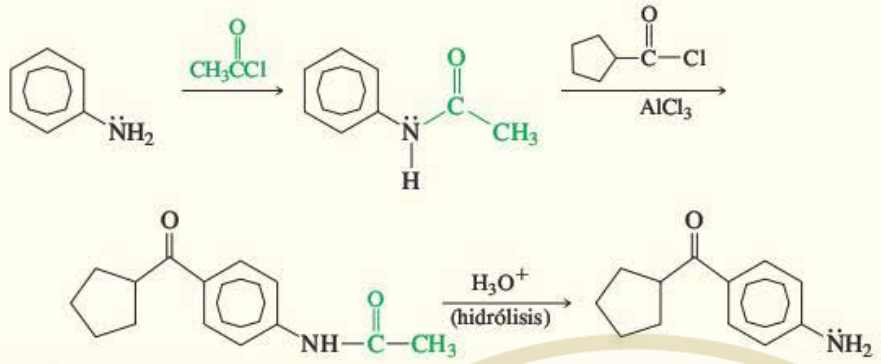


SOLUCIÓN

Intentar la acilación de Friedel-Crafts de la anilina tendría varios problemas. El grupo amino libre puede atacar tanto al cloruro de ácido como al catalizador que es un ácido de Lewis.



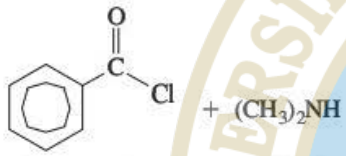
Podemos controlar la nucleofilicidad del grupo amino de la anilina convirtiéndola a una amida, la cual es todavía activadora y *orto*-, *para*-directora en la reacción de Friedel-Crafts. La acilación, seguida por la hidrólisis de la amida, forma el producto deseado.



PROBLEMA 19-17

Proporcione los productos esperados a partir de las siguientes reacciones.

(a) cloruro de acetilo + etilamina

(b) 

cloruro de benzoilo dimetilamina

(c) 

cloruro de hexanoilo piperidina

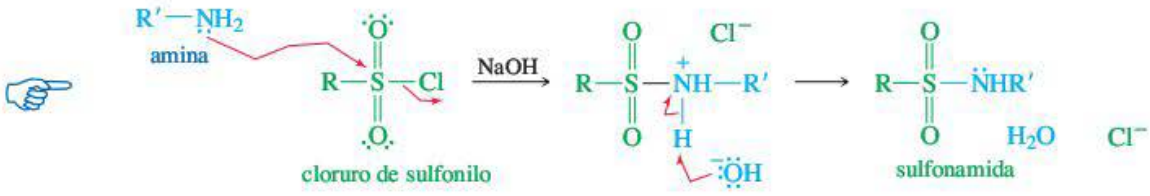
19-14 Formación de sulfonamidas

Los cloruros de sulfonilo son los cloruros de ácido de los ácidos sulfónicos. Como los cloruros de acilo, los cloruros de sulfonilo son muy electrofílicos.



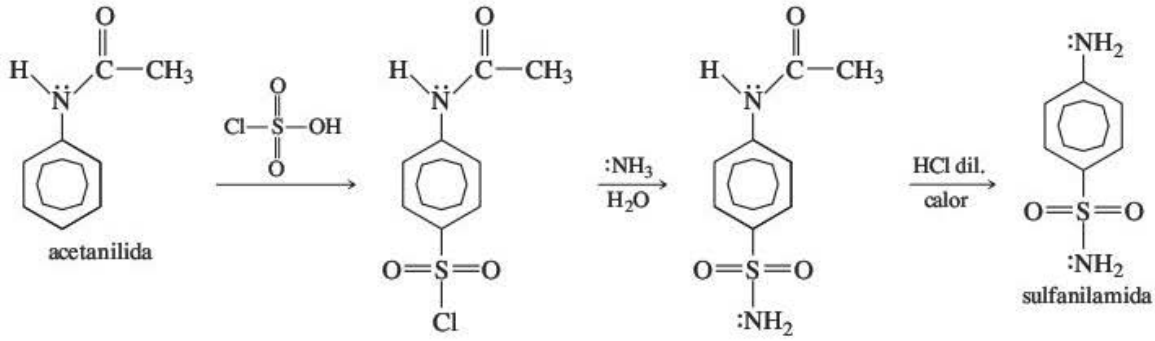
un ácido carboxílico | un cloruro de acilo (cloruro de ácido) | un ácido sulfónico | un cloruro de sulfonilo

Una amina primaria o secundaria ataca a un cloruro de sulfonilo y desplaza el ion cloruro para formar una amida. A las amidas de los ácidos sulfónicos se les llama **sulfonamidas**. Esta reacción es similar a la formación de un éster de un ácido sulfónico a partir de un cloruro de sulfonilo (como el cloruro de tosilo) y un alcohol (sección 11-5).



amina | cloruro de sulfonilo | sulfonamida

Los *fármacos sulfa* son una clase de sulfonamidas que se usan como agentes antibacteriales. En 1936, se descubrió que la sulfanilamida era efectiva contra las infecciones causadas por los estreptococos. La sulfanilamida se sintetiza a partir de la acetanilida (teniendo el grupo amino protegido como una amida) por clorosulfonación seguido por el tratamiento con amoniaco. La reacción final es la hidrólisis del grupo protector para formar la sulfanilamida.

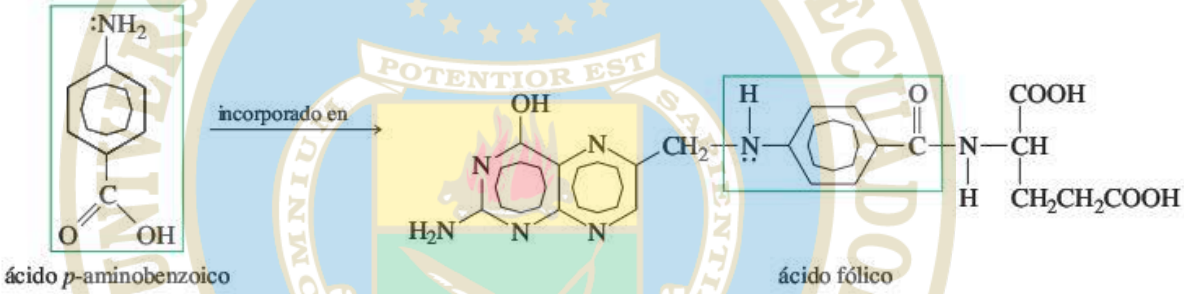


Durante la Segunda Guerra Mundial los soldados estadounidenses cargaban un botiquín que contenía sulfanilamida en polvo y en tabletas. Los médicos ponían el polvo en las heridas abiertas para combatir la infección y las tabletas se usaban para prevenir y tratar la gangrena, neumonía y otras enfermedades causadas en el campo de batalla.

PROBLEMA 19-18

¿Qué sucedería en la síntesis de la sulfanilamida si el grupo amino no fuera protegido como una amida en el paso de la clorosulfonación?

La actividad biológica de la sulfanilamida ha sido estudiada en detalle. Parece que la sulfanilamida es un análogo del ácido *p*-aminobenzoico. Los estreptococos usan el ácido *p*-aminobenzoico para sintetizar el ácido fólico, un componente esencial para el crecimiento y la reproducción.



La sulfanilamida no puede usarse para formar ácido fólico. Las enzimas bacterianas no pueden distinguir entre la sulfanilamida y el ácido *p*-aminobenzoico. La producción del ácido fólico activo se inhibe y el organismo detiene su crecimiento. La sulfanilamida no mata la bacteria, pero inhibe su crecimiento y reproducción, permitiendo que los propios mecanismos de defensa del cuerpo destruyan la infección.

PROBLEMA 19-19

Muestre cómo emplearía el mismo cloruro de sulfonilo usado en la síntesis de sulfanilamida para preparar sulfatiazol y sulfapiridina.



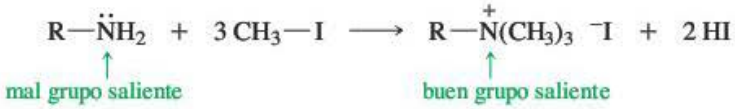
La efectividad de los fármacos sulfa está limitada en la actualidad debido a la resistencia bacteriana. Un mecanismo usado por las cepas resistentes es producir ácido *p*-aminobenzoico en exceso, diluyendo muy bien la concentración del fármaco.

19-15 Aminas como grupos salientes: eliminación de Hofmann

Las aminas pueden convertirse en alquenos por medio de reacciones de eliminación, de manera muy similar a como alcoholes y haluros de alquilo experimentan una eliminación para formar alquenos (secciones 11-10 y 7-9). Sin embargo, una amina no se puede eliminar de forma directa, debido a que el grupo saliente sería un ion amiduro ($^-NH_2$ o ^-NHR), el cual es una base muy fuerte y un mal grupo saliente.

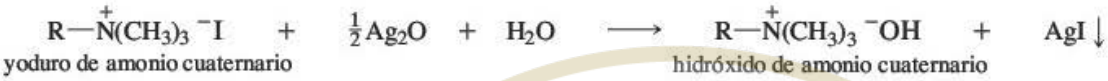
Un grupo amino puede convertirse en un buen grupo saliente por metilación exhaustiva, la cual lo convierte en una sal de amonio cuaternario que puede salir como una amina neutra. Por lo general la metilación exhaustiva se lleva a cabo usando yoduro de metilo.

Metilación exhaustiva de una amina



Por lo general la eliminación de la sal de amonio cuaternario se lleva a cabo mediante un mecanismo E2, el cual requiere una base fuerte. Para proporcionar ésta, el yoduro de amonio cuaternario se convierte en la sal de hidróxido por tratamiento con óxido de plata.

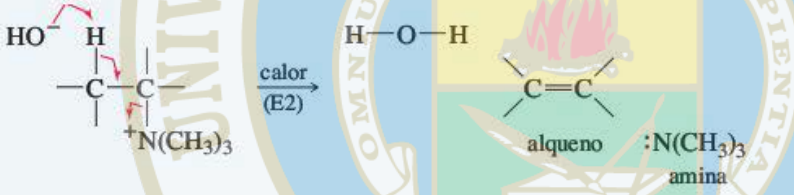
Conversión a la sal de hidróxido



El calentamiento del hidróxido de amonio cuaternario resulta en una eliminación E2 y la formación de un alqueno. A esta eliminación del hidróxido de amonio cuaternario se le llama **eliminación de Hofmann**.

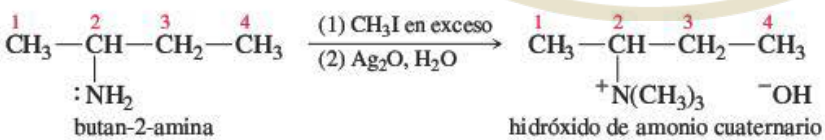
MECANISMO 19-4 Eliminación de Hofmann

La eliminación de Hofmann se realiza en una reacción E2 concertada de un solo paso, donde una amina es el grupo saliente.

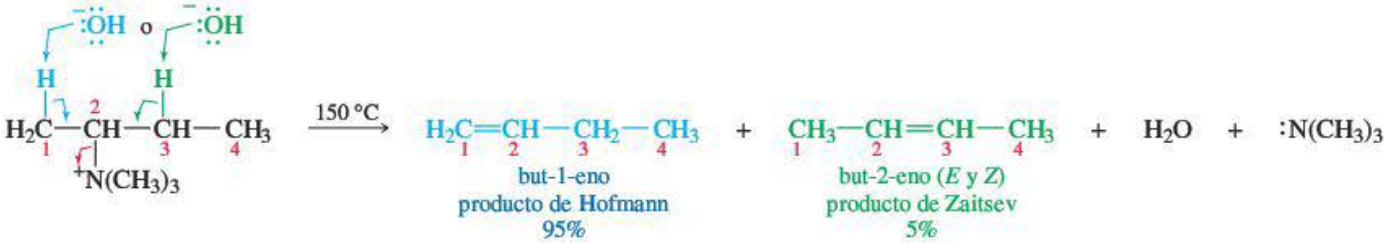


Por ejemplo, cuando la butan-2-amina se metila de manera exhaustiva, se convierte en la sal de hidróxido y se calienta, ocurre la eliminación para formar una mezcla de but-1-eno y but-2-eno.

Metilación exhaustiva y conversión en la sal de hidróxido

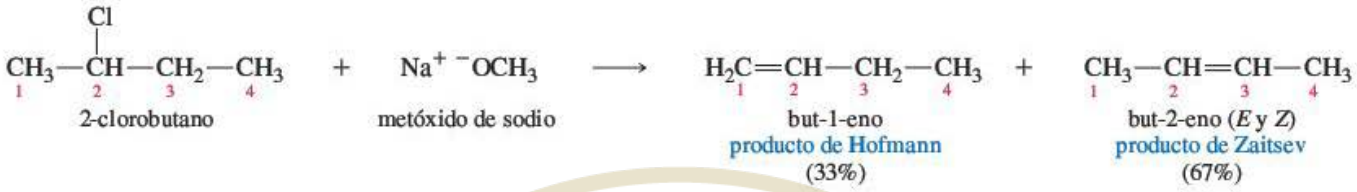


Calentamiento y eliminación de Hofmann



En el capítulo 7 explicamos que la eliminación de los haluros de alquilo siguen por lo general la regla de Zaitsev: es decir, predomina el alqueno más sustituido. Esta regla aplica debido a que el alqueno más sustituido es usualmente el más estable. Sin embargo, en la eliminación de Hofmann el producto es el alqueno *menos* sustituido. Con frecuencia clasificamos una eliminación como la que produce principalmente el *producto de Zaitsev* (el alqueno más sustituido) o el *producto de Hofmann* (el alqueno menos sustituido), respectivamente.

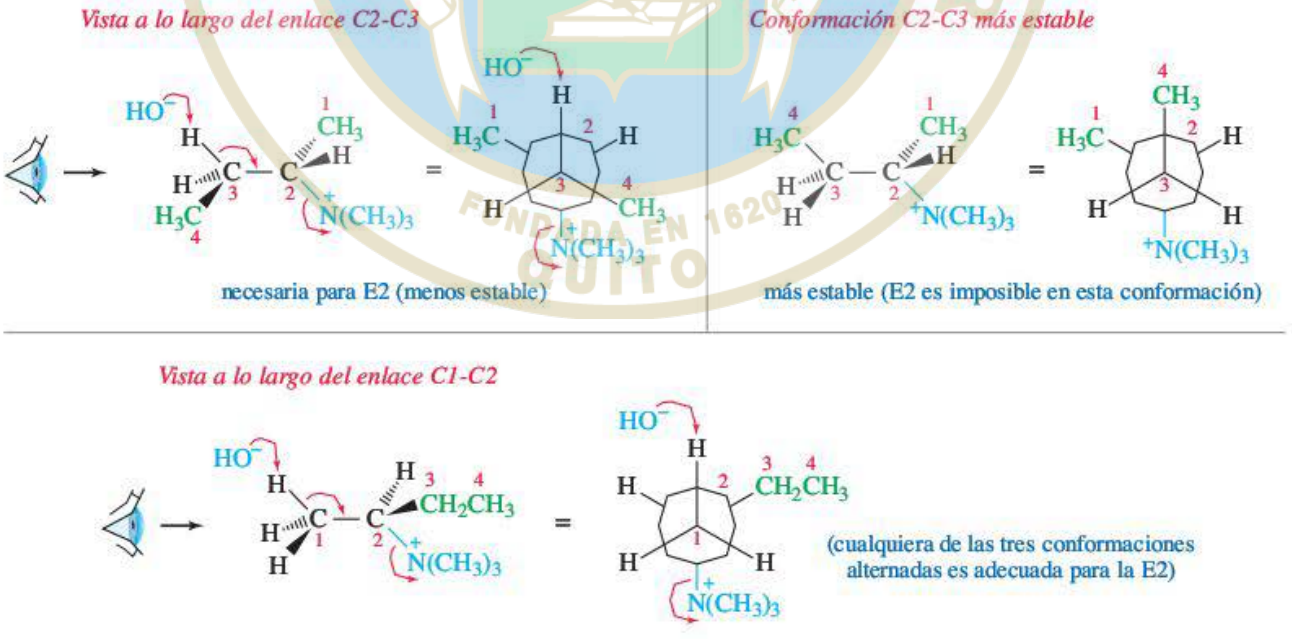
Eliminación Zaitsev



La eliminación de Hofmann produce preferentemente los alquenos menos sustituidos y esto depende de varios factores. Uno de los más importantes involucra el volumen total del grupo saliente. Recuerde que el mecanismo de la E2 requiere de un arreglo anti-coplanar del protón y el grupo saliente (sección 7-9). El grupo saliente trialquilamina extremadamente grande, con frecuencia interfiere en la eliminación de Hofmann con este arreglo coplanar.

La figura 19-12 muestra la estereoquímica de la eliminación de Hofmann de la butan-2-amina. Se elimina la sal de amonio metilada por la pérdida de la trimetilamina y un protón del carbono C1 o C3. Las conformaciones posibles a lo largo del enlace C2—C3 se muestran en la parte superior de la figura 19-12. Un arreglo anti-coplanar entre el protón del C3 y el grupo saliente produce una interacción gauche desfavorable entre el grupo metilo del C4 y el grupo voluminoso trimetilamonio. La conformación más estable alrededor del enlace C2—C3 tiene un grupo metilo en la posición anti-coplanar, evitando la eliminación a lo largo del enlace C2—C3.

La mitad inferior de la figura 19-12 muestra las conformaciones a lo largo del enlace C1—C2. *Cualquiera* de las tres conformaciones alternadas del enlace C1—C2 produce una re-



■ **FIGURA 19-12**
Eliminación de Hofmann de la butan-2-amina metilada de manera exhaustiva. La conformación más estable del enlace C2—C3 no tiene protón en el C3 en una relación anti con el grupo saliente. Sin embargo, a lo largo del enlace C1—C2, cualquier conformación alternada tiene una relación anti entre un protón y el grupo saliente. La sustracción de un protón del C1 forma el producto de Hofmann.

lación anti entre uno de los protones y el grupo saliente. El producto de Hofmann predomina debido a que la eliminación de uno de los protones del C1 involucra una energía menor, siendo este estado de transición más probable que el estado de transición impedido necesario para la eliminación de Zaitsev (C2—C3).

La eliminación de Hofmann se usa con frecuencia para determinar las estructuras de aminas complejas convirtiéndolas a aminas más sencillas. La dirección de la eliminación para producir el alqueno menos sustituido es por lo general predecible. La figura 19-13 muestra dos ejemplos que usan la eliminación de Hofmann de aminas complejas para obtener aminas más sencillas.

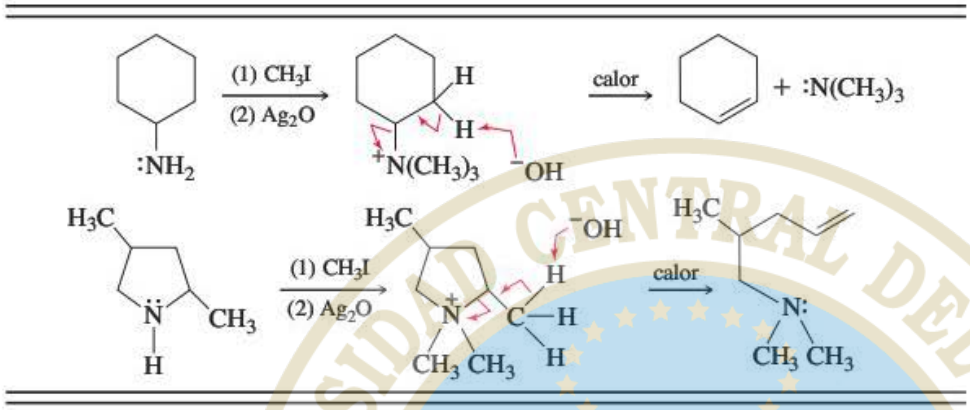


FIGURA 19-13
Ejemplos de la eliminación de Hofmann. El alqueno menos sustituido es por lo general el producto favorecido.

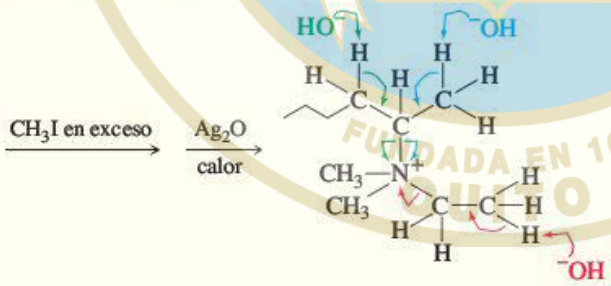
PROBLEMA RESUELTO 19-2

Prediga el(los) producto(s) principal(es) formado(s) cuando la siguiente amina se trata con yodometano en exceso, seguida por calentamiento con óxido de plata.

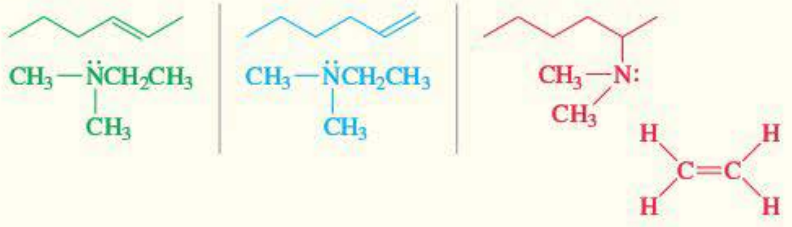


SOLUCIÓN

Resolver este tipo de problema requiere encontrar cada eliminación posible de la sal metilada. En este caso, la sal tiene la siguiente estructura:



Las flechas verdes, azules y rojas muestran las tres formas de eliminación posibles. Los productos correspondientes son



El primer alqueno (verde) tiene un enlace doble disustituido. El segundo alqueno (azul) es monosustituido y el alqueno de color rojo (etileno) tiene un enlace doble no sustituido. Se puede predecir que los productos de color rojo serán los favorecidos.

Consejo *para resolver problemas*

La clave para resolver problemas de eliminación de Hofmann es encontrar todas las posibles maneras en las que puede llevarse a cabo una eliminación en el compuesto. Después, la que forme el alqueno menos sustituido será la favorecida.

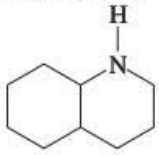
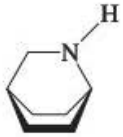
Consejo *para resolver problemas*

Algunos de los requisitos estereoquímicos de la eliminación de Hofmann se estudian mejor usando modelos. Los modelos son esenciales para resolver problemas que involucren esta eliminación, como el problema 19-20.

PROBLEMA 19-20

Prediga los productos principales formados cuando las aminas siguientes experimentan metilación exhaustiva, tratamiento con Ag_2O y calentamiento.

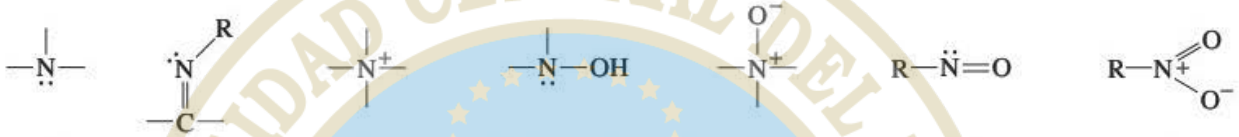
(a) hexan-2-amina **(b)** 2-metilpiperidina **(c)** *N*-etilpiperidina

(d)  **(e)**  **(f)** 

19-16 Oxidación de aminas; eliminación de Cope

Las aminas se oxidan fácilmente y la oxidación es con frecuencia una reacción secundaria en la síntesis de aminas. Las aminas también se oxidan durante el almacenamiento al estar en contacto con el aire. La prevención de la oxidación por el aire es una de las razones para convertir las aminas en sus sales para su almacenamiento o uso como medicinas.

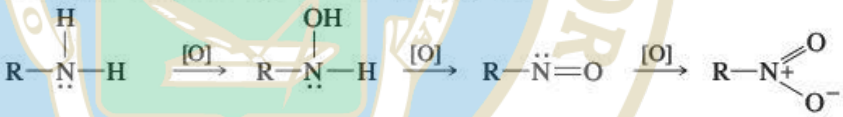
Las siguientes estructuras parciales muestran algunos de los enlaces y estados de oxidación de las aminas:



amina — imina — sal de amonio — hidroxilamina — óxido de la amina — nitroso — nitro

Dependiendo de sus estructuras específicas, estos estados son por lo general más oxidados a medida que vamos de izquierda a derecha. (Observe el incremento en el número de enlaces con el oxígeno).

La mayoría de las aminas se oxidan por medio de oxidantes comunes como el H_2O_2, permanganato y peroxiácidos. Las aminas primarias se oxidan con facilidad, pero dan como resultado mezclas complejas de los productos. La siguiente secuencia muestra los productos de oxidación de una amina primaria, el estado de oxidación aumenta de izquierda a derecha. El símbolo [O] se usa para un agente oxidante cualquiera.



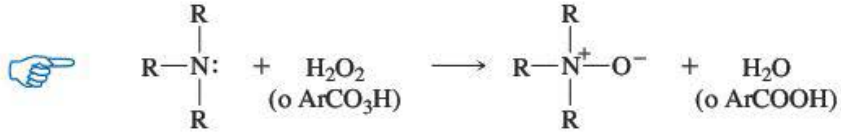
amina 1° — hidroxilamina — nitroso — nitro

Las aminas secundarias se oxidan con facilidad a **hidroxilaminas**. Sin embargo, los productos secundarios se forman con frecuencia y el rendimiento puede ser bajo. El mecanismo de las oxidaciones de las aminas no está bien determinado, debido en parte a que hay varios mecanismos de reacción posibles (en especial los que involucran radicales libres).



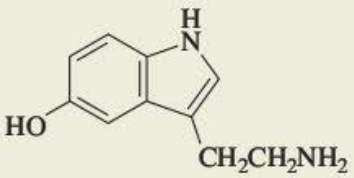
amina 2° — una hidroxilamina 2°

Las aminas terciarias se oxidan a **óxidos de amina**, con frecuencia en buenos rendimientos. Puede usarse H_2O_2, o un peroxiácido para esta oxidación. Observe que un óxido de amina debe dibujarse con una carga positiva total en el nitrógeno y una carga negativa en el oxígeno, como en los compuestos nitro. Debido a que el enlace N—O del óxido de amina se forma por la donación de los electrones del nitrógeno, este enlace se escribe con frecuencia como una flecha (N → O) en la literatura más antigua

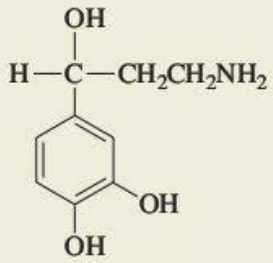


amina 3° — óxido de amina 3°

Las aminas primarias se oxidan en el cuerpo por la monoamina oxidasa (MAO). Ésta convierte la amina a una imina, la cual se hidroliza para producir un aldehído y amoniaco. Una función de la MAO es regular los niveles de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina. Los inhibidores de la monoamina oxidasa evitan la oxidación (e inactivación) de estos neurotransmisores, elevando así el estado de ánimo. Los inhibidores de la MAO fueron los primeros antidepresivos, pero se usan muy poco en la actualidad debido a sus numerosos efectos secundarios.



serotonina

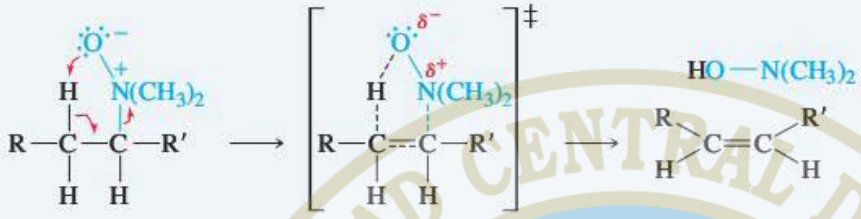


norepinefrina

Debido a la carga positiva en el nitrógeno, el óxido de amina puede experimentar una **eliminación de Cope**, muy similar a la eliminación de Hofmann de una sal de amonio cuaternario. El óxido de amina actúa como su propia base a través de un estado de transición cíclico, por lo que no se necesita una base fuerte. La eliminación de Cope por lo general produce la misma orientación que la eliminación de Hofmann, resultando en el alqueno menos sustituido.

MECANISMO 19-5 Eliminación de Cope de un óxido de amina

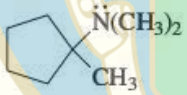
La eliminación de Cope se realiza en una eliminación interna concertada de un paso usando un óxido de amina que actúa como base y como grupo saliente. Se requiere la estereoquímica sin para la eliminación de Cope.



La eliminación de Cope se efectúa en condiciones más moderadas que la eliminación de Hofmann. Es muy útil para obtener un alqueno reactivo o poco estable mediante la eliminación de una amina. Debido a que la eliminación de Cope involucra un estado de transición cíclico, ocurre con estereoquímica sin.

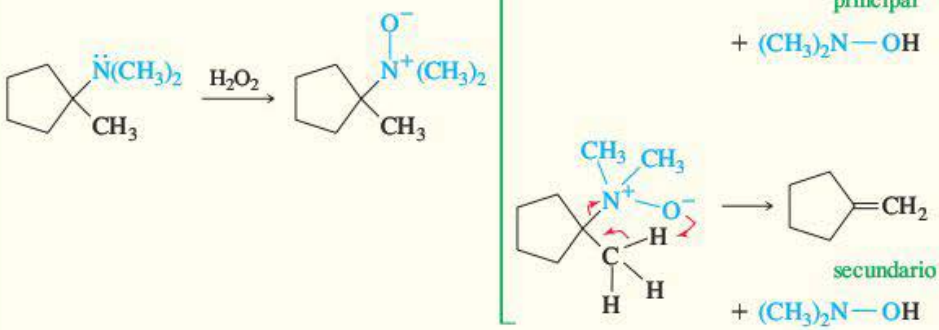
PROBLEMA RESUELTO 19-3

Prediga los productos esperados cuando el siguiente compuesto se trata con H_2O_2 y se calienta.



SOLUCIÓN

La oxidación convierte la amina terciaria en un óxido de amina. La eliminación de Cope puede producir cualquiera de los dos alquenos. Esperamos que se favorezca la eliminación hacia los hidrógenos menos impedidos, formándose el producto de Hofmann.



PROBLEMA 19-21

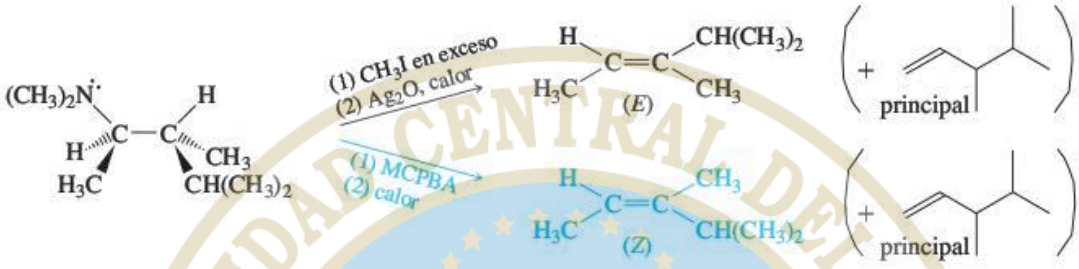
Escriba los productos esperados cuando se tratan las siguientes aminas terciarias con un peroxiácido y se calientan.

(a) *N,N*-dimetilhexan-2-amina
(b) *N,N*-dietilhexan-2-amina
(c) ciclohexildimetilamina
(d) *N*-etilpiperidina

PROBLEMA 19-22

Cuando el isómero (*R,R*) de la amina mostrado se trata con yoduro de metilo en exceso, después con óxido de plata y por último se calienta, el producto principal es el producto de Hofmann.

(a) Dibuje la estructura del producto principal (de Hofmann).
(b) Algo del producto de Zaitsev también se forma. Éste tiene la configuración (*E*). Cuando la misma amina se trata con MCPBA y se calienta, el producto Zaitsev tiene la configuración (*Z*). Dibuje la estereoquímica de los estados de transición para explicar estas observaciones.

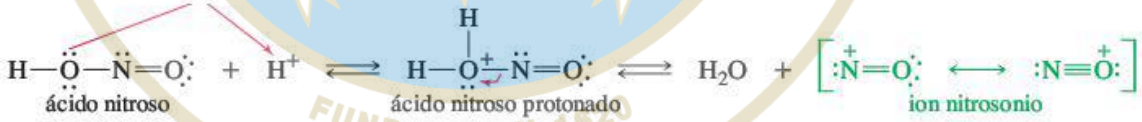


19-17 Reacciones de aminas con ácido nitroso

Las reacciones de aminas con ácido nitroso (H—O—N=O) son muy útiles en la síntesis. Debido a que el ácido nitroso es inestable, se genera *in situ* (en la mezcla de reacción) a partir del nitrito de sodio ($NaNO_2$) con ácido clorhídrico diluido y frío.



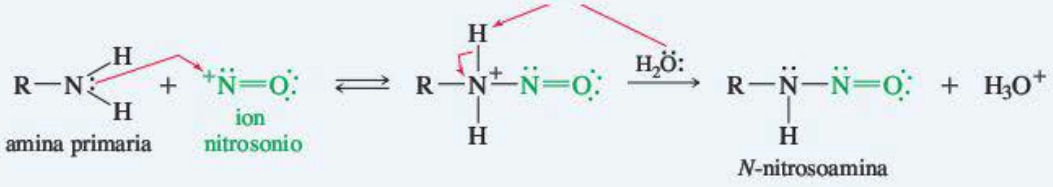
En una disolución ácida, el ácido nitroso puede protonarse y perder agua para formar el ion nitrosonio, $^{+}N{=}O$. El ion nitrosonio es el intermediario reactivo en la mayoría de las reacciones de aminas con ácido nitroso.



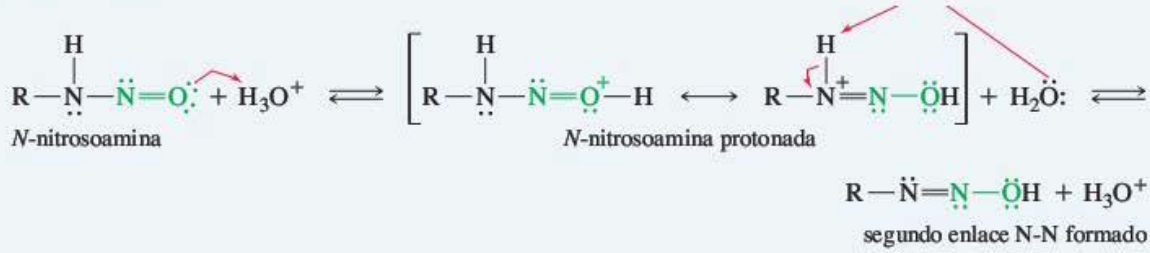
Reacción con aminas primarias: formación de sales de diazonio Las aminas primarias reaccionan con ácido nitroso, mediante el ion nitrosonio, para formar los cationes diazonio que tienen la estructura R—N≡N. Este procedimiento se llama **diazotización** de una amina. Las sales de diazonio son productos útiles obtenidos de las reacciones de las aminas con ácido nitroso. El mecanismo para la formación de la sal de diazonio comienza con un ataque nucleofílico sobre el ion nitrosonio para formar una *N*-nitrosoamina.

MECANISMO 19-6 Diazotización de una amina

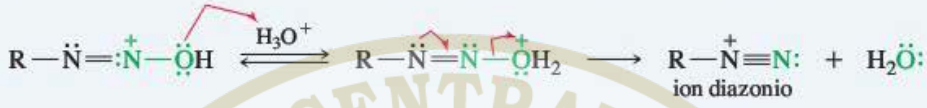
Parte 1: el ataque sobre el ion nitrosonio (un electrófilo fuerte), seguido por la desprotonación, produce una *N*-nitrosoamina.



Parte 2: la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno forma un grupo hidroxilo y un segundo enlace N—N (esto representa una tautomerización).



Parte 3: la protonación del grupo hidroxilo, seguida por la pérdida de agua, produce el ion diazonio.



La reacción de diazotización general es



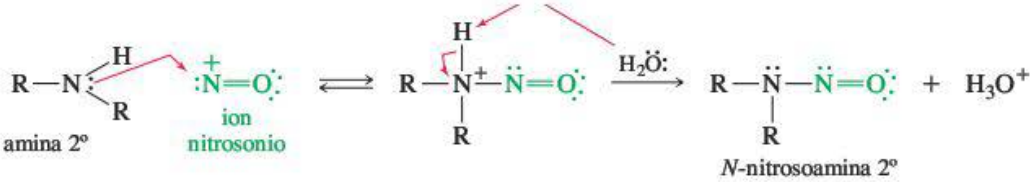
Las sales de alquildiazonio son inestables. Se descomponen para producir nitrógeno y carbocationes.



La fuerza motriz para esta reacción es la formación de N_2, una molécula excepcionalmente estable. Los carbocationes formados de esta manera reaccionan como otros que hemos explicado; mediante un ataque nucleofílico producen una sustitución, mediante la pérdida de un protón dan una eliminación, y pueden dar productos de reordenamiento. Debido a la gran competencia de los diferentes mecanismos de reacción, las sales de alquildiazonio por lo general se descomponen para producir mezclas complejas de productos. Por lo tanto, la diazotización de alquilaminas primarias no se usa mucho en la síntesis.

Sin embargo, las sales de arildiazonio (formadas a partir de arilaminas) son relativamente estables y actúan como intermediarios en una variedad de reacciones importantes en la síntesis. En la sección 19-18 se explicarán estas reacciones.

Reacciones con aminas secundarias: formación de N-nitrosoaminas Las aminas secundarias reaccionan con el ion nitrosonio para formar ***N*-nitrosoaminas** secundarias, en ocasiones llamadas *nitrosaminas*.



Las *N*-nitrosoaminas secundarias son estables en las condiciones de reacción debido a que no tienen el protón N—H necesario para la tautomería (mostrado en el mecanismo 19-6 con una amina primaria) para formar un ion diazonio. Las *N*-nitrosoaminas secundarias generalmente se separan de la mezcla de reacción como un aceite.

Cantidades pequeñas de *N*-nitrosoaminas han demostrado que ocasionan cáncer en animales de laboratorio. Estos hallazgos han generado preocupación en el uso del nitrito de sodio como conservador de carnes como el tocino, jamón y salchichas. Cuando la carne se ingiere, el nitrito de sodio se combina con el ácido del estómago para formar ácido nitroso, el cual puede convertir a las aminas presentes en el alimento a *N*-nitrosoaminas. Debido a que los nitritos

están presenten de manera natural en muchos otros alimentos, no está claro por qué representa un riesgo adicional el uso del nitrito de sodio como conservador de carnes. Se están realizando más investigaciones en esta área para evaluar este riesgo.

La reacción más útil de las aminas con ácido nitroso es la reacción de las arilaminas para formar sales de arildiazonio. A continuación veremos la manera en que estas sales de diazonio pueden usarse como intermediarios en síntesis.

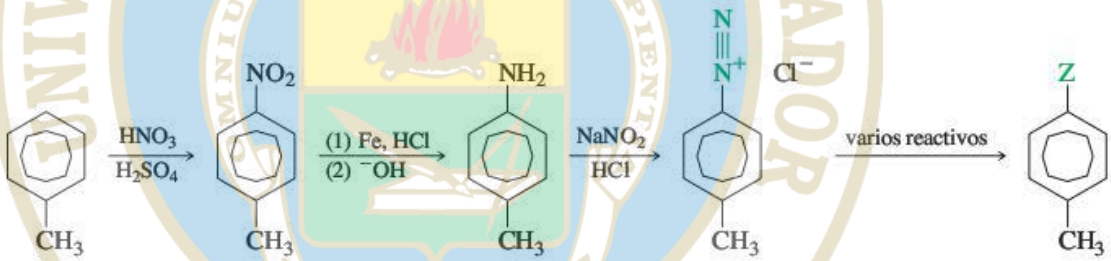
PROBLEMA 19-23

Prediga los productos de las reacciones de las siguientes aminas con nitrito de sodio en HCl diluido.
(a) ciclohexanamina **(b)** *N*-etilhexan-2-amina **(c)** piperidina **(d)** anilina

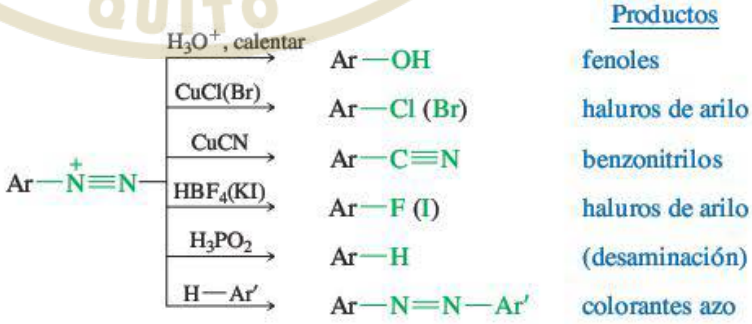
19-18 Reacciones de sales de arildiazonio

En contraste con las sales de alquildiazonio, las sales de arildiazonio son relativamente estables en disoluciones acuosas alrededor de 0-10 °C. Arriba de estas temperaturas, se descomponen y pueden explotar si se aíslan y se permite que se sequen. El grupo diazonio (—N≡N) puede sustituirse por varios grupos funcionales distintos, incluyendo —H, —OH, —CN y los halógenos.

Las sales de arildiazonio se forman diazotizando una amina aromática primaria. Las aminas aromáticas primarias por lo general se preparan nitrando un anillo aromático y después reduciendo el grupo nitro a un grupo amino ($-NH_2$). De hecho, la formación y la diazotización de una amina permiten introducir una amplia variedad de grupos funcionales en el anillo aromático. Por ejemplo, a partir de tolueno se pueden preparar una variedad de productos sustituidos usando este procedimiento:



El siguiente diagrama de flujo muestra alguno de los grupos funcionales que pueden introducirse por medio de sales de arildiazonio:



Consejo *para resolver problemas*

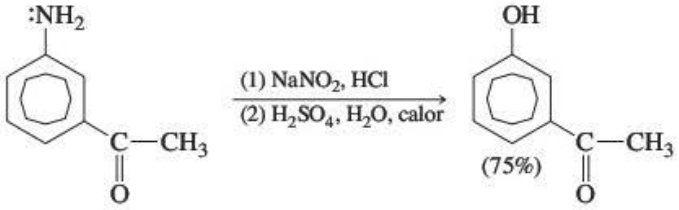
Estas reacciones de las sales de diazonio son extremadamente útiles para la resolución de problemas de síntesis de compuestos aromáticos.

Sustitución del grupo diazonio por hidróxido: hidrólisis La hidrólisis se lleva a cabo calentando la disolución ácida de una sal de arildiazonio. El grupo hidroxilo del agua sustituye al N_2, formando un fenol. Ésta es una síntesis de fenoles útil en el laboratorio debido a que (a diferencia de la sustitución nucleofílica aromática) no requiere de sustituyentes atractores de densidad electrónica fuertes o de bases y nucleófilos fuertes.



$$Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\ \ Cl^- \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4,\ calor} Ar{-}OH + N_2\uparrow + H^+$$

Ejemplo



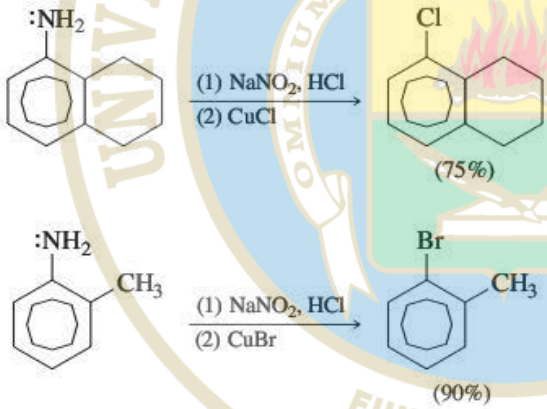
Sustitución del grupo diazonio por cloruro, bromuro o cianuro: la reacción de Sandmeyer Las sales de cobre (I) (sales cuprosas) tienen una afinidad especial por las sales de diazonio. El cloruro cuproso, el bromuro cuproso y el cianuro cuproso reaccionan con sales de arildiazonio para formar cloruros de arilo, bromuros de arilo y cianuros de arilo. El empleo de sales cuprosas para sustituir los grupos arildiazonio se conoce como la **reacción de Sandmeyer**. La reacción de Sandmeyer (usando cianuro cuproso) es también un método excelente para introducir un sustituyente con carbono a un anillo aromático.

Reacción de Sandmeyer



$$Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\ \ Cl^- \xrightarrow[(X = Cl, Br, C{\equiv}N)]{CuX} Ar{-}X + N_2\uparrow$$

Ejemplos

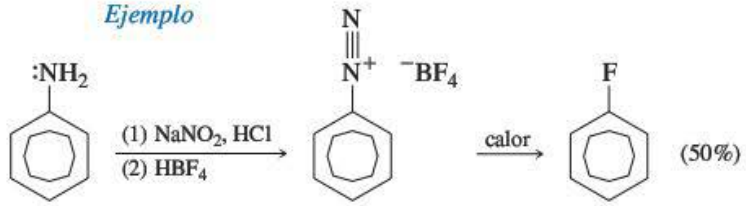


Sustitución del grupo diazonio por fluoruro o yoduro Cuando se trata una sal de aril-diazonio con ácido fluorobórico (HBF_4), el fluoroborato de diazonio precipita de la disolución. Si esta sal precipitada se filtra y después se calienta, se descompone para formar el fluoruro de arilo. Aunque esta reacción requiere del aislamiento y el calentamiento de una sal de diazonio demasiado explosiva, puede llevarse a cabo de manera segura si se realiza cuidadosamente con el equipo apropiado. Existen pocos métodos para la preparación de fluoruros de arilo.

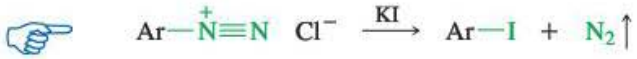


$$Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\ \ Cl^- \xrightarrow{HBF_4} \underset{\text{fluoroborato de diazonio}}{Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\ {}^-BF_4} \xrightarrow{calor} Ar{-}F + N_2\uparrow + BF_3$$

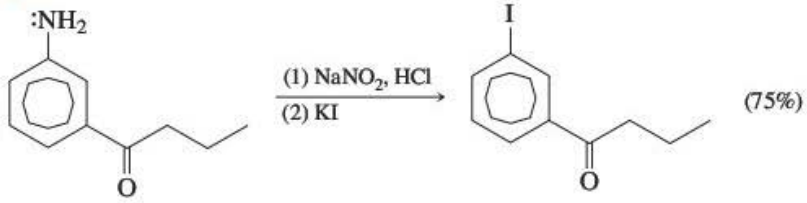
Ejemplo



Los yoduros de arilo se forman tratando las sales de arildiazonio con yoduro de potasio. Éste es uno de los mejores métodos para la preparación de derivados de yodobenceno.



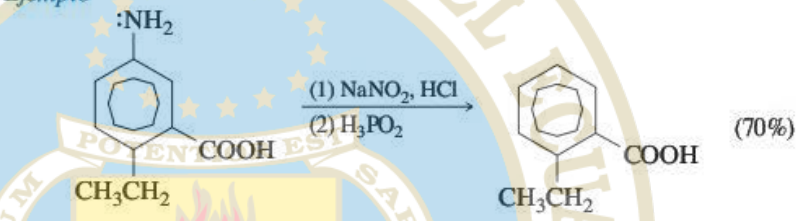
Ejemplo



Sustitución del grupo diazonio por hidrógeno: Desaminación de anilinas El ácido hipofosforoso (H_3PO_2) reacciona con las sales de arildiazonio, sustituyendo al grupo diazonio por un hidrógeno. De hecho, ésta es una reducción del ion arildiazonio.



Ejemplo



Esta reacción se usa en ocasiones para eliminar un grupo amino que se adicionó para activar al anillo. El problema resuelto 19-4 muestra cómo podría usarse esta metodología.

PROBLEMA RESUELTO 19-4

Muestre cómo convertiría el tolueno en 3,5-dibromotolueno con un rendimiento bueno.

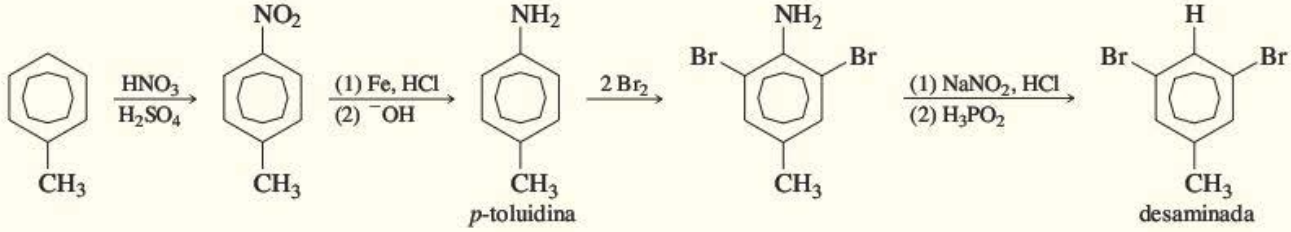
SOLUCIÓN

La bromación directa del tolueno no puede formar 3,5-dibromotolueno debido a que el grupo metilo activa las posiciones *orto* y *para*.



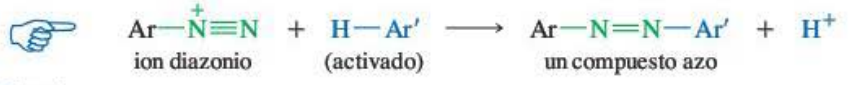
tolueno — no da 3,5-dibromotolueno — se obtiene una mezcla de la bromación en *orto* y *para*

Sin embargo, a partir de *p*-toluidina (*p*-metilanilina), el grupo amino fuerte activador orienta la bromación a las posiciones *orto*. La eliminación del grupo amino (desaminación) da el producto deseado.

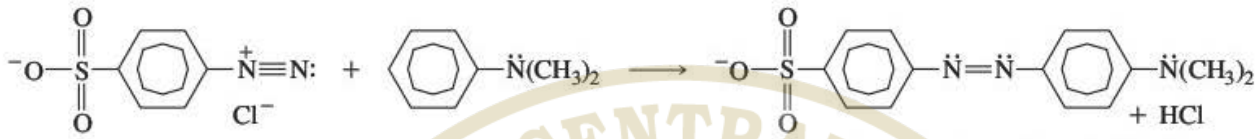


p-toluidina — desaminada

Sales de diazonio como electrófilos: Acoplamiento diazoico Los iones arildiazonio actúan como electrófilos débiles en las sustituciones electrofílicas aromáticas. Los productos tienen la estructura Ar—N═N—Ar′, que contiene el enlace **azo** —N═N—. Por esta razón, a los productos se les llaman compuestos azo y a la reacción se le llama **acoplamiento diazoico**. Debido a que son electrófilos débiles, las sales de diazonio sólo reaccionan con anillos fuertemente activados (como los derivados de anilina y fenol).



Ejemplo

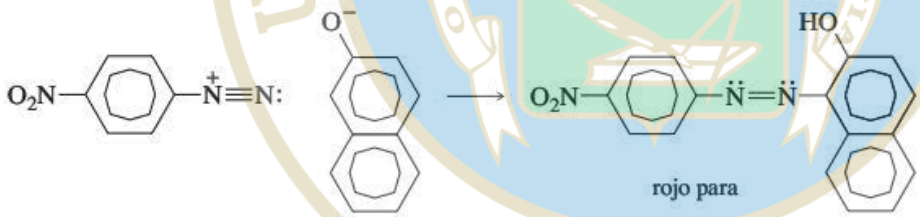


anaranjado de metilo (un indicador)

PROBLEMA 19-24

Proponga un mecanismo para la síntesis del anaranjado de metilo.

Los compuestos azo tienen conjugados dos anillos aromáticos sustituidos con un grupo azo, el cual es un cromóforo fuerte. Por tanto, la mayoría de los compuestos azo tienen coloración intensa y sirven como colorantes excelentes, conocidos como *colorantes azo*. Muchos colorantes azo comunes se preparan por medio del acoplamiento diazoico.

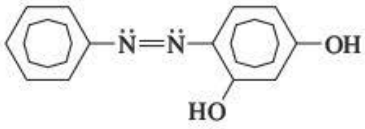


rojo para

El acoplamiento diazoico con frecuencia se lleva a cabo en disoluciones básicas debido a que la desprotonación de los grupos fenólicos —OH y los grupos ácido sulfónico y ácido carboxílico ayudan a activar los anillos aromáticos hacia la sustitución electrofílica aromática. Muchos de los colorantes azo comunes tienen uno o más grupos sulfonato ($-SO_3^-$) o carboxilato ($-COO^-$) en la molécula para aumentar la solubilidad en agua y para ayudar a unir el colorante a las superficies polares de fibras comunes como el algodón y la lana.

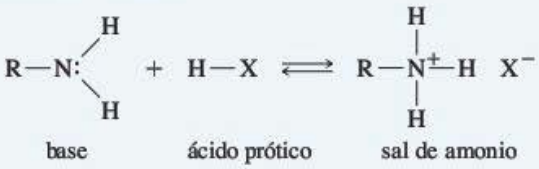
PROBLEMA 19-25

Muestre cómo podría convertir a la anilina en los siguientes compuestos.

(a) fluorobenceno **(b)** clorobenceno
(c) 1,3,5-trimetilbenceno **(d)** bromobenceno
(e) yodobenceno **(f)** benzonitrilo
(g) fenol **(h)**  (a partir de anilina y resorcinol)

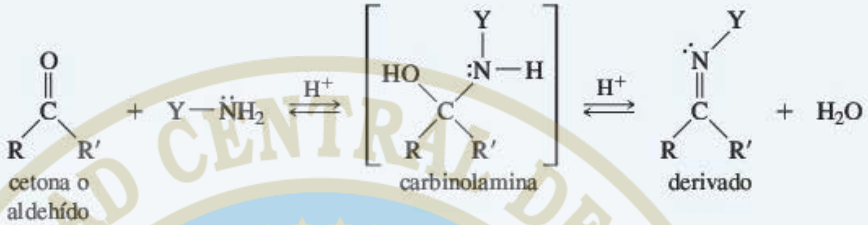
RESUMEN Reacciones de aminas

1. *Reacción como una base* (sección 19-5)



2. *Reacciones con cetonas y aldehídos* (secciones 18-16, 18-17 y 19-10)

Y=o alquilo forma una imina
Y=OH forma una oxima
Y=NHR forma una hidrazona

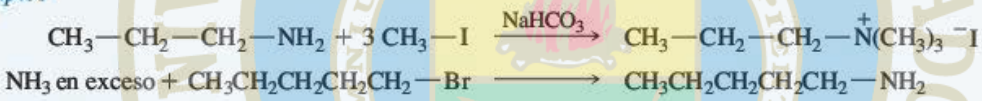


3. *Alquilación* (sección 19-12)



(la polialquilación es común)

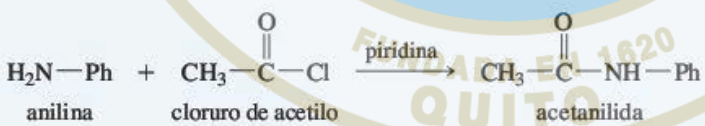
Ejemplos



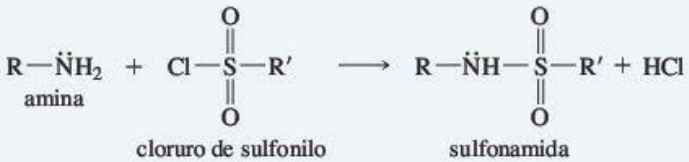
4. *Acilación para formar amidas* (sección 19-13)



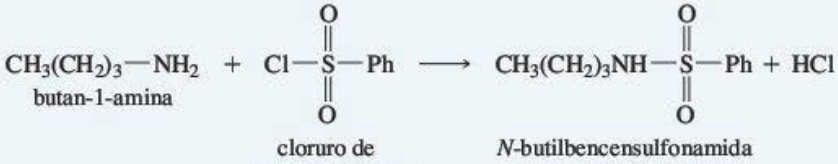
Ejemplo



5. *Reacción con cloruros de sulfonilo para formar sulfonamidas* (sección 19-14)



Ejemplo



6. *Eliminaciones de Hofmann y Cope*

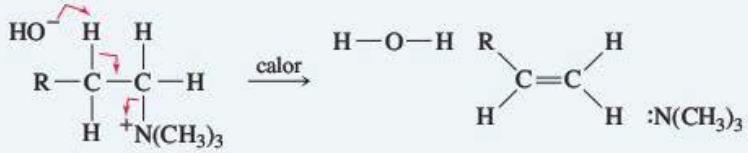
a. Eliminación de Hofmann (sección 19-15)

Conversión al hidróxido de amonio cuaternario

$$R-CH_2-CH_2-\ddot{N}H_2 \xrightarrow{3\ CH_3I} R-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3\ {}^-I$$

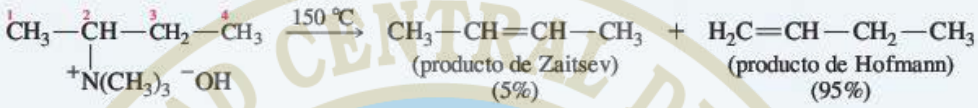
$$\xrightarrow{Ag_2O} R-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3\ {}^-OH$$

Eliminación

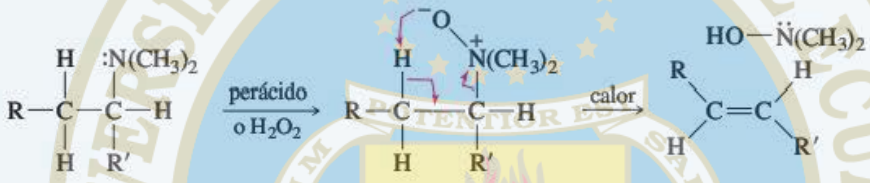


La eliminación de Hofmann generalmente produce el alqueno menos sustituido.

Ejemplo



b. Eliminación de Cope del óxido de una amina terciaria (sección 19-16)



La eliminación de Cope también produce el alqueno menos sustituido

7. *Oxidación* (sección 19-16)

a. Aminas secundarias

$$\underset{\text{amina 2°}}{R_2\ddot{N}-H} + H_2O_2 \longrightarrow \underset{\text{una hidroxilamina 2°}}{R_2\ddot{N}-OH} + H_2O$$

b. Aminas terciarias

$$\underset{\text{amina 3°}}{R_3N:} + \underset{\text{(o } ArCO_3H)}{H_2O_2} \longrightarrow \underset{\text{óxido de amina 3°}}{R_3N^{\pm}-O^-} + \underset{\text{(o ArCOOH)}}{H_2O}$$

8. *Diazotización* (sección 19-17)

$$\underset{\text{alquilamina primaria}}{R-\ddot{N}H_2} \xrightarrow{NaNO_2,\ HCl} \underset{\text{sal de alquildiazonio}}{R-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^-}$$

$$\underset{\text{arilamina primaria}}{Ar-\ddot{N}H_2} \xrightarrow{NaNO_2,\ HCl} \underset{\text{sal de arildiazonio}}{Ar-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^-}$$

a. Reacciones de sales de diazonio (sección 19-18)

(I) Hidrólisis

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^- \xrightarrow[H_2O]{H^+,\ \text{calor}} Ar-OH + N_2\uparrow + HCl$$

Ejemplo

$$\underset{\text{cloruro de bencendiazonio}}{Ph-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^-} \xrightarrow[H_2O]{H^+,\ \text{calor}} \underset{\text{fenol}}{Ph-OH} + N_2\uparrow + HCl$$

(*Continúa*)

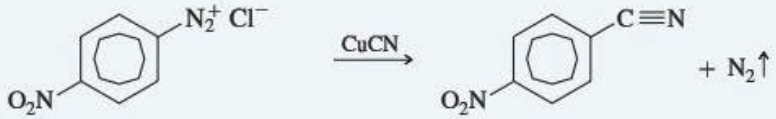
(II) Reacción de Sandmeyer

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^- \xrightarrow[X = Cl, Br, C\equiv N]{CuX} Ar-X + N_2\uparrow$$

Ejemplos

$$Ph-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^- \xrightarrow{CuCl} Ph-Cl + N_2\uparrow$$

cloruro de bencendiazonio — clorobenceno



cloruro de *p*-nitrobencendiazonio — *p*-nitrobenzonitrilo (70%)

(III) Sustitución por fluoruro o yoduro

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^- \xrightarrow{HBF_4} Ar-\overset{+}{N}\equiv N:\ BF_4^- \xrightarrow{\text{calor}} Ar-F + N_2\uparrow + BF_3$$

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^- \xrightarrow{KI} Ar-I + N_2\uparrow + KCl$$

Ejemplo

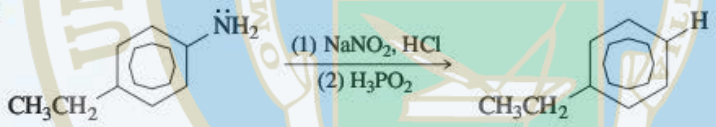


2-yodonaftaleno

(IV) Sustitución por hidrógeno

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^- \xrightarrow{H_3PO_2} Ar-H + N_2\uparrow$$

Ejemplo



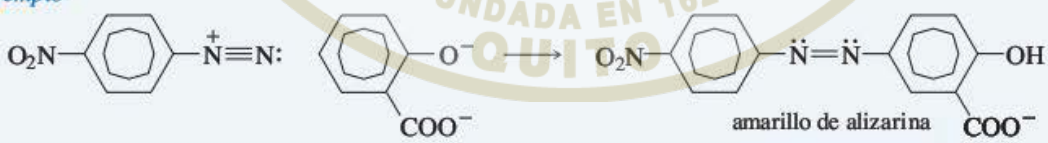
p-etilanilina — etilbenceno

(V) Acoplamiento diazoico

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N:\ +\ H-Ar' \longrightarrow Ar-\ddot{N}=\ddot{N}-Ar' + H^+$$

ion diazonio — (activado) — un compuesto azo

Ejemplo



amarillo de alizarina

19-19 Síntesis de aminas por aminación reductiva

Hay muchos métodos para la preparación de aminas. La mayoría de éstos emplea las reacciones de aminas estudiadas en las secciones anteriores. La mayoría de las síntesis de aminas comunes comienzan con amoniaco o una amina y adicionan otro grupo alquilo. Este proceso convierte al amoniaco en una amina primaria o una amina primaria a una amina secundaria, o una amina secundaria a una amina terciaria.

$$:NH_3 \longrightarrow\longrightarrow R-\ddot{N}H_2$$

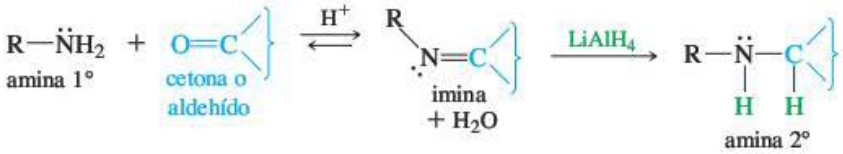
amoniaco — amina 1°

$$\diagdown\ddot{N}-H \longrightarrow\longrightarrow \diagdown\ddot{N}-R$$

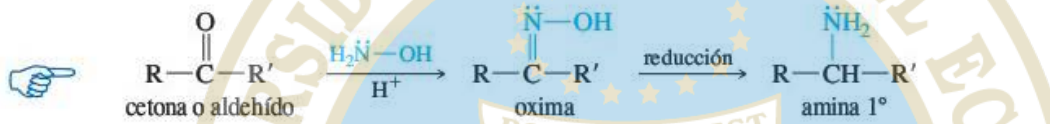
amina 1° o 2° — amina 2° o 3°

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIA OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

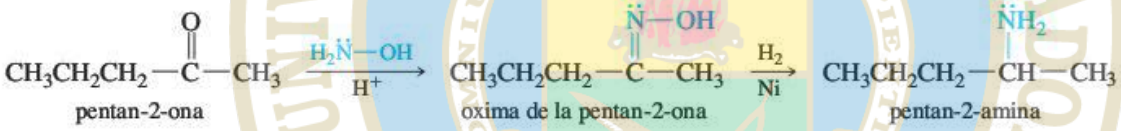
La **aminación reductiva** es la síntesis de aminas más general y permite adicionar un grupo alquilo primario o secundario a una amina. La aminación reductiva es un procedimiento de dos pasos. Primero formamos un derivado de amina u oxima de una cetona o un aldehído, y después se reduce a la amina. De hecho, la aminación reductiva adiciona un grupo alquilo al átomo de nitrógeno. El producto puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria, dependiendo de si la amina inicial tenía cero, uno o dos grupos alquilo.



Aminas primarias Las aminas primarias resultan de la condensación de hidroxilamina (cero grupos alquilo) con una cetona o un aldehído, seguida por la reducción de la oxima. Se usa hidroxilamina en vez de amoniaco debido a que la mayoría de las oximas son compuestos estables fáciles de aislar. La oxima se reduce usando una reducción catalítica, hidruro de litio aluminio o zinc y HCl.

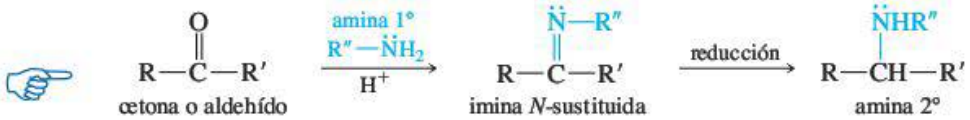


Ejemplos

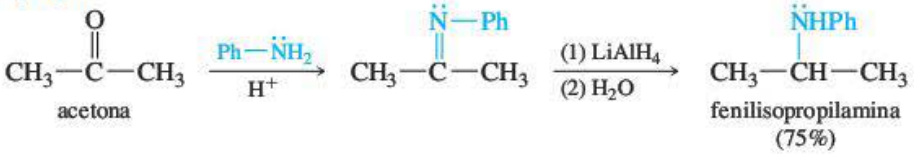




Aminas secundarias La condensación de una amina primaria con una cetona o un aldehído forma una imina *N*-sustituida (una base de Schiff). La reducción de la imina forma una amina secundaria.



Ejemplo



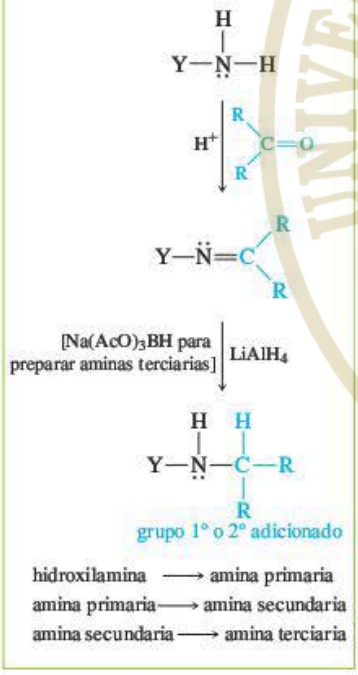
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

Aminas terciarias La condensación de una amina secundaria con una cetona o un aldehído produce una sal de iminio. Las sales de iminio con frecuencia son inestables, por lo que muy rara vez se aíslan. Un reactivo reductor presente en la disolución reduce la sal de iminio a una amina terciaria. El reactivo reductor debe reducir la sal de iminio, pero no debe reducir el grupo carbonilo de la cetona o del aldehído. El triacetoxiborohidruro de sodio [$Na(CH_3COO)_3BH$ o $Na(AcO)_3BH$] es menos reactivo que el borohidruro de sodio y no reduce el grupo carbonilo. El triacetoxiborohidruro de sodio actualmente es el reactivo más empleado, en vez del cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$), el cual es más tóxico y no es tan efectivo.

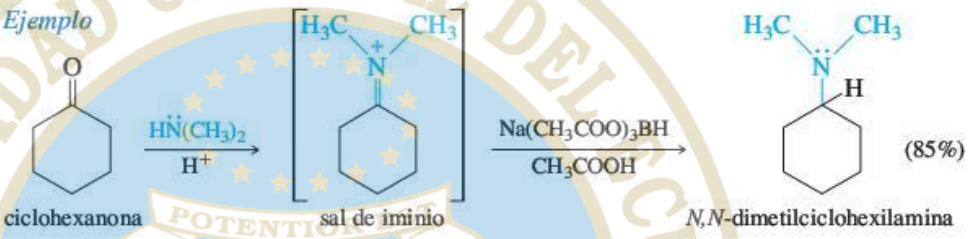


Consejo *para resolver problemas*

La aminación reductiva es la síntesis más útil de aminas. Adiciona un grupo alquilo 1° o 2° al nitrógeno. Usa un aldehído para adicionar un grupo 1° y una cetona para adicionar un grupo 2°.



Ejemplo

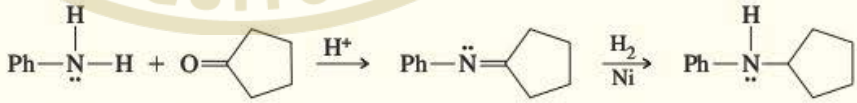


PROBLEMA RESUELTO 19-5

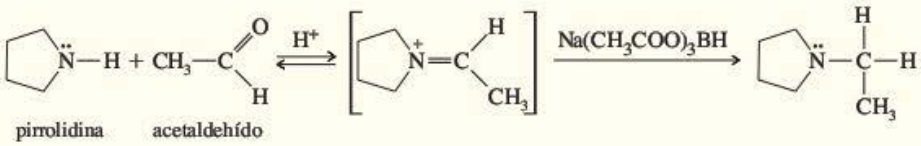
Muestre cómo podría sintetizar las siguientes aminas a partir de la materia prima indicada.
(a) *N*-ciclopentilanilina a partir de anilina (b) *N*-etilpirrolidina a partir de pirrolidina

SOLUCIÓN

(a) Esta síntesis requiere de la adición de un grupo ciclopentilo a la anilina (primaria) para preparar una amina secundaria. La ciclopentanona es el compuesto carbonílico.



(b) Esta síntesis requiere de la adición de un grupo etilo a una amina secundaria para preparar una amina terciaria. El compuesto carbonílico es el acetaldehído. La formación de una amina terciaria por medio de una aminación reductiva requiere como intermediario una sal de iminio, la cual se reduce con el $Na(AcO)_3BH$ (triacetoxiborohidruro de sodio).



PROBLEMA 19-26

Muestre cómo podría sintetizar las siguientes aminas a partir de las materias primas indicadas por una aminación reductiva.

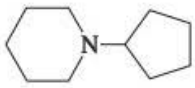
(a) bencilmetilamina a partir de benzaldehído

(b) *N*-bencilpiperidina a partir de piperidina

(c) *N*-ciclohexilanilina a partir de ciclohexanona

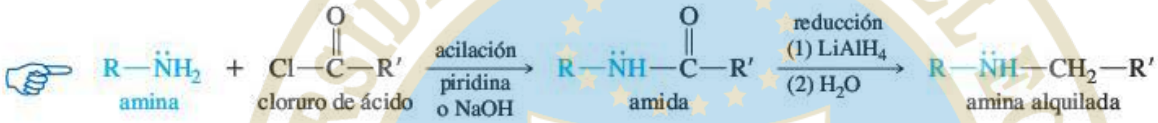
(d) ciclohexilamina a partir de ciclohexanona

(e) $PhCH_2CH(NH_2)CH_3$ ((±)-anfetamina) a partir de $PhCH_2COCH_3$ (1-fenilpropan-2-ona)

(f)  a partir de piperidina

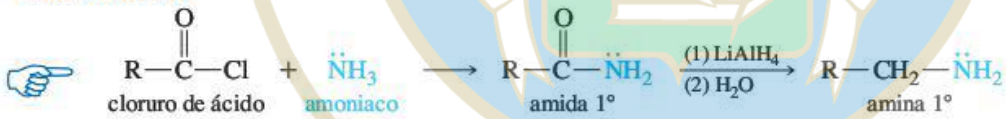
19-20 Síntesis de aminas por acilación-reducción

La segunda síntesis general de aminas es la **acilación-reducción**. Al igual que la aminación reductiva, la acilación-reducción adiciona un grupo alquilo al átomo de nitrógeno de la amina inicial. La acilación de la amina inicial por un cloruro de ácido forma una amida, la cual es mucho menos nucleofílica y es poco probable de poliacilar (sección 19-13). La reducción de la amida con hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$) forma la amina correspondiente.

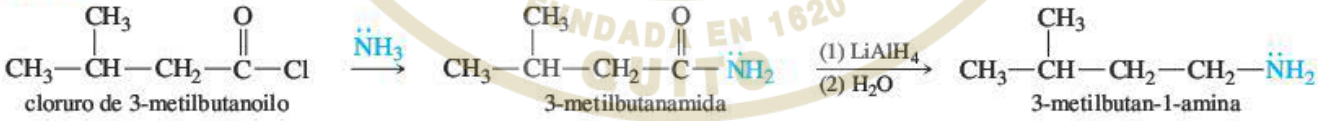


La acilación-reducción convierte al amoniaco a una amina primaria, una amina primaria a una amina secundaria o una amina secundaria a una amina terciaria. Estas reacciones son bastante generales, con una restricción: el grupo alquilo adicionado siempre es 1° debido a que el carbono enlazado al nitrógeno se deriva del grupo carbonilo de la amida, el cual es reducido a un grupo metileno (—CH_2—).

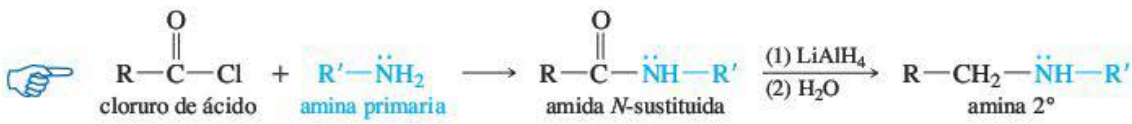
Aminas primarias



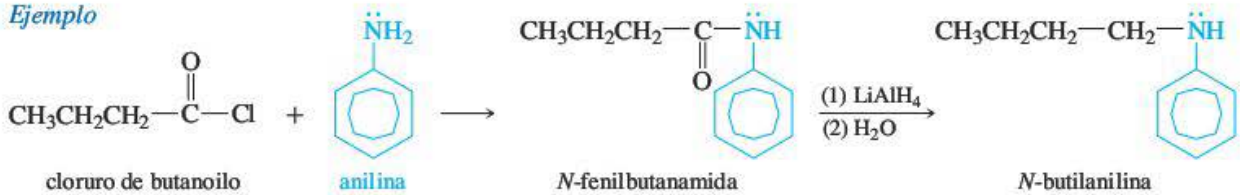
Ejemplo



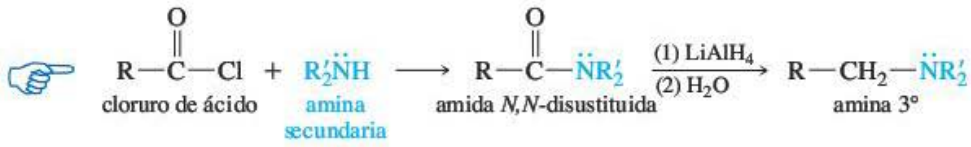
Aminas secundarias



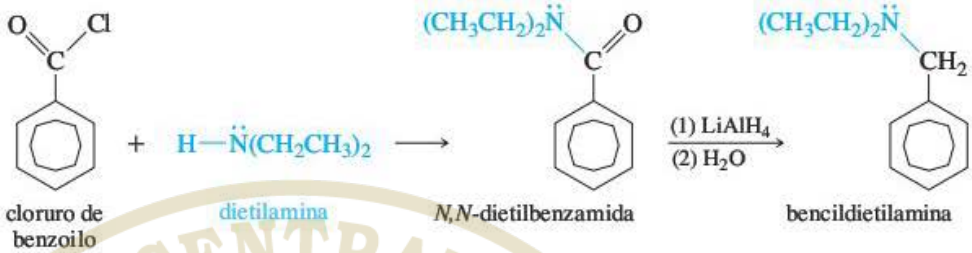
Ejemplo



Aminas terciarias

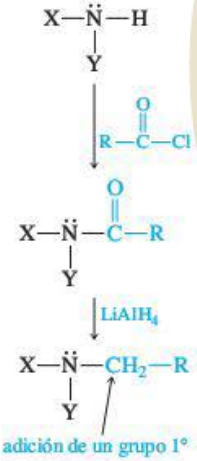


Ejemplo



Consejo *para resolver problemas*

Al igual que la aminación reductiva, la acilación-reducción adiciona un grupo alquilo al nitrógeno. Sin embargo, es más restrictiva, debido a que el grupo adicionado siempre es 1°.



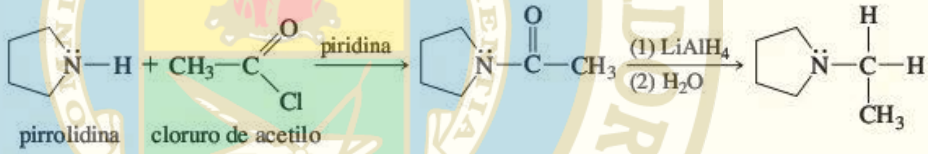
amoniaco → amina primaria
amina primaria → amina secundaria
amina secundaria → amina terciaria

PROBLEMA RESUELTO 19-6

Muestre cómo podría sintetizar *N*-etilpirrolidina a partir de la pirrolidina usando la acilación-reducción.

SOLUCIÓN

Esta síntesis requiere la adición de un grupo etilo a la pirrolidina para preparar una amina terciaria. El cloruro de ácido necesario será el cloruro de acetilo (cloruro de etanoilo). La reducción de la amida produce *N*-etilpirrolidina.



Compare esta síntesis con el problema resuelto 19-5(b) para ver cómo la aminación reductiva y la acilación-reducción pueden lograr el mismo resultado.

PROBLEMA 19-27

Muestre cómo podría sintetizar las siguientes aminas a partir de las materias primas indicadas por medio de la acilación-reducción.

(a) *N*-butilpiperidina a partir de piperidina
(b) *N*-bencilanilina a partir de anilina

19-21 Síntesis limitada a aminas primarias

Las aminas primarias son las más comunes de las aminas y se pueden usar como materias primas para la síntesis de aminas secundarias y terciarias. Se han desarrollado muchos métodos para la preparación de aminas primarias, que van de la alquilación sencilla del amoniaco a síntesis multipasos sofisticadas. Consideremos algunas de las síntesis más comunes.

19-21A Alquilación directa y síntesis de Gabriel

La reacción S_N2 de aminas con haluros de alquilo es difícil porque puede haber polialquilación para formar una mezcla de productos monoalquilados y polialquilados (sección 19-12). Sin embargo, las aminas primarias sencillas pueden sintetizarse adicionando un haluro o un

tosilato (debe ser un buen sustrato para la S_N2) a un gran exceso de amoniaco. Debido a que está presente un gran exceso de amoniaco, la probabilidad de que una molécula de haluro alquile al amoniaco es mucho mayor que la probabilidad de que se polialquile la amina primaria obtenida.

$$R{-}CH_2{-}X \;+\; \text{en exceso } NH_3 \longrightarrow R{-}CH_2{-}NH_2 \;+\; NH_4^+\,X^-$$

Ejemplo

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2{-}Br \;+\; \text{en exceso } NH_3 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2{-}NH_2 \;+\; NH_4^+\,Br^-$$

1-bromopentano — pentan-1-amina

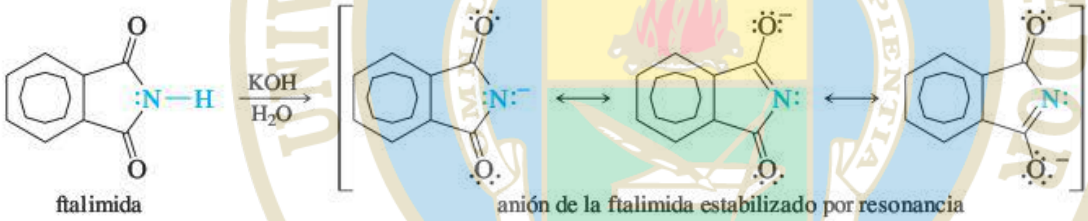
PROBLEMA 19-28

La adición de un equivalente de amoniaco al 1-bromoheptano produce una mezcla de heptan-1-amina, algo de dialquilamina, algo de trialquilamina e incluso algo de bromuro de tetraalquilamonio.

(a) Proporcione un mecanismo para mostrar cómo se lleva a cabo esta reacción, hasta la formación de la dialquilamina.

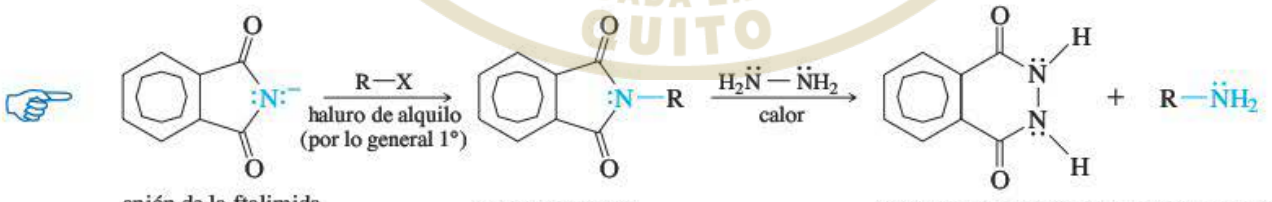
(b) ¿Cómo modificaría el procedimiento para obtener un rendimiento aceptable de la heptan-1-amina?

En 1887, Siegmund Gabriel (en la Universidad de Berlín) desarrolló la **síntesis de aminas de Gabriel** para la preparación de aminas primarias sin que ocurra la polialquilación. Utilizó el anión de la ftalimida como una forma protegida del amoniaco que no puede alquilarse más de una vez. La ftalimida tiene un protón ácido N—H (pK_a 8.3) que es abstraído por el hidróxido de potasio para formar el anión de la ftalimida.



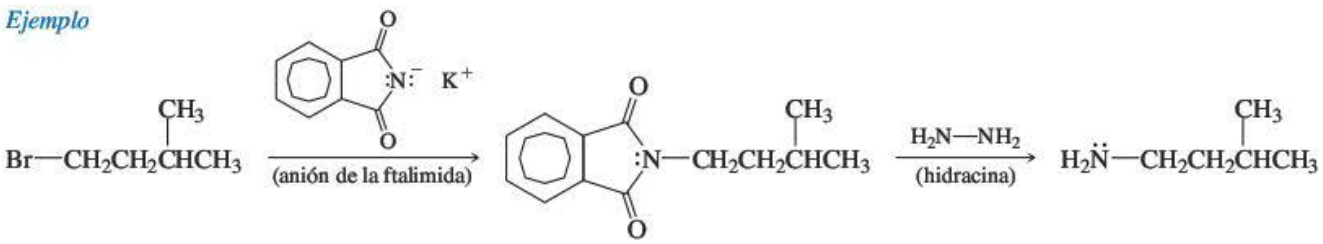
ftalimida — anión de la ftalimida estabilizado por resonancia

El anión de la ftalimida es un nucleófilo fuerte, que desplaza un ion haluro o tosilato de un buen sustrato para la S_N2. El calentamiento de la *N*-alquilftalimida con hidracina produce la amina primaria, y la hidracida de la ftalimida que es estable.



anión de la ftalimida — *N*-alquilftalimida — hidracida de la ftalimida — amina primaria

Ejemplo



bromuro de isopentilo — *N*-isopentilftalimida — isopentilamina (95%)

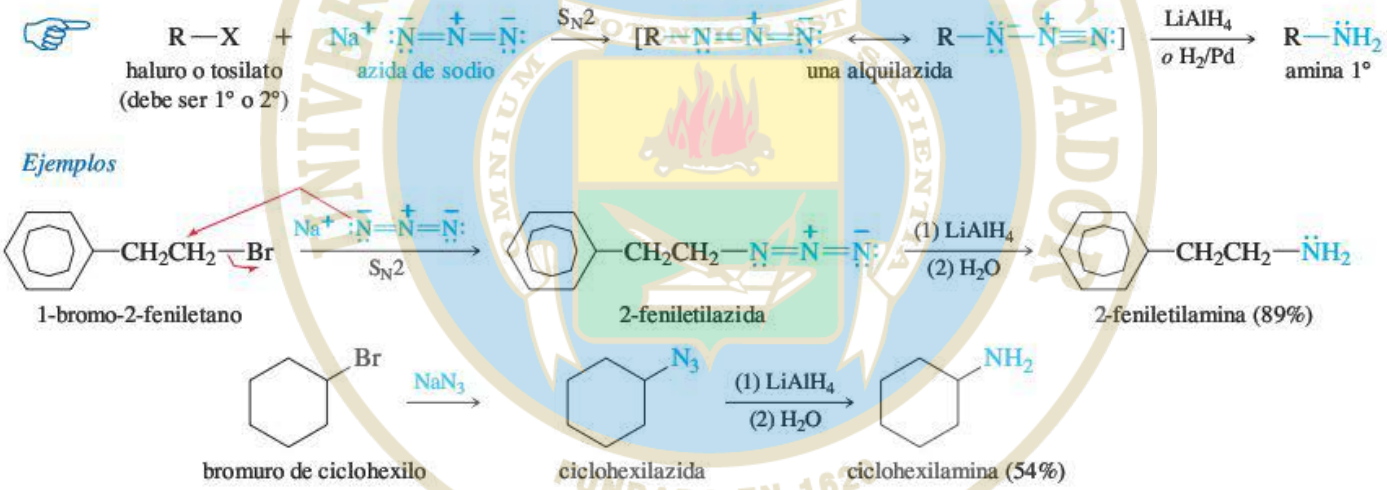
PROBLEMA 19-29

Muestre cómo podría usarse la síntesis de Gabriel para preparar las siguientes aminas.
(a) bencilamina **(b)** hexan-1-amina **(c)** ácido γ-aminobutírico

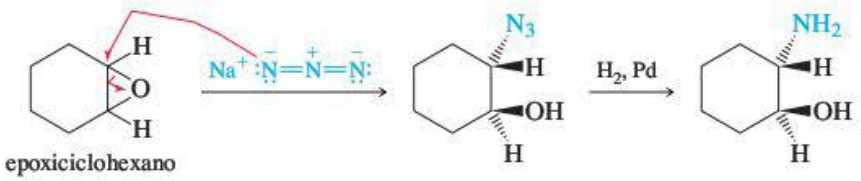
19-21B Reducción de azidas y nitrilos

Al igual que Gabriel usó el anión de la ftalimida para poner el átomo de nitrógeno en una amina primaria, también podemos usar otros nucleófilos. Necesitamos un buen nucleófilo que sólo pueda alquilarse una vez y que se convierta con facilidad a un grupo amino. El ion azida y el ion cianuro son buenos nucleófilos para la introducción de un átomo de nitrógeno. El ion azida introduce (después de la reducción) un grupo $—NH_2$ y el ion cianuro introduce un grupo $—CH_2—NH_2$.

Formación y reducción de azidas El ion **azida** ($^-N_3$) es un excelente nucleófilo que desplaza los grupos salientes de los haluros y tosilatos de alquilo primarios y secundarios no impedidos. Los productos son azidas de alquilo (RN_3), las cuales no reaccionan posteriormente. Las azidas se reducen fácilmente a aminas primarias, por el $LiAlH_4$ o por medio de una hidrogenación catalítica. Las azidas de alquilo pueden ser explosivas, por lo que se reducen sin purificación previa.



El ion azida también reacciona con otros electrófilos. El siguiente ejemplo muestra cómo un ion azida abre un epóxido y el producto puede reducirse a un amino alcohol:



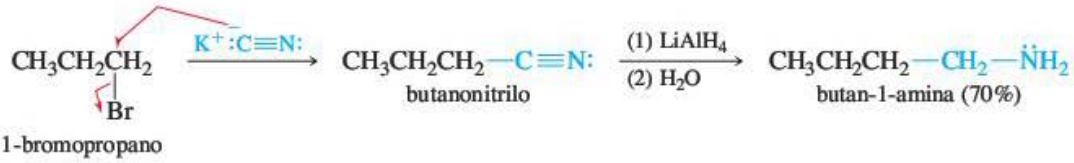
Formación y reducción de nitrilos Como el ion azida, el ion cianuro ($^-:C\equiv N:$) es un buen nucleófilo para la S_N2; desplaza los grupos salientes de los haluros y tosilatos de alquilo primarios y secundarios no impedidos. El producto es un **nitrilo** ($R—C\equiv N$), el cual es estable en este medio. Los nitrilos se reducen a aminas primarias por el hidruro de litio y aluminio, o por medio de una hidrogenación catalítica.



$$R{-}X \;+\; {}^{-}{:}C{\equiv}N{:} \longrightarrow R{-}C{\equiv}N{:} \xrightarrow[\text{o } H_2/\text{catalizador}]{LiAlH_4} R{-}CH_2{-}\ddot{N}H_2$$

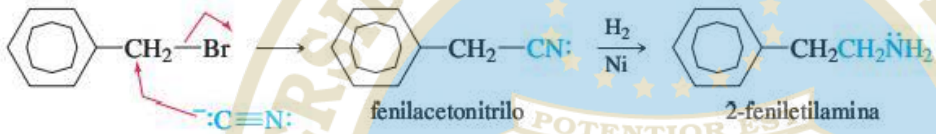
haluro o tosilato (debe ser 1° o 2°) — nitrilo — amina (con un carbono adicional)

Ejemplo



1-bromopropano

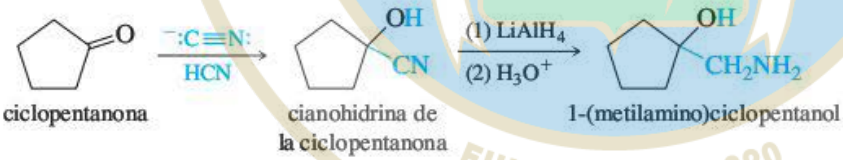
Cuando se adiciona y reduce el grupo ciano (—C≡N), la amina resultante tiene un átomo de carbono adicional. De hecho, el proceso de sustitución-reducción del cianuro equivale a la adición de $—CH_2—NH_2$. En la siguiente síntesis se prepara 2-feniletilamina, la cual también se puede preparar por medio de la síntesis con azida:



bromuro de bencilo — fenilacetonitrilo — 2-feniletilamina

Observe que la materia prima en este caso tiene un átomo de carbono menos debido a que en la síntesis con cianuro se adiciona un carbono y un nitrógeno.

Hemos visto (sección 18-15) que el ion cianuro se adiciona a cetonas y aldehídos para formar cianohidrinas. La reducción del grupo —C≡N de la cianohidrina permite sintetizar β-hidroxiaminas.



ciclopentanona — cianohidrina de la ciclopentanona — 1-(metilamino)ciclopentanol

PROBLEMA 19-30

Muestre cómo lograría las siguientes transformaciones sintéticas.

(a) bromuro de bencilo → bencilamina
(b) 1-bromo-2-feniletano → 3-fenilpropanamina
(c) ácido pentanoico → pentan-1-amina
(d) ácido pentanoico → hexan-1-amina
(e) (*R*)-2-bromobutano → (*S*)-butan-2-amina
(f) (*R*)-2-bromobutano → (*S*)-2-metilbutan-1-amina
(g) hexan-2-ona → 1-amino-2-metilhexan-2-ol

Consejo *para resolver problemas*

Para convertir un haluro de alquilo (o un alcohol, por medio del tosilato) a una amina, forme la azida y reduzca. Para convertirlo a una amina con un átomo de carbono adicional, forme el nitrilo y reduzca. En cualquier caso, el grupo alquilo debe ser adecuado para la reacción de S_N2.

19-21C Reducción de nitro compuestos

Los grupos nitro aromáticos y alifáticos se reducen fácilmente a grupos amino. Los métodos más comunes son la hidrogenación catalítica y la reducción por medio de un metal activo en medio ácido. También se pueden usar reactivos reductores más fuertes, como el $LiAlH_4$.

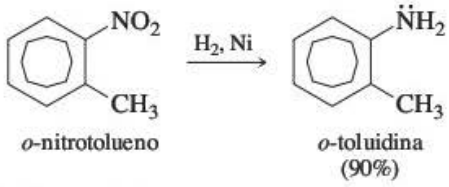
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO



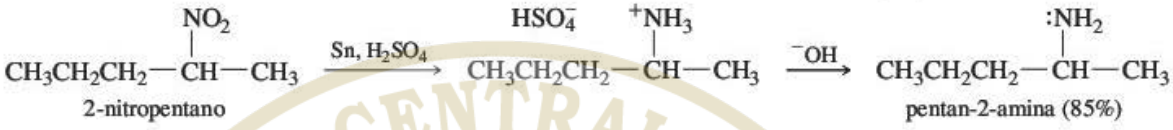
$$R{-}NO_2 \xrightarrow[\text{o un metal activo y } H^+]{H_2/\text{catalizador}} R{-}NH_2$$

catalizador = Ni, Pd o Pt
metal activo = Fe, Zn o Sn

Ejemplos



o-nitrotolueno — *o*-toluidina (90%)



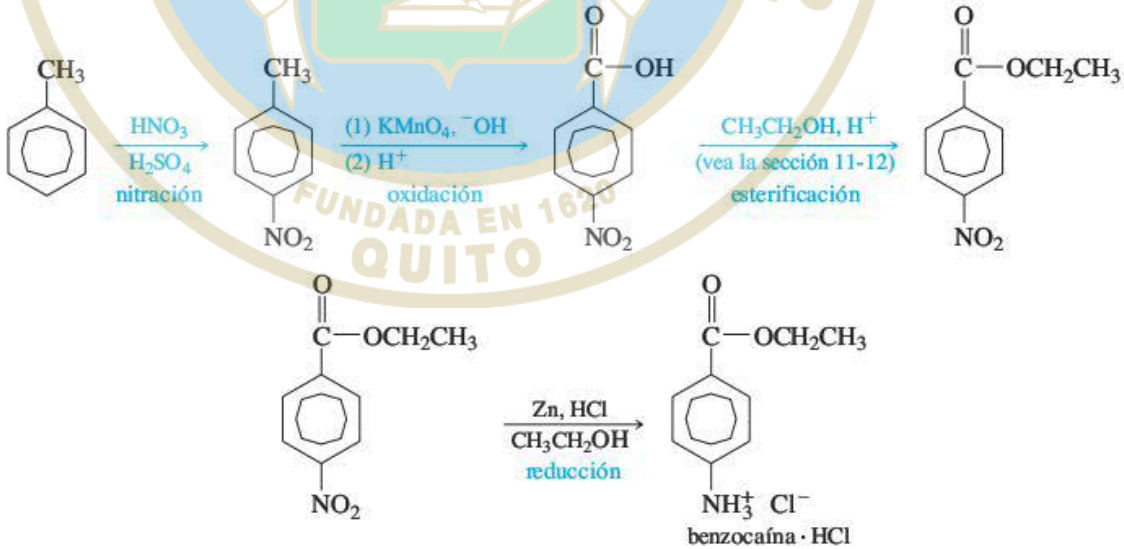
2-nitropentano — pentan-2-amina (85%)

La utilidad más importante para la reducción de compuestos nitro aromáticos es la preparación de anilinas sustituidas. La mayor parte de esta química fue desarrollada por la industria de los colorantes, la cual usa derivados de la anilina para las reacciones de acoplamiento azoico (sección 19-18) que permiten preparar colorantes derivados de la anilina. La nitración de un anillo aromático (por medio de la sustitución electrofílica aromática) produce un compuesto nitro, el cual se reduce a la amina aromática.



$$Ar{-}H \xrightarrow{HNO_3,\ H_2SO_4} Ar{-}NO_2 \xrightarrow{\text{reducción}} Ar{-}NH_2$$

Por ejemplo, la nitración seguida por reducción se usa en la síntesis de la benzocaína (un anestésico de uso tópico), que se muestra a continuación. Observe que el grupo nitro estable se mantiene a través de una oxidación y una esterificación. En el paso final se reduce el grupo nitro a la amina poco estable (la cual puede reaccionar en el paso de oxidación).



benzocaína · HCl

PROBLEMA 19-31

Muestre cómo prepararía las siguientes aminas aromáticas por medio de la nitración aromática, seguida por reducción. Puede usar benceno y tolueno como sus materias primas aromáticas.

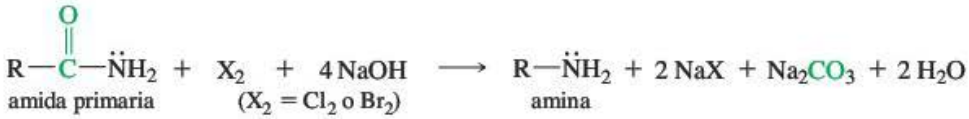
(a) anilina
(b) *p*-bromoanilina
(c) *m*-bromoanilina
(d) ácido *m*-aminobenzoico

19-21D Reordenamiento de Hofmann de amidas

En presencia de una base fuerte, las amidas primarias reaccionan con cloro o bromo para formar aminas, con un átomo de carbono menos. El carbono que se pierde es el carbono del grupo carbonilo de la amida. Esta reacción, llamada **reordenamiento de Hofmann**, se usa para sintetizar alquilaminas y arilaminas primarias.

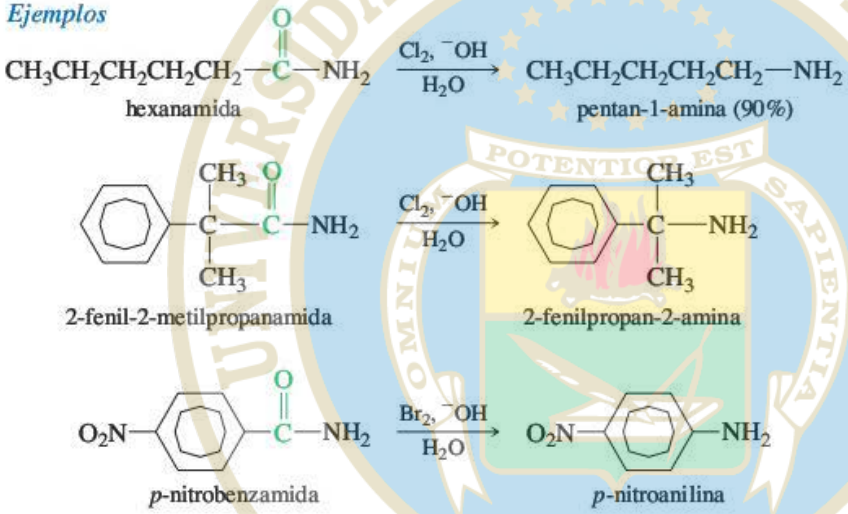
Reordenamiento de Hofmann





La mayoría de los métodos estudiados para la preparación de aminas primarias depende de sustituciones tipo S_N2, las cuales no se pueden usar con grupos alquilo 3°. El reordenamiento de Hofmann se puede usar para preparar aminas primarias con grupos alquilo 1°, 2° y 3°, y arilaminas. Las siguientes aminas se pueden preparar por medio del reordenamiento de Hofmann:

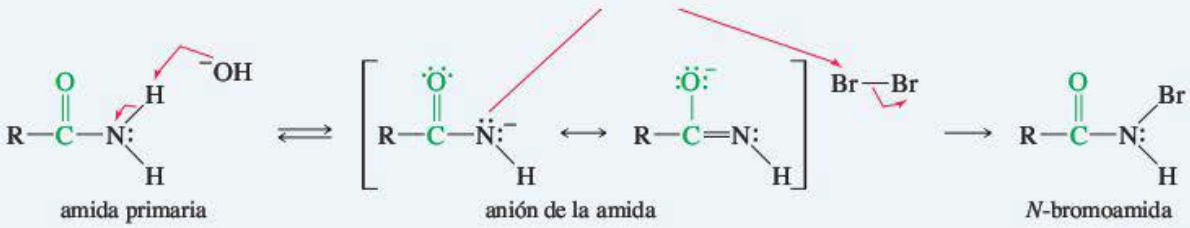
Ejemplos



El mecanismo del reordenamiento de Hofmann es muy interesante debido a que involucra algunos intermediarios que no se han estudiado anteriormente. El primer paso es la sustitución de uno de los hidrógenos en el nitrógeno por un halógeno. Este paso es posible debido a que los protones N—H de la amida son ligeramente ácidos y una base fuerte desprotona una pequeña fracción de las moléculas de amida. El anión de la amida es un nucleófilo fuerte y ataca al bromo para formar una *N*-bromoamida.

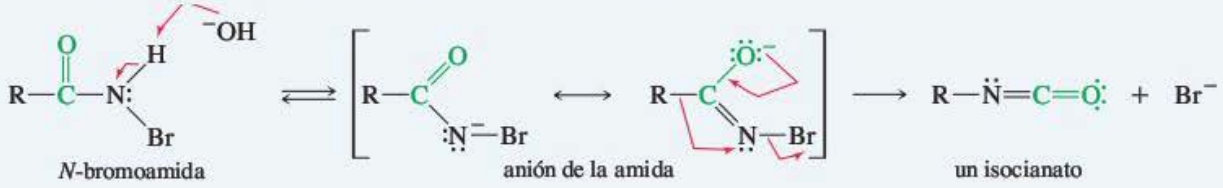
MECANISMO 19-7 Reordenamiento de Hofmann de amidas

Paso 1: desprotonación de la amida y ataque nucleofílico sobre el bromo.

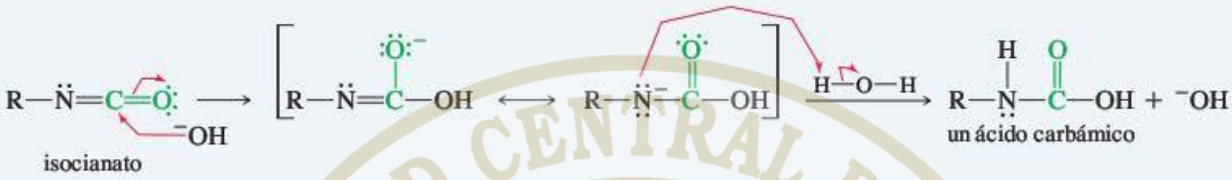


(*Continúa*)

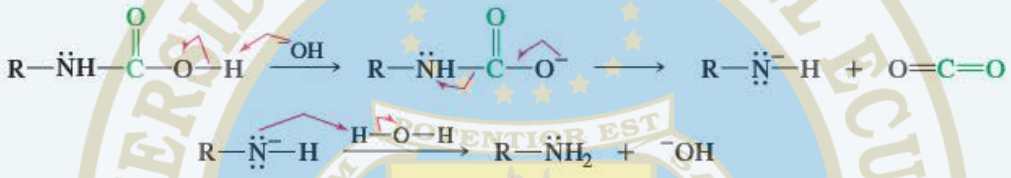
Paso 2*: *segunda desprotonación. La presencia de un grupo saliente (bromo) permite al grupo alquilo migrar y al grupo saliente salir. (El grupo alquilo por lo general migra reteniendo su configuración).



***Paso 3*:** los isocianatos reaccionan rápidamente con el agua para formar ácidos carbámicos. El ion hidróxido ataca al grupo carbonilo del isocianato.

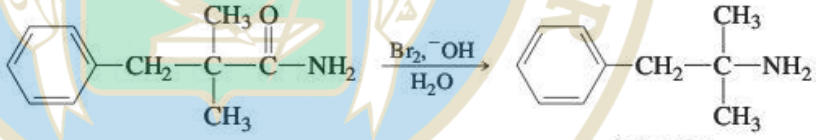


***Paso 4*:** los ácidos carbámicos pierden CO_2 de manera espontánea. La descarboxilación (perdida de CO_2) forma la amina.



PROBLEMA 19-32

Proponga un mecanismo para el siguiente reordenamiento de Hofmann usado en la síntesis de la fentermina, un supresor del apetito.



Consejo *para resolver problemas*

El mecanismo del reordenamiento de Hofmann es largo y complicado pero puede dividirse en varios pasos:

1. Desprotonación y bromación para formar la bromoamida, después otra desprotonación.
2. Reordenamiento para obtener un isocianato, con el bromuro como grupo saliente.
3. Ataque del hidróxido sobre el carbonilo del isocianato.
4. Descarboxilación del ácido carbámico.

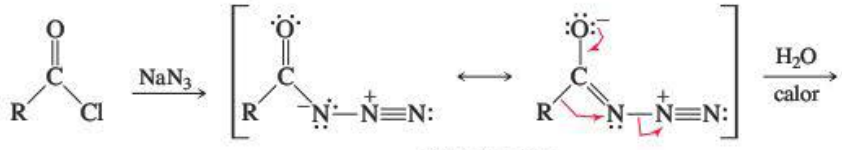
(El paso 2, el reordenamiento, puede explicarse de una manera más fácil si se compara con el reordenamiento de Curtius, en el problema 19-34).

PROBLEMA 19-33

Cuando la (*R*)-2-metilbutanamida reacciona con bromo en una disolución acuosa concentrada de hidróxido de sodio, el producto es una amina ópticamente activa. Escriba la estructura del producto esperado y use su conocimiento del mecanismo de la reacción para predecir la estereoquímica.

*PROBLEMA 19-34

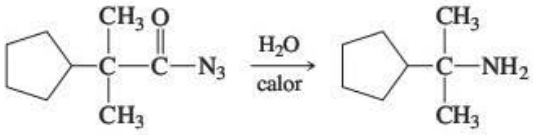
El *reordenamiento de Curtius* logra el mismo objetivo sintético que el reordenamiento de Hofmann y se lleva a cabo por medio de un mecanismo similar. Un cloruro de ácido reacciona con el ion azida para formar una acilazida, la cual experimenta el reordenamiento de Curtius cuando se calienta.



(a) El reordenamiento de Curtius se lleva a cabo a través de un mecanismo más corto que el reordenamiento de Hofmann. ¿Cuál(es) paso(s) del reordenamiento de Hofmann se parece(n) al reordenamiento de Curtius?

(b) El bromuro actúa como el grupo saliente en el reordenamiento de Hofmann. ¿Cuál es el grupo saliente en el reordenamiento de Curtius?

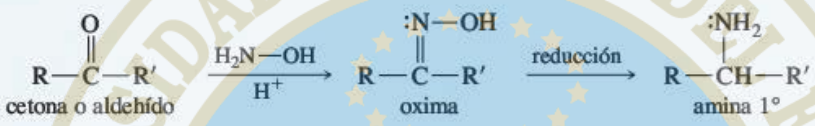
(c) Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



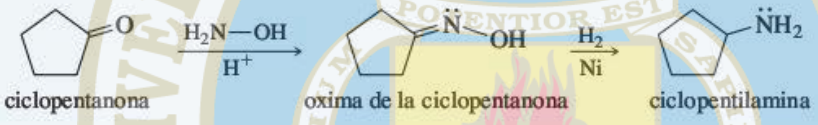
RESUMEN Síntesis de aminas

1. *Aminación reductiva* (sección 19-19)

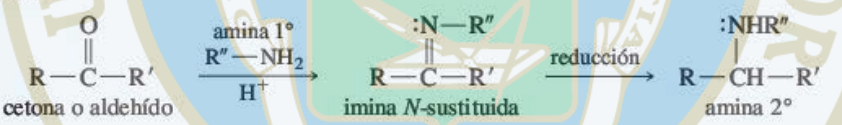
a. Aminas primarias



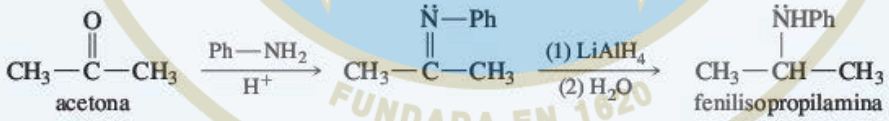
Ejemplo



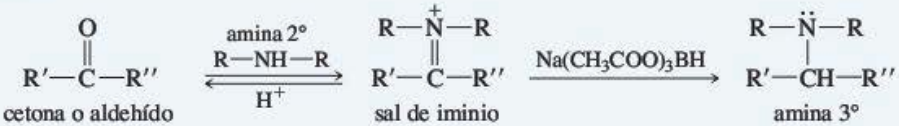
b. Aminas secundarias



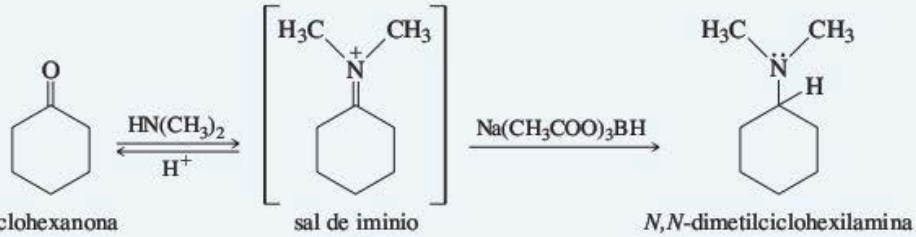
Ejemplo



c. Aminas terciarias

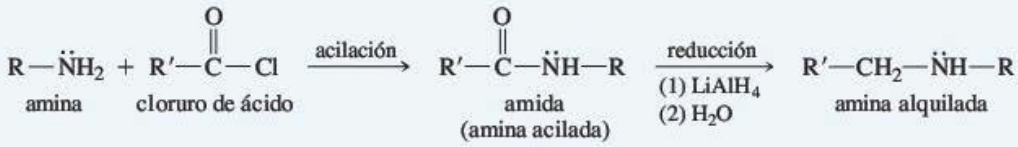


Ejemplo

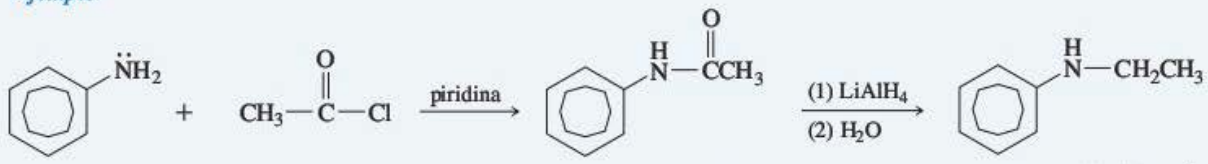


(*Continúa*)

2. *Acilación-reducción* (sección 19-20)



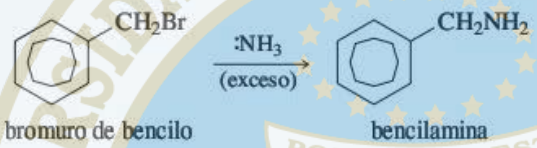
Ejemplo



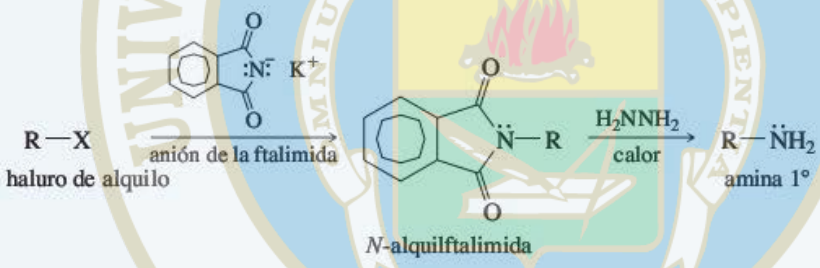
3. *Alquilación del amoniaco* (sección 19-21A)



Ejemplo



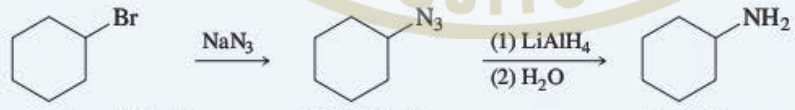
4. *Síntesis de Gabriel de aminas primarias* (sección 19-21A)



5. *Reducción de azidas* (sección 19-21B)



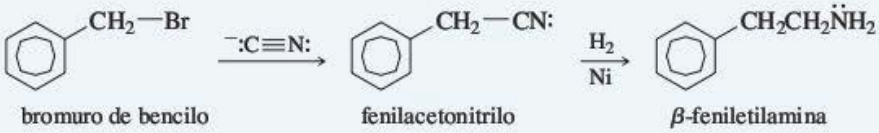
Ejemplo



6. *Reducción de nitrilos* (sección 21B)



Ejemplo



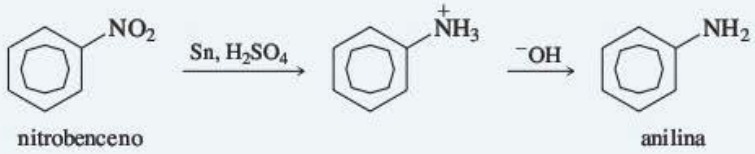
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA OMNIUM
FUNDADA EN 1620
QUITO

7. *Reducción de nitro compuestos* (sección 19-21C)

$$R{-}NO_2 \xrightarrow[o\ \text{metal activo y } H^+]{H_2/\text{catalizador}} R{-}\ddot{N}H_2$$

catalizador = Ni, Pd, o Pt
metal activo = Fe, Zn, o Sn

Ejemplo



nitrobenceno — anilina

8. *Reordenamiento de Hofmann* (sección 19-21D)

$$\underset{\text{amida 1°}}{R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{N}H_2} + \underset{(X_2 = Cl_2 \text{ o } Br_2)}{X_2 + 4\,NaOH} \longrightarrow \underset{\text{amina}}{R{-}\ddot{N}H_2} + 2\,NaX + Na_2CO_3 + 2\,H_2O$$

Ejemplo

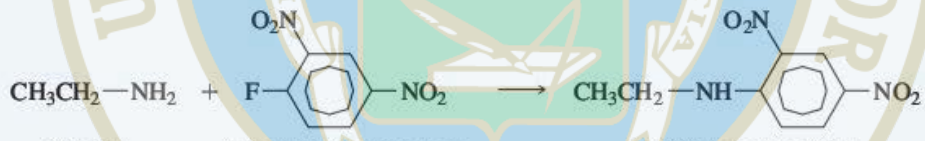
$$\underset{\text{hexanamida}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}NH_2} \xrightarrow[H_2O]{Cl_2,\ {}^-OH} \underset{\text{pentan-1-amina}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2{-}NH_2} + CO_2$$

9. *Sustitución nucleofílica aromática* (sección 17-12)

$$R{-}\ddot{N}H_2 + Ar{-}X \longrightarrow R{-}\ddot{N}H{-}Ar + HX$$

(El anillo aromático debe estar activado hacia el ataque nucleofílico)

Ejemplo



etilamina — 2,4-dinitrofluorobenceno — *N*-etil-2,4-dinitroanilina

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

Glosario 19

acilación Adición de un **grupo acilo** $(R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-})$, por lo general sustituyendo a un átomo de hidrógeno. La acilación de una amina produce una amida. (p. 895)

$$\underset{\text{amina}}{R{-}NH_2} + \underset{\text{cloruro de ácido}}{Cl{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R'} \longrightarrow \underset{\text{amida}}{R{-}NH{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R'} + HCl$$

acetilación: acilación por un grupo acetilo $(CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-})$.

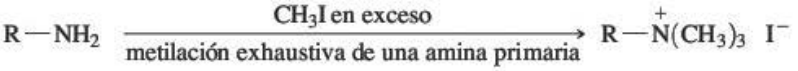
acilación-reducción Método para sintetizar aminas por medio de la acilación del amoniaco o una amina, seguida de la reducción de la amida. (p. 915)

$$\underset{\text{amina}}{R{-}\ddot{N}H_2} + \underset{\text{cloruro de ácido}}{R'{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Cl} \longrightarrow \underset{\text{amida}}{R{-}\ddot{N}H{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R'} \xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ LiAlH_4} \underset{\text{amina alquilada}}{R{-}\ddot{N}H{-}CH_2{-}R'}$$

acoplamiento diazoico Uso de una sal de diazonio como electrófilo en una sustitución electrofílica aromática. (p. 909)

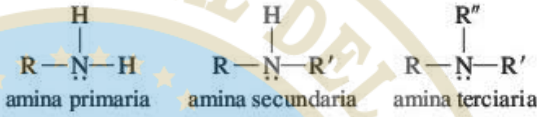


alquilación exhaustiva Tratamiento de una amina con un exceso de un reactivo alquilante (con frecuencia yoduro de metilo) para formar una sal de amonio cuaternario. (p. 894)



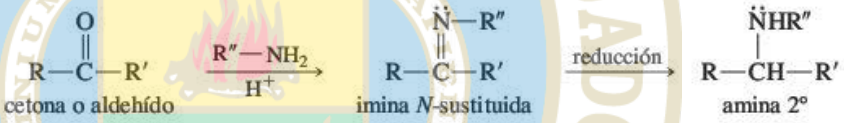
amina Derivado del amoniaco con uno o más grupos alquilo o arilo enlazados al átomo de nitrógeno. (p. 872)

amina primaria: (amina 1°) tiene un grupo alquilo enlazado al nitrógeno.
amina secundaria: (amina 2°) tiene dos grupos alquilo enlazados al nitrógeno.
amina terciaria: (amina 3°) tiene tres grupos alquilo enlazados al nitrógeno.



grupo amino: grupo $—NH_2$. Si se alquila, se vuelve un grupo **alquilamino**, —NHR o un grupo **dialquilamino**, $—NR_2$. (p. 874)

aminación reductiva Reducción de una imina o de una oxima de una cetona o un aldehído. Uno de los métodos más generales para la síntesis de aminas. (p. 912)

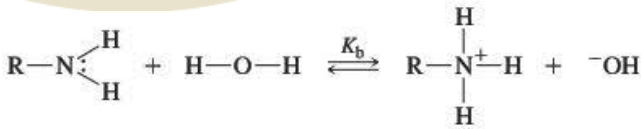


azida Compuesto que tiene el grupo azido, $—N_3$. (p. 913)



catalizador de transferencia de fase Compuesto (por ejemplo un haluro de amonio cuaternario) que es soluble en agua y en disolventes orgánicos, y que ayuda a que los reactivos se transfieran entre la fase orgánica y la fase acuosa. (p. 884)

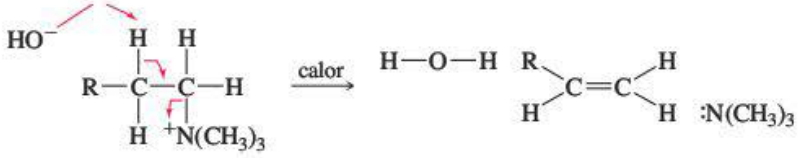
constante de disociación de la base (K_b) Medida de la basicidad de un compuesto, por ejemplo una amina, y se define como la constante de equilibrio para la siguiente reacción. El $\log_{10}$ negativo de la K_b se da como pK_b. (p. 879)



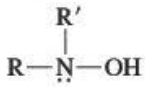
diazotización de una amina Reacción de una amina primaria con ácido nitroso para formar una sal de diazonio. (p. 904)

eliminación de Cope Variación de la eliminación de Hofmann, donde el óxido de una amina terciaria produce un alqueno y una hidroxilamina que es el grupo saliente. (p. 903)

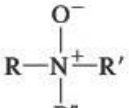
eliminación de Hofmann Eliminación de un hidróxido de amonio cuaternario donde una amina es el grupo saliente. La eliminación de Hofmann por lo general forma el alqueno menos sustituido. (p. 899)

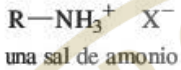


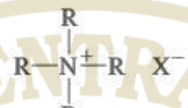
hidroxilamina Compuesto H_2NOH; o de manera general, una amina en la que el grupo hidroxilo es uno de los tres sustituyentes enlazados al nitrógeno. (p. 902)



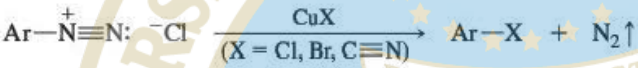
inversión del nitrógeno (inversión piramidal) Inversión de la configuración de un átomo de nitrógeno en el cual el par de electrones no enlazados se mueve de una cara de la molécula a la otra. El estado de transición es plano, donde el par de electrones no enlazados está en un orbital *p*. (p. 876)
nitrilo Compuesto de fórmula R—C≡N, que contiene un *grupo ciano*, —C≡N. (p. 918)
***N*-nitrosoamina (nitrosamina)** Amina con un grupo nitroso (—N=O) enlazado al átomo de nitrógeno de la amina. La reacción de las aminas secundarias con ácido nitroso produce *N*-nitrosoaminas secundarias. (p. 905)
óxido de amina Amina terciaria enlazada a un átomo de oxígeno. En el óxido de amina, el átomo de nitrógeno tiene una carga positiva y el átomo de oxígeno tiene una carga negativa. (p. 902)


un óxido de amina

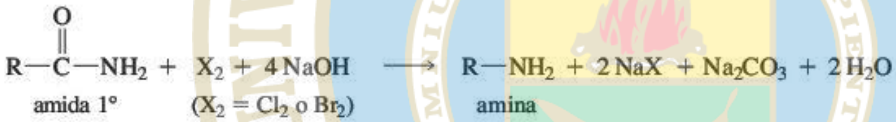

una sal de amonio


una sal de amonio cuaternaria

reacción de Sandmeyer Sustitución del grupo $-\overset{+}{N}\equiv N$ de una sal de arildiazonio por el anión de una sal cuprosa; por lo general cloruro, bromuro o cianuro cuproso. (p. 907)

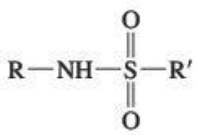


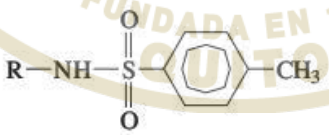
reordenamiento de Hofmann de amidas (degradación de Hofmann) El tratamiento de una amida primaria con hidróxido de sodio y bromo o cloro produce una amina primaria. (p. 921)


amida 1° ($X_2 = Cl_2$ o Br_2) amina

sal de amonio (sal de la amina) Derivado de una amina con un átomo de nitrógeno con carga positiva que tiene cuatro enlaces. Una amina es protonada por un ácido para formar una sal de amonio. (p. 882) Una sal de amonio cuaternario tiene un átomo de nitrógeno enlazado a cuatro grupos alquilo o arilo. (p. 873)

síntesis de aminas de Gabriel Síntesis de aminas primarias por la alquilación de la sal de potasio de la ftalimida, seguida por tratamiento con hidracina para producir la amina. (p. 917)
sulfonamida Una amida de un ácido sulfónico. El análogo con nitrógeno de un éster de un ácido sulfónico. (p. 897)


una sulfonamida


p-toluensulfonamida (una tosilamida)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 19

1. Poder nombrar las aminas y dibujar sus estructuras a partir de sus nombres.
2. Interpretar los espectros IR, de RMN y de masas de las aminas, y usar la información espectroscópica para determinar sus estructuras.
3. Explicar cómo cambia la basicidad de las aminas con la hibridación y la aromaticidad.
4. Comparar las propiedades físicas de las aminas con las de sus sales.
5. Predecir los productos de las reacciones de las aminas con los siguientes tipos de compuestos; proponer los mecanismos cuando sea necesario.
   (a) cetonas y aldehídos

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

(b) haluros y tosilatos de alquilo
(c) cloruros de ácido
(d) cloruros de sulfonilo
(e) ácido nitroso
(f) agentes oxidantes
(g) arilaminas con electrófilos

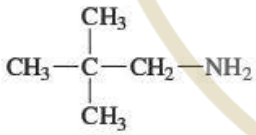
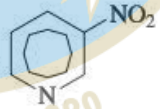
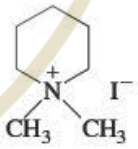
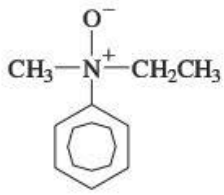
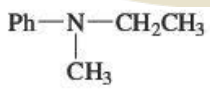
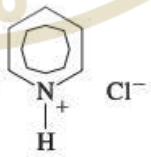
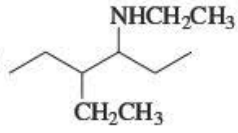
6. Dar ejemplos usando sales de arildiazonio en reacciones de acoplamiento diazoico y en la síntesis de cloruros, bromuros, yoduros, fluoruros y nitrilos de arilo.
7. Ilustrar el uso y los mecanismos de las eliminaciones de Hofmann y Cope, y predecir los productos principales.
8. Usar su conocimiento de los mecanismos de las reacciones de aminas para proponer mecanismos y productos de reacciones similares que no haya estudiado antes.
9. Mostrar cómo sintetizar aminas a partir de otras aminas, cetonas y aldehídos, cloruros de ácido, nitro compuestos, haluros de alquilo, nitrilos y amidas.
10. Usar el análisis retrosintético para proponer síntesis de compuestos en un solo paso y en multipasos con aminas como intermediarios o productos, protegiendo la amina como una amida si es necesario.

Problemas de estudio

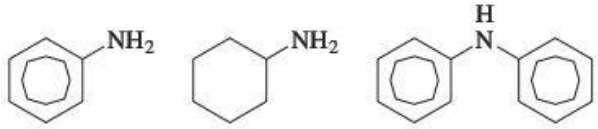
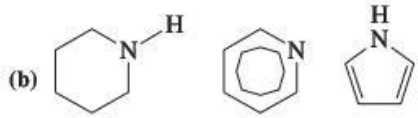
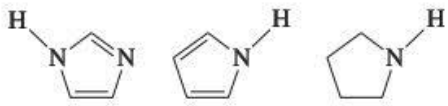
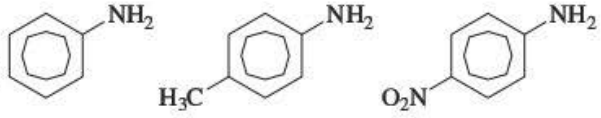
19-35 Defina cada término y dé un ejemplo.

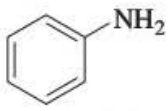
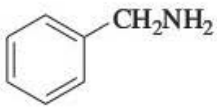
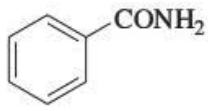
(a) acilación de una amina
(b) amina 1°
(c) amina 2°
(d) amina 3°
(e) amina heterocíclica aromática
(f) óxido de amina terciaria
(g) amina heterocíclica alifática
(h) sal de amonio cuaternario
(i) diazotización de una amina
(j) reacción de acoplamiento diazoico
(k) metilación exhaustiva
(l) fármaco sulfa
(m) síntesis de Gabriel de una amina
(n) eliminación de Hofmann
(o) reordenamiento de Hofmann
(p) *N*-nitrosoamina
(q) aminación reductiva
(r) reacción de Sandmeyer
(s) sulfonamida
(t) azida
(u) nitrilo

19-36 Para cada compuesto,
(1) nombre los grupos funcionales que contienen nitrógeno.
(2) dé un nombre aceptable.

(a) 
(b) 
(c) 
(d) 
(e) 
(f) 
(g) 
(h) 

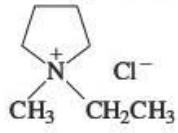
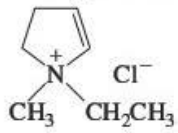
19-37 Clasifique las aminas de cada conjunto en orden creciente de basicidad.

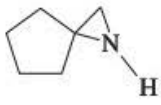
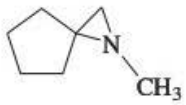
(a) 
(b) 
(c) 
(d) 

(e)   

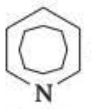
19-38 ¿Cuáles de los siguientes compuestos se pueden resolver en sus enantiómeros?

(a) *N*-etil-*N*-metilanilina (b) 2-metilpiperidina (c) 1-metilpiperidina

(d) 1,2,2-trimetilaziridina (e)  (f) 

(g)  (h) 

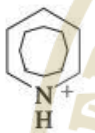
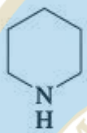
19-39 Complete las siguientes reacciones ácido-base propuestas, y prediga si se favorecen hacia los reactivos o hacia los productos.

(a)  + CH_3COOH ⟶ ácido acético

piridina

(b)  + CH_3COOH ⟶ ácido acético

pirrol

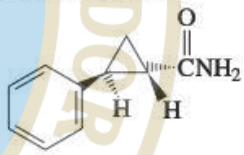
(c)  +  ⟶

cloruro de piridinio piperidina

(d)  + 

cloruro de anilinio pirrolidina

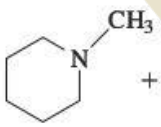
19-40 Prediga los productos orgánicos formados cuando se tratan las siguientes amidas con agua de bromo alcalina.

(a) $Ph-CH_2CH_2-C(=O)-NH_2$ (b) $H_2N-C(=O)-(CH_2)_4-C(=O)-NH_2$ (c) 

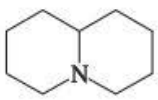
19-41 Prediga los productos de las siguientes reacciones:

(a) en exceso NH_3 + $Ph-CH_2CH_2CH_2Br$ ⟶

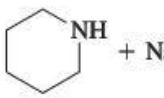
(b) 1-bromopentano $\xrightarrow[(2)\ LiAlH_4]{(1)\ NaN_3}$ $\xrightarrow{(3)\ H_3O^+}$

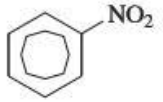
(c)  + H_2O_2 ⟶

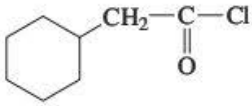
(d) producto del inciso (c) $\xrightarrow{\text{calor}}$

(e)  $\xrightarrow[(2)\ Ag_2O]{(1)\ CH_3I\text{ en exceso}}$ $\xrightarrow[(3)\ \text{calor}]{}$

(f) producto del inciso (e) $\xrightarrow[(2)\ Ag_2O]{(1)\ CH_3I\text{ en exceso}}$ $\xrightarrow[(3)\ \text{calor}]{}$

(g)  + $NaNO_2$ + HCl ⟶

(h)  $\xrightarrow{Zn,\ HCl}$

(i) CH_3NH_2 +  $\xrightarrow{\text{piridina}}$

(j) producto del inciso (i) $\xrightarrow[(2)\ H_3O^+]{(1)\ LiAlH_4}$

(k) $CH_3-(CH_2)_3-C(=NCH_3)-CH_2CH_3$ $\xrightarrow[(2)\ H_3O^+]{(1)\ LiAlH_4}$

(l) $Ph-CH_2-CH(CN)-CH_3$ $\xrightarrow[(2)\ H_3O^+]{(1)\ LiAlH_4}$

(m) 2-butanona + dietilamina $\xrightarrow{Na(CH_3COO)_3BH}$

(n) 4-fluoropiridina $\xrightarrow{NaOCH_2CH_3}$

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIORUM SPENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

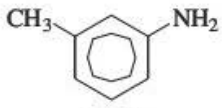
(o) 3-nitroanilina $\xrightarrow[(2)\ CuBr]{(1)\ HCl,\ NaNO_2}$

(p) butan-2-ona $\xrightarrow[(2)\ LiAlH_4]{(1)\ KCN,\ HCN}$

(q) ciclopentanona $\xrightarrow[(2)\ LiAlH_4]{(1)\ anilina,\ H^+}$

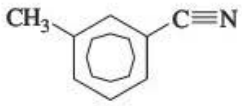
(r) 2-bromopentano $\xrightarrow[(2)\ Ag_2O,\ calor]{(1)\ (CH_3)_3N:}$

19-42 Muestre cómo puede transformarse la *m*-toluidina a los siguientes compuestos, usando cualquier reactivo necesario



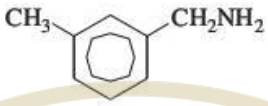
m-toluidina

(a)



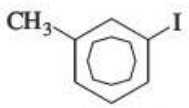
m-toluonitrilo

(b)



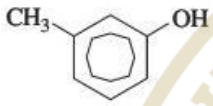
m-metilbencilamina

(c)



m-yodotolueno

(d)



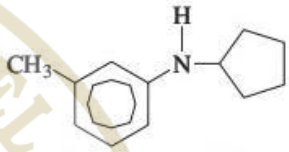
m-cresol

(e)



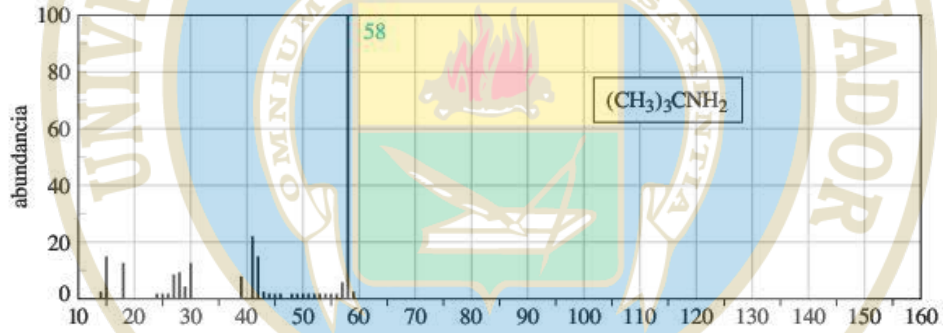
3-metil-4-nitroanilina

(f)



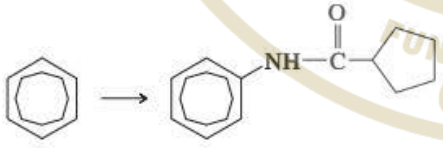
N-ciclopentil-*m*-toluidina

19-43 El espectro de masas de la *ter*-butilamina es el siguiente. Use este espectro para mostrar la ruptura que da lugar al pico base. Sugiera por qué el ion molecular no está presente en este espectro.

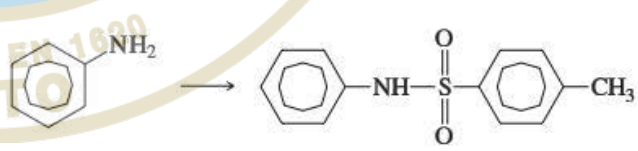


19-44 Usando cualquier reactivo necesario, muestre cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis.

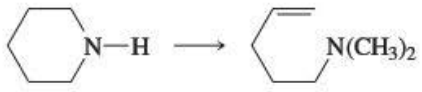
(a)



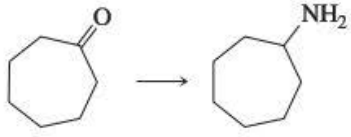
(b)



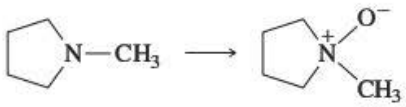
(c)



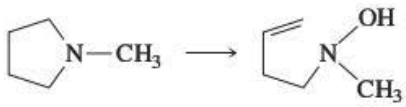
(d)



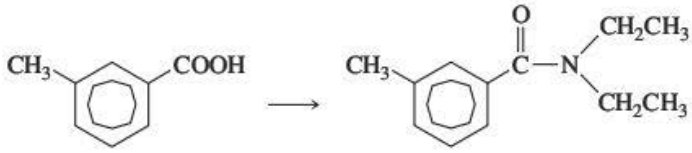
(e)



(f)



(g)



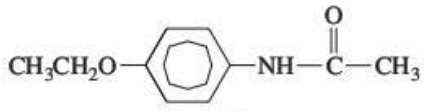
(repelente de mosquitos)

19-45 Los siguientes fármacos se sintetizan usando los métodos estudiados en este capítulo y en los capítulos anteriores. Diseñe una síntesis para cada uno, a partir de cualquier compuesto que tenga hasta seis átomos de carbono.

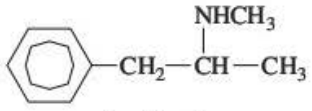
(a) La fenacetina, usada junto con la aspirina y la cafeína en medicamentos analgésicos.

(b) La metanfetamina, que se usó como una píldora segura para bajar de peso, y que ahora se sabe causa adicción y destruye el tejido cerebral.

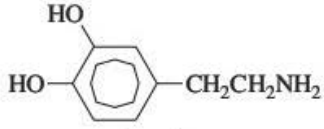
(c) La dopamina, uno de los neurotransmisores en el cerebro. Se piensa que la enfermedad de Parkinson se debe a la deficiencia de dopamina.



fenacetina



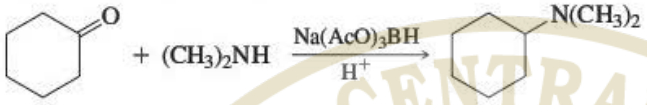
metanfetamina



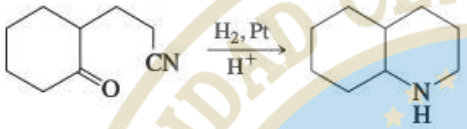
dopamina

19-46 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.

(a)



(b)



19-47 Las dos síntesis de aminas más generales son la aminación reductiva de compuestos carbonílicos y la reducción de amidas. Muestre cómo puede usar estos métodos sintéticos para lograr las siguientes transformaciones.

(a) ácido benzoico → bencilamina

(b) benzaldehído → bencilamina

(c) pirrolidina → *N*-etilpirrolidina

(d) ciclohexanona → *N*-ciclohexilpirrolidina

(e) HOOC—$(CH_2)_3$—COOH → pentano-1,5-diamina (cadaverina)

19-48 Otras síntesis de aminas permiten la preparación eficiente de aminas primarias. La reducción de azidas y nitro compuestos, y la síntesis de Gabriel conservan el mismo número de átomos de carbono en la cadena. La formación y reducción de un nitrilo aumenta un átomo de carbono y el reordenamiento de Hoffman disminuye un átomo de carbono. Muestre cómo pueden usarse estas síntesis de aminas para las siguientes transformaciones.

(a) bromuro de alilo → alilamina

(b) etilbenceno → *p*-etilanilina

(c) ácido 3-fenilheptanoico → 2-fenilhexan-1-amina

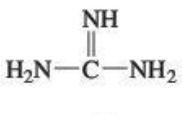
(d) 1-bromo-3-fenilheptano → 3-fenilheptan-1-amina

(e) 1-bromo-3-fenilheptano → 4-feniloctan-1-amina

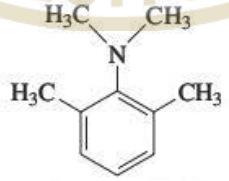
19-49 **(a)** La guanidina (mostrada) es una base casi tan fuerte como el ion hidróxido. Explique por qué la guanidina es una base mucho más fuerte que la mayoría de las demás aminas.

(b) Muestre por qué la *p*-nitroanilina es una base mucho más débil (3 unidades de pK_b más débil) que la anilina.

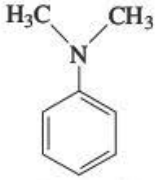
*(c) Explique por qué la *N*,*N*,2,6-tetrametilanilina (mostrada) es una base mucho más fuerte que la *N*,*N*-dimetilanilina.



guanidina



N,*N*,2,6-tetrametilanilina



N,*N*-dimetilanilina

19-50 Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de benceno, tolueno y alcoholes que tengan hasta cuatro átomos de carbono como materias primas orgánicas. Suponga que el producto *para*-sustituido es el principal (y que se puede separar del isómero *orto*).

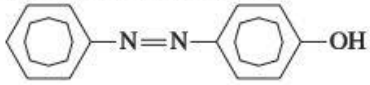
(a) pentan-1-amina

(b) *N*-metilbutan-1-amina

(c) *N*-etil-*N*-propilbutan-2-amina

(d) bencil-*n*-propilamina

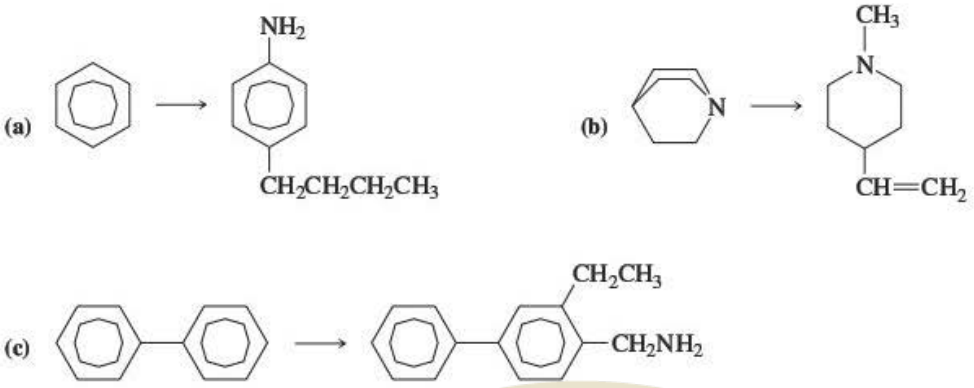
(e)



(f) 3-propilanilina

(g) 4-isobutilanilina

19-51 Con la ayuda de los reactivos necesarios, muestre cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis multipasos.



19-52 El alcaloide coniína (o cicutina) se ha aislado y purificado a partir de la cicuta. Su fórmula molecular es $C_8H_{17}N$. El tratamiento de la coniína con yoduro de metilo en exceso, seguido por óxido de plata y calentamiento, produce el enantiómero (*S*) puro de la *N*,*N*-dimetiloct-7-en-4-amina. Proponga una estructura completa para la coniína y muestre cómo a partir de esta reacción se forma el producto anterior.

19-53 Se le pidió a una química que fuera a un sitio abandonado donde han eliminado desechos químicos para determinar el contenido de un barril corroído que gotea. El barril emite un olor a pescado muy fuerte. La química se pone un respirador y se aproxima al barril, y recolecta una muestra, la cual se lleva a su laboratorio para ser analizada.

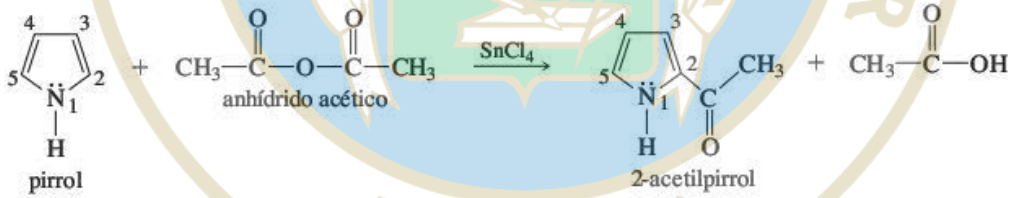
El espectro de masas muestra un ion molecular en *m*/*z* 101 y el fragmento más abundante está en *m*/*z* 86. El espectro IR no muestra absorciones arriba de 3000 cm^{-1}, y muestra muchas absorciones entre 2800 y 3000 cm^{-1}, no hay absorciones entre 1500 y 2800 cm^{-1}, y hay una absorción intensa en 1200 cm^{-1}. El espectro de RMN de protón muestra un triplete (J = 7 Hz) en δ1.0 y un cuarteto (J = 7 Hz) en δ2.4, que integran para 17 y 11 unidades, respectivamente.

(a) Muestre qué información de la estructura química le proporciona cada espectro y proponga una estructura para el desecho tóxico desconocido.

(b) Las regulaciones actuales de la EPA prohíben la disposición de desechos líquidos debido a que gotean de sus contenedores. Proponga un método económico para convertir este desecho en una sustancia sólida relativamente inodora para poder enterrarla.

(c) Sugiera de qué manera la química podría eliminar el olor a pescado de su ropa.

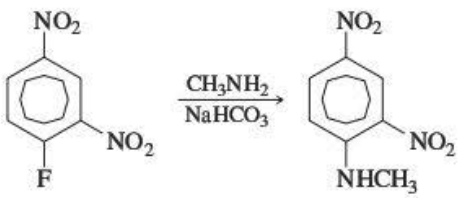
***19-54** El pirrol experimenta una sustitución electrofílica aromática con mayor rapidez que el benceno, usando reactivos menos fuertes y condiciones más suaves. Estas reacciones por lo general ocurren en la posición 2 en vez de en la posición 3, como se muestra en el siguiente ejemplo.



(a) Proponga un mecanismo para la acetilación del pirrol mostrada. Puede comenzar con el pirrol y el ion acilio, $CH_3-C{\equiv}O^+$. Dibuje cuidadosamente todas las estructuras de resonancia del intermediario obtenido.

(b) Explique por qué el pirrol reacciona con mayor rapidez que el benceno y también por qué la sustitución ocurre principalmente en la posición 2 en vez de en la posición 3.

19-55 En la sección 17-12 se mostró cómo la sustitución nucleofílica aromática puede producir arilaminas si hay un grupo atractor de densidad electrónica fuerte en las posiciones *orto* o *para* con respecto al sito de la sustitución. Considere el siguiente ejemplo.

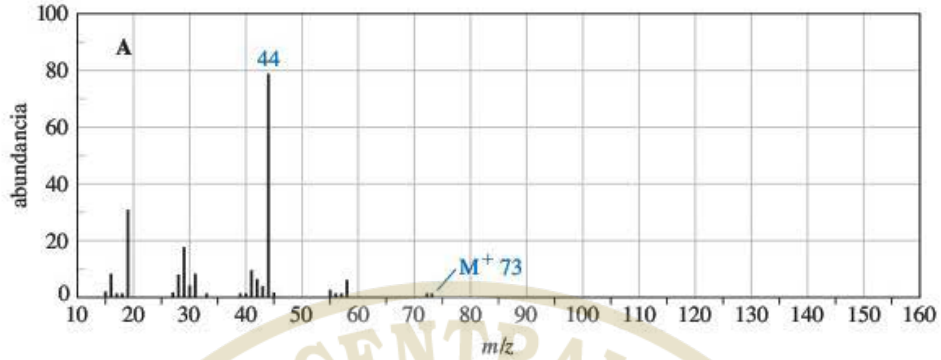


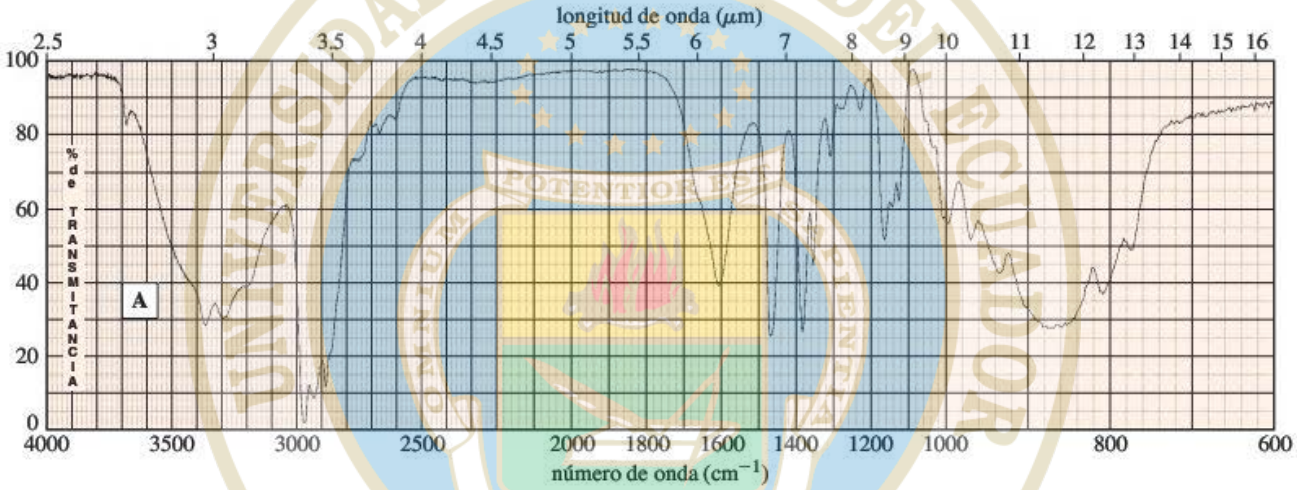
(a) Proponga un mecanismo para esta reacción.

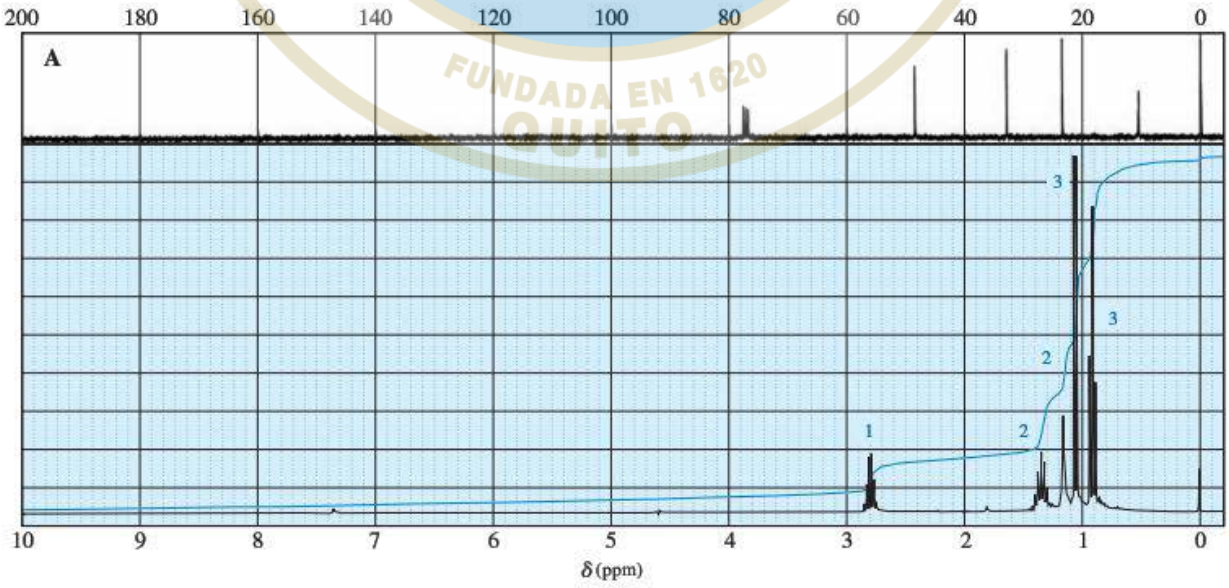
(b) Por lo regular pensamos que el ion fluoruro es un mal grupo saliente. Explique por qué en esta reacción donde el grupo saliente es el fluoruro, se desplaza con facilidad.

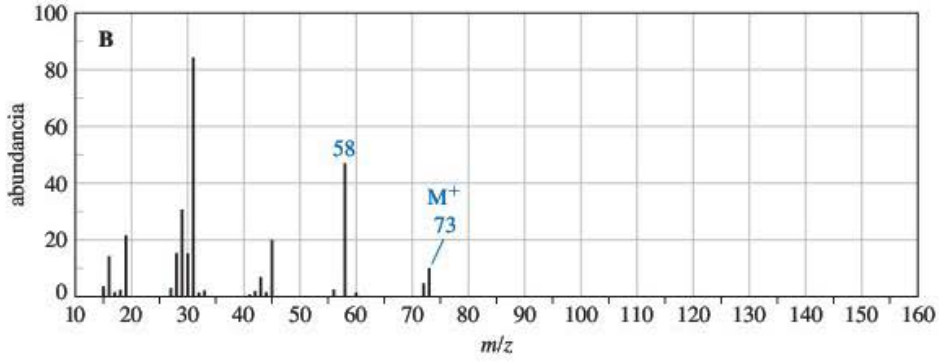
(c) Explique por qué esta reacción se detiene en el producto deseado, en vez de que la amina formada reaccione con otra molécula de dinitrofluorobenceno.

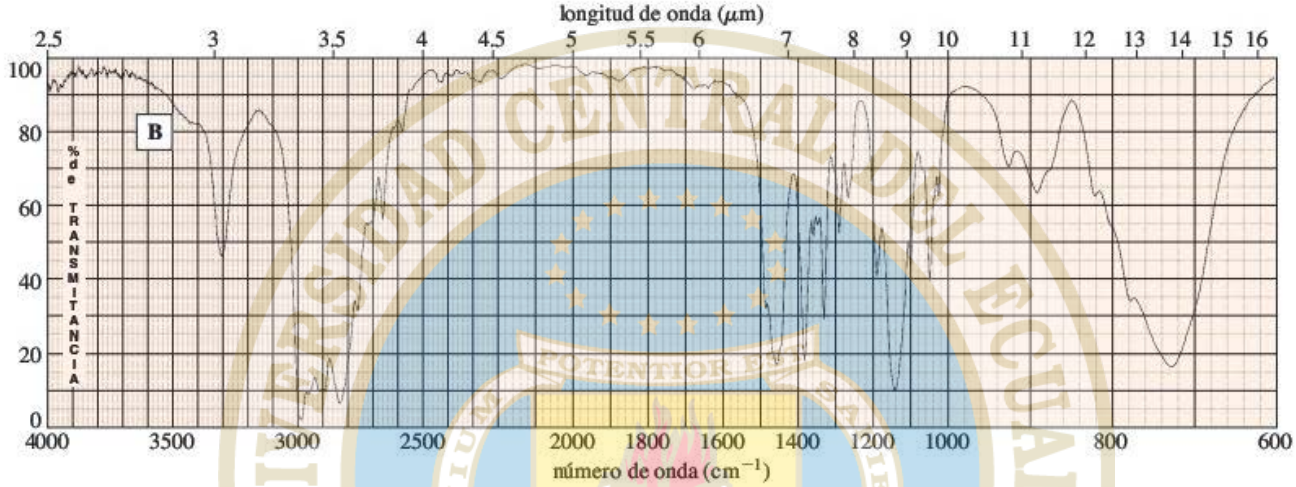
19-56 Los siguientes espectros para **A** y **B** corresponden a dos isómeros estructurales. El singulete en la RMN en δ1.16 en el espectro de **A** desaparece con D_2O. El singulete en δ0.6 ppm en el espectro de **B** desaparece con D_2O. Proponga estructuras para estos isómeros y muestre cómo sus estructuras se relacionan con sus espectros. Muestre qué ruptura es responsable del pico base en m/z 44 en el espectro de masas de **A**, y qué ruptura es responsable del pico en m/z 58 en el espectro de masas de **B**.

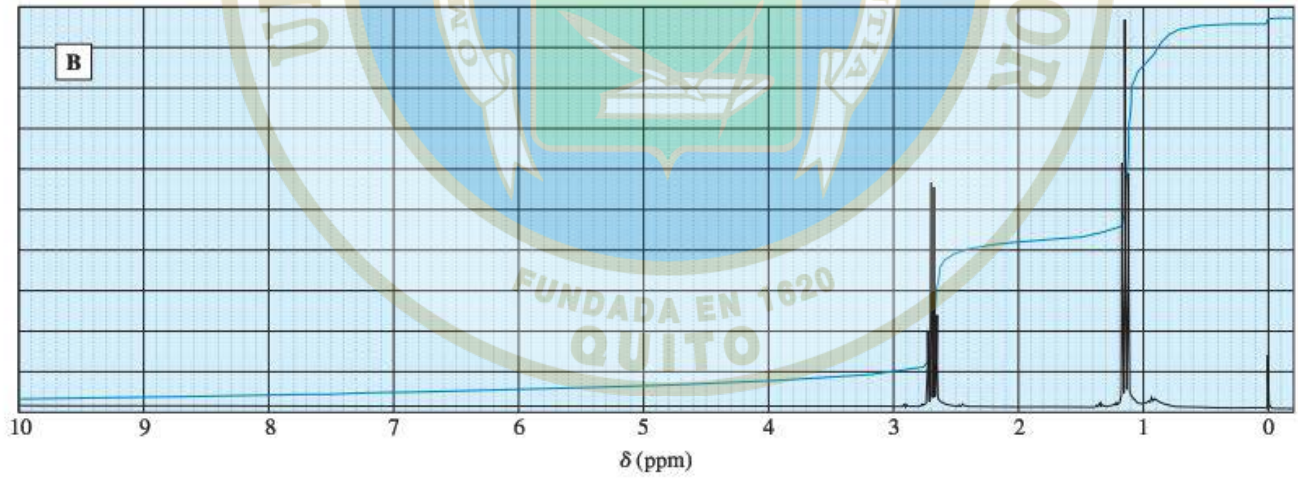












UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

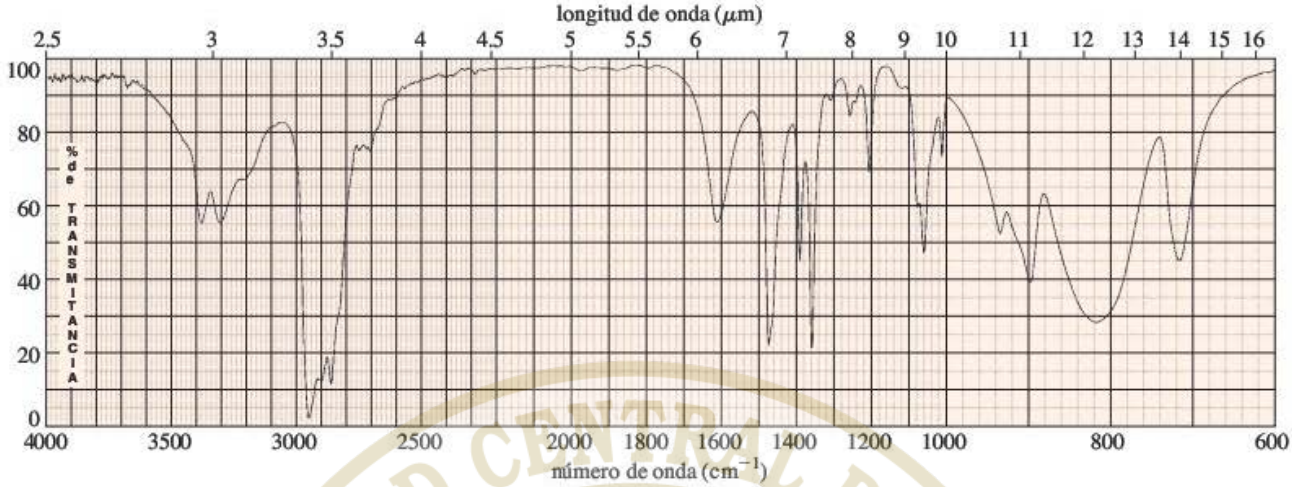
***19-57** (Una historia verdadera.) Un farmacodependiente (drogadicto) respondió a un anuncio que colocó un informante de la DEA en una revista dedicada a las drogas. Después viajó de Colorado a Maryland, donde le compró 1-fenilpropan-2-ona (P2P) al informante. La policía esperó casi un mes para que el sospechoso llevara a cabo la síntesis, después obtuvo una orden de cateo y revisó la casa. Encontraron la botella de P2P sin abrir; aparentemente el sospechoso no era un buen químico y no fue capaz de seguir las instrucciones que el informante le dio para realizar la síntesis. También encontraron pipas y narguiles con residuos de marihuana y cocaína, además de una botella de hidrocloruro de metilamina, algo de ácido muriático (HCl diluido), tiras de zinc, matraces y otros equipos.

(a) Suponga que es consultado por la policía. Demuestre qué síntesis estaba pensando realizar el sospechoso para dar una causa probable para acusarlo del cargo de intento de preparación de una sustancia prohibida.

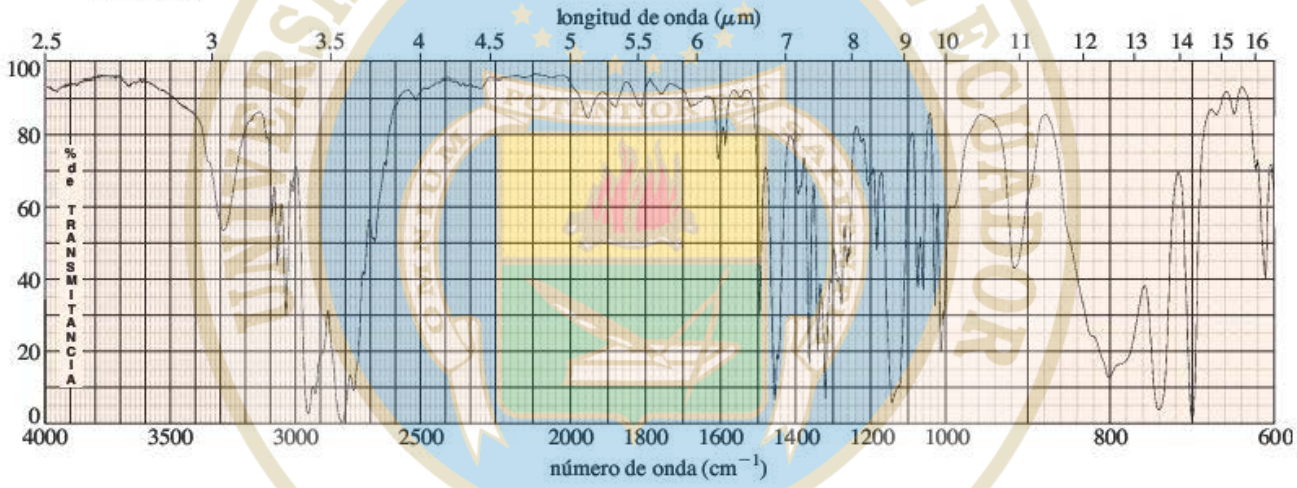
(b) Si fuera un miembro del jurado, ¿condenaría al acusado por intentar preparar esta sustancia?

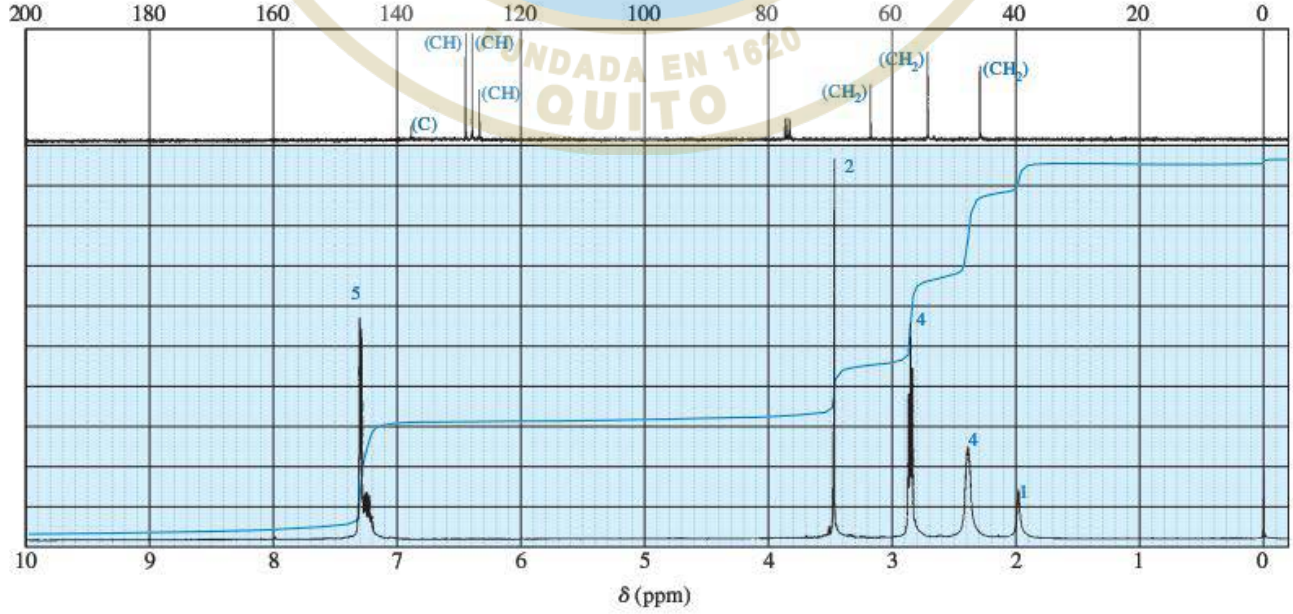
19-58 Un compuesto desconocido muestra un ion molecular pequeño en m/z 87 en el espectro de masas y el único pico grande está en m/z 30. A continuación se da el espectro IR. El espectro de RMN sólo muestra tres singuletes: uno con un área de 9 en δ0.9, uno con un área

de 2 en δ1.0 y otro con un área de 2 en δ2.4. El singulete en δ1.0 desaparece con D_2O. Determine la estructura del compuesto y dibuje la fragmentación favorable que justifica el ion en m/z 30.



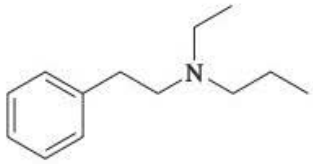
*19-59 Un compuesto de fórmula $C_{11}H_{16}N_2$ proporciona los espectro IR, de RMN-^{1}H y de RMN-^{13}C mostrados. La señal en la RMN de protón en δ2.0 desaparece con D_2O. Proponga una estructura para este compuesto y a partir de su estructura justifique las absorciones observadas.



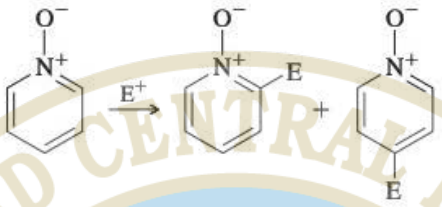


19-60 Muestre cómo podría sintetizar la siguiente amina terciaria de tres maneras distintas, usando una amina secundaria diferente para cada una y adicionando el sustituyente final por medio de

(a) aminación reductiva (3 maneras). **(b)** acilación-reducción (3 maneras).



*__19-61__ En la sección 19-11B explicamos que la piridina experimenta una sustitución electrofílica aromática electrofílica (S_EA) con dificultad, requiriendo condiciones fuertes y dando rendimientos muy bajos. En contraste, el *N*-óxido de la piridina experimenta la S_EA bajo condiciones moderadas, dando buenos rendimientos de la sustitución en C2 y C4. Explique esta diferencia sorprendente.

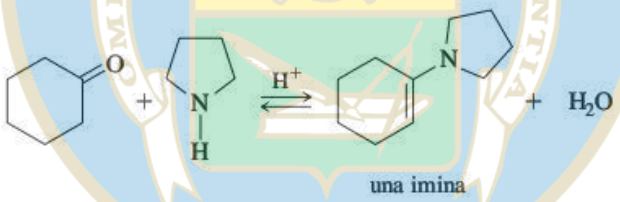


*__19-62__ Las cetonas y los aldehídos reaccionan con aminas primarias para formar iminas. Reaccionan con aminas secundarias para formar *enaminas* (vinilaminas).

(a) Como repaso, proponga un mecanismo para la siguiente formación de una imina.



(b) Ahora proporcione un mecanismo para una reacción similar que forme una enamina.

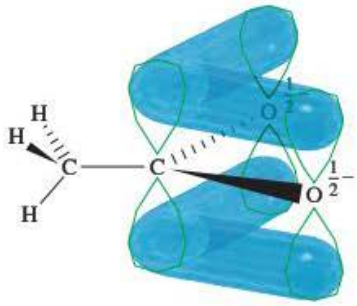


(c) Explique por qué la reacción con la amina secundaria produce una enamina en vez de una imina.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SUPERIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

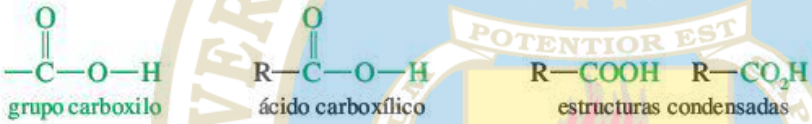
CAPÍTULO

20 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS



20-1 Introducción

A la combinación de un grupo **carbo**nilo y un hidr**oxilo** en el mismo átomo de carbono se le conoce como **grupo carboxilo**. Los compuestos que contienen el grupo carboxilo son claramente ácidos y se les llama **ácidos carboxílicos**.



Los ácidos carboxílicos se clasifican de acuerdo con el sustituyente enlazado al grupo carboxilo. Un **ácido alifático** tiene un grupo alquilo enlazado al grupo carboxilo y un **ácido aromático** tiene un grupo arilo. El ácido más sencillo es el *ácido fórmico*, con un átomo de hidrógeno enlazado al grupo carboxilo. Los **ácidos grasos** son ácidos alifáticos de cadena larga derivados de la hidrólisis de las grasas y de los aceites (sección 20-6).



ácido fórmico — ácido propiónico (un ácido alifático) — ácido benzoico (un ácido aromático) — ácido esteárico (un ácido graso)

Un ácido carboxílico dona protones por medio de la ruptura heterolítica del enlace O—H ácido para dar un protón y un **ion carboxilato**. Consideramos los intervalos de acidez y los factores que afectan la acidez de los ácidos carboxílicos en la sección 20-4.



ácido carboxílico — ion carboxilato

20-2 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos

20-2A Nombres comunes

Por siglos se han conocido varios ácidos carboxílicos alifáticos y sus nombres comunes reflejan sus fuentes históricas. El *ácido fórmico* se extrajo de las hormigas: *formica* en latín. El ácido acético se aisló del vinagre, llamado *acetum* ("agrio") en latín. El ácido propiónico fue consi-

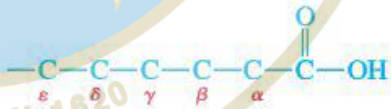
TABLA 20-1

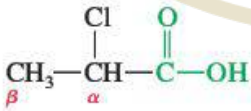
Nombres y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos

Nombre IUPAC	Nombre común	Fórmula	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O)
metanoico	fórmico	HCOOH	8	101	∞ (miscible)
etanoico	acético	CH_3COOH	17	118	∞
propanoico	propiónico	CH_3CH_2COOH	−21	141	∞
prop-2-enoico	acrílico	$H_2C{=}CH{-}COOH$	14	141	∞
butanoico	butírico	$CH_3(CH_2)_2COOH$	−6	163	∞
2-metilpropanoico	isobutírico	$(CH_3)_2CHCOOH$	−46	155	23.0
trans-but-2-enoico	crotónico	$CH_3{-}CH{=}CH{-}COOH$	71	185	8.6
pentanoico	valérico	$CH_3(CH_2)_3COOH$	−34	186	3.7
2,2-dimetilpropanoico	piválico	$(CH_3)_3C{-}COOH$	35	164	2.5
hexanoico	caproico	$CH_3(CH_2)_4COOH$	−4	206	1.0
octanoico	caprílico	$CH_3(CH_2)_6COOH$	16	240	0.7
decanoico	cáprico	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31	269	0.2
dodecanoico	laúrico	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44		i
tetradecanoico	mirístico	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	54		i
hdecanoico	palmítico	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	63		i
octadecanoico	esteárico	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	72		i
benzoico	benzoico	C_6H_5COOH	122	249	0.3

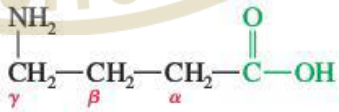
derado el primer ácido graso y el nombre se derivó del griego *protos pion* ("grasa primera"). El ácido butírico resulta de la oxidación del butiraldehído, el sabor principal de la mantequilla: *butyrum* en latín. Los ácidos caproico, caprílico y cáprico se encuentran en las secreciones de la piel de las cabras: *caper* en latín. En la tabla 20-1 se presentan los nombres y propiedades físicas de algunos ácidos carboxílicos.

En los nombres comunes, las posiciones de los sustituyentes se nombran usando letras griegas. Observe que las letras comienzan con el átomo de carbono *siguiente* al carbono del grupo carboxilo, el carbono α. En ocasiones se usa el prefijo *iso-* para el extremo de los ácidos con el agrupamiento $-CH(CH_3)_2$.

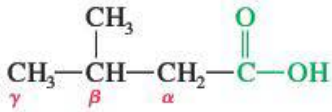




ácido α-cloropropiónico



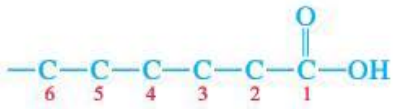
ácido γ-aminobutírico

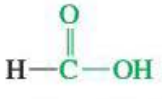


ácido isovalérico
(ácido β-metilbutírico)

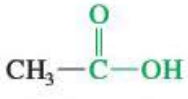
20-2B Nombres IUPAC

La nomenclatura IUPAC para los ácidos carboxílicos usa el nombre del alcano que corresponde a la cadena de átomos de carbono continua más larga. El *-o* final en el nombre del alcano se reemplaza por el sufijo *-oico* (nombre IUPAC), o *-ico* (nombre común), iniciando con la palabra *ácido*. La cadena se numera, *iniciando con el átomo de carbono del grupo carboxilo*, para obtener las posiciones de los sustituyentes a lo largo de la cadena. Al nombrarlos, el grupo carboxilo tiene prioridad sobre cualquiera de los otros grupos funcionales que hemos explicado.

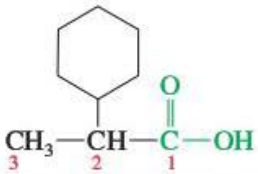




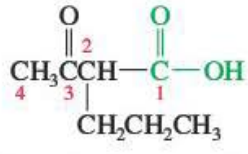
nombre IUPAC: ácido metanoico
nombre común: ácido fórmico



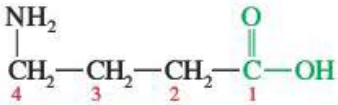
ácido etanoico
ácido acético



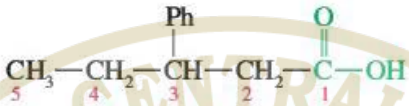
ácido 2-ciclohexilpropanoico
ácido α-ciclohexilpropiónico



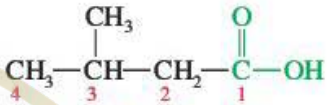
ácido 3-oxo-2-propilbutanoico
ácido α-acetilvalérico



nombre IUPAC: ácido 4-aminobutanoico
nombre común: ácido γ-aminobutírico

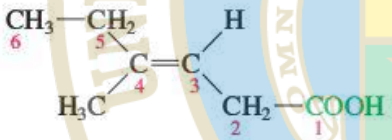


ácido 3-fenilpentanoico
ácido β-fenilvalérico

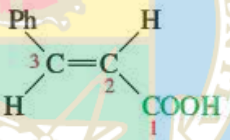


ácido 3-metilbutanoico
ácido isovalérico

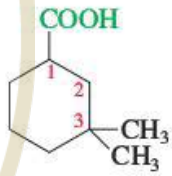
Los ácidos insaturados se designan usando el nombre del alqueno correspondiente, con la terminación *-o* reemplazada por *-oico*, iniciando con la palabra *ácido*. La cadena de carbonos se numera iniciando con el carbono del grupo carboxilo, y un número proporciona la ubicación del enlace doble. Los términos estereoquímicos *cis* y *trans* (y *Z* y *E*) se usan como se encuentran en los otros alquenos. Los cicloalcanos con sustituyentes —COOH se nombran por lo general como *ácidos cicloalcanocarboxílicos*.



nombre IUPAC: ácido (*E*)-4-metil-3-hexenoico
nuevo nombre IUPAC: ácido (*E*)-4-metilhex-3-enoico

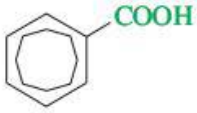


ácido *trans*-3-fenil-2-propenoico
ácido (*E*)-3-fenilprop-2-enoico
(ácido cinámico)

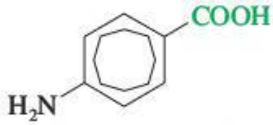


ácido 3,3-dimetilciclohexanocarboxílico

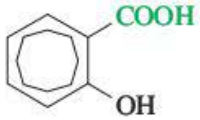
Los ácidos aromáticos de la forma Ar—COOH se nombran como derivados del *ácido benzoico*, Ph—COOH. Al igual que con otros compuestos aromáticos, los prefijos *orto-*, *meta-* y *para-* se pueden usar para obtener las posiciones de los sustituyentes adicionales. Se usan números si existen más de dos sustituyentes en al anillo aromático. Muchos ácidos aromáticos tienen nombres históricos que no están relacionados con sus estructuras.



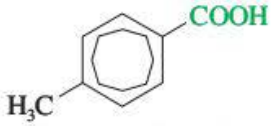
ácido benzoico



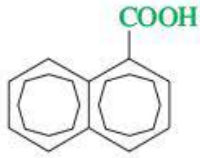
ácido *p*-aminobenzoico



ácido *o*-hidroxibenzoico
(ácido salicílico)



ácido *p*-metilbenzoico
(ácido *p*-toluico)



ácido α-naftoico

20-2C Nomenclatura de los ácidos dicarboxílicos

Nombres comunes de los ácidos dicarboxílicos Un **ácido dicarboxílico** (también llamado un *diácido*) es un compuesto con dos grupos carboxilos. Los nombres comunes de los ácidos dicarboxílicos sencillos se usan con más frecuencia que sus nombres sistemáticos. En la tabla 20-2 se proporcionan los nombres y propiedades físicas de algunos ácidos dicarboxílicos.

TABLA 20-2

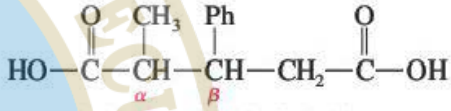
Nombres y propiedades físicas de los ácidos dicarboxílicos

Nombre IUPAC	Nombre común	Fórmula	pf (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O)
etanodioico	oxálico	HOOC—COOH	189	14
propanodioico	malónico	$HOOCCH_2COOH$	136	74
butanodioico	succínico	$HOOC(CH_2)_2COOH$	185	8
pentanodioico	glutárico	$HOOC(CH_2)_3COOH$	98	64
hexanodioico	adípico	$HOOC(CH_2)_4COOH$	151	2
heptanodioico	pimélico	$HOOC(CH_2)_5COOH$	106	5
cis-but-2-enodioico	maleico	*cis*-HOOCCH=CHCOOH	130.5	79
trans-but-2-enodioico	fumárico	*trans*-HOOCCH=CHCOOH	302	0.7
benceno-1,2-dicarboxílico	ftálico	$1,2\text{-}C_6H_4(COOH)_2$	231	0.7
benceno-1,3-dicarboxílico	isoftálico	$1,3\text{-}C_6H_4(COOH)_2$	348	
benceno-1,4-dicarboxílico	tereftálico	$1,4\text{-}C_6H_4(COOH)_2$	300 subl.	0.002

En los ácidos dicarboxílicos sustituidos se proporcionan los nombres comunes usando letras griegas, de igual manera que en los ácidos carboxílicos sencillos. Las letras griegas se asignan comenzando con el átomo de carbono siguiente al grupo carboxilo que está más cercano a los sustituyentes.



ácido β-bromoadípico



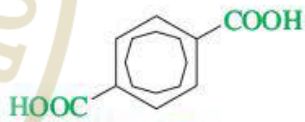
ácido α-metil-β-fenilglutárico

Los compuestos bencenoides con dos grupos carboxilos se nombran como **ácidos ftálicos**. El *ácido ftálico* en sí es el isómero *orto*. El isómero *meta* se llama *ácido isoftálico* y al isómero *para* se llama *ácido tereftálico*.



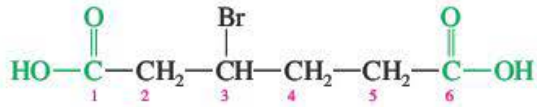
ácido *o*-ftálico
ácido ftálico

ácido *m*-ftálico
ácido isoftálico

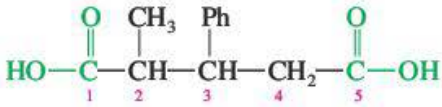


ácido *p*-ftálico
ácido tereftálico

Nombres IUPAC de los ácidos dicarboxílicos Los ácidos dicarboxílicos alifáticos se nombran de manera sencilla iniciando con la palabra *ácido* y adicionando el sufijo *-dioico* al nombre del alcano precursor. Para los ácidos dicarboxílicos de cadena lineal, el nombre del alcano precursor se determina usando la cadena continua más larga que contiene ambos grupos carboxilo. La cadena se numera comenzando con el átomo de carbono del carboxilo que esté más cercano a los sustituyentes, y esos números se usan para obtener las posiciones de los sustituyentes.

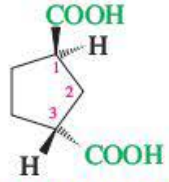


ácido 3-bromohexanodioico

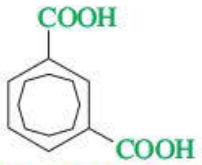


ácido 2-metil-3-fenilpentanodioico

El sistema para la nomenclatura de los ácidos dicarboxílicos cíclicos considera a los grupos carboxilo como sustituyentes en la estructura cíclica.



ácido *trans*-ciclopentano-1,3-dicarboxílico



ácido benceno-1,3-dicarboxílico

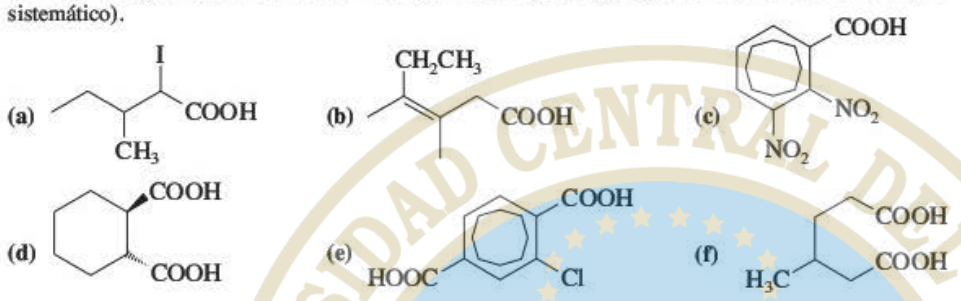
PROBLEMA 20-1

Dibuje las estructuras de los siguientes ácidos carboxílicos.

(a) ácido α-metilbutírico
(b) ácido 2-bromobutanoico
(c) ácido 4-aminopentanoico
(d) ácido *cis*-4-fenilbut-2-enoico
(e) ácido *trans*-2-metilciclohexanocarboxílico
(f) ácido 2,3-dimetilfumárico
(g) ácido *m*-clorobenzoico
(h) ácido 3-metilftálico
(i) ácido β-aminoadípico
(j) ácido 3-cloroheptanodioico
(k) ácido 4-oxoheptanoico
(l) ácido fenilacético

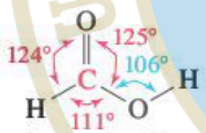
PROBLEMA 20-2

Nombre los siguientes ácidos carboxílicos (cuando sea posible, proporcione el nombre común y el sistemático).

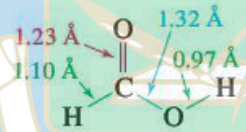


20-3 Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos

Estructura del grupo carboxilo La estructura de la conformación más estable del ácido fórmico se muestra a continuación. La molécula entera es casi plana. El átomo de carbono del grupo carbonilo tiene hibridación sp^2 y es plano, con ángulos de enlace casi trigonales. El enlace O—H también se encuentra en este plano, eclipsado con el enlace C=O.

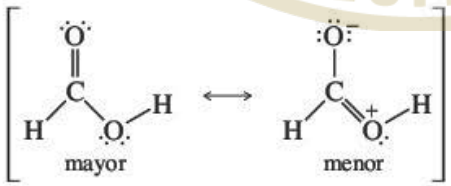


ángulos de enlace

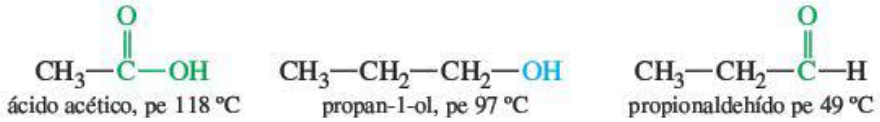


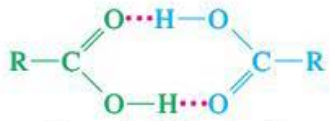
longitudes de enlace

Parece sorprendente que una conformación eclipsada sea más estable. Aparentemente uno de los pares de electrones no enlazados en el átomo de oxígeno del hidroxilo está deslocalizado en el sistema pi electrofílico del grupo carbonilo. Podemos dibujar las siguientes formas de resonancia para representar esta deslocalización:



Puntos de ebullición Los ácidos carboxílicos ebullen a temperaturas considerablemente más altas que los alcoholes, cetonas o aldehídos de masas moleculares similares. Por ejemplo, el ácido acético (MM 60) ebulle a 118 °C, el propan-1-ol (MM 60) ebulle a 97 °C y el propionaldehído (MM 58) lo hace a 49 °C.

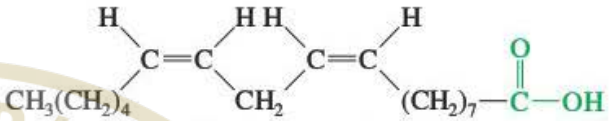



dímero de ácido enlazado por puente de hidrógeno

Los puntos de ebullición altos de los ácidos carboxílicos resultan de la formación de un dímero estable enlazado por puente de hidrógeno. El dímero contiene un anillo de ocho miembros unido por dos enlaces por puente de hidrógeno, duplicando con eficacia la masa molecular de las moléculas salientes de la fase líquida.

Puntos de fusión En la tabla 20-1 se proporcionan los puntos de fusión de algunos ácidos carboxílicos comunes. Los ácidos que contienen más de ocho átomos de carbono por lo general son sólidos, a menos que contengan enlaces dobles. La presencia de enlaces dobles (en especial enlaces dobles *cis*) en una cadena larga impide la formación de una red cristalina estable, dando como resultado un punto de fusión menor. Por ejemplo, el ácido esteárico (ácido octadecanoico) y el ácido linoleico (*cis*,*cis*-octadeca9,12-dienoico) tienen 18 átomos de carbono, pero el ácido esteárico funde a 70 °C y el ácido linoleico funde a −5 °C.


ácido esteárico, pf 70 °C


ácido linoleico, pf −5 °C

Los puntos de fusión de los ácidos dicarboxílicos (tabla 20-2) son relativamente altos. Con dos grupos carboxilo por molécula, las fuerzas del enlace por puente de hidrógeno son muy intensas en los diácidos; se requiere una temperatura alta para romper la red de los enlaces por puente de hidrógeno en el cristal y fundir el diácido.

Solubilidades Los ácidos carboxílicos forman enlaces por puente de hidrógeno con el agua y los ácidos de masas moleculares más pequeñas (hasta cuatro átomos de carbono) son miscibles en agua. A medida que la longitud de la cadena de hidrocarburos aumenta, la solubilidad en agua disminuye hasta los ácidos con más de 10 átomos de carbono que son casi insolubles en agua. En las tablas 20-1 y 20-2 se proporcionan las solubilidades en agua de algunos ácidos y diácidos carboxílicos sencillos.

Los ácidos carboxílicos son muy solubles en alcoholes debido a que forman enlaces por puente de hidrógeno con ellos. Además, los alcoholes no son tan polares como el agua, por lo que los ácidos de cadena más larga son más solubles en alcoholes que en agua. La mayoría de los ácidos carboxílicos son bastante solubles en disolventes relativamente no polares como el cloroformo, debido a que el ácido continua existiendo en su forma dimérica en el disolvente no polar. Por lo tanto, los enlaces por puente de hidrógeno del dímero cíclico no son interrumpidos cuando el ácido se disuelve en un disolvente no polar.

20-4 Acidez de los ácidos carboxílicos

20-4A Medición de la acidez

Un ácido carboxílico puede disociarse en agua para formar un protón y un ion carboxilato. La constante de equilibrio K_a para esta reacción se llama *constante de disociación del ácido*. El pK_a de un ácido es el logaritmo negativo de la K_a, y usamos por lo regular el pK_a como una indicación de la acidez relativa de ácidos diferentes (tabla 20-3).



$$K_a = \frac{[R{-}CO_2^-][H_3O^+]}{[R{-}CO_2H]}$$

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

Los valores de pK_a son de alrededor de 5 ($K_a = 10^{-5}$) para los ácidos carboxílicos sencillos. Por ejemplo, el ácido acético tiene un pK_a de 4.7 ($K_a = 1.8 \times 10^{-5}$). Aunque los ácidos carboxílicos no son tan fuertes como la mayoría de los ácidos minerales, son todavía mucho más ácidos que otros grupos funcionales que hemos estudiado. Por ejemplo, los alcoholes tienen valores de pK_a en el intervalo de 16 a 18. ¡El ácido acético ($pK_a = 4.74$) es aproximadamente 10^{11} veces tan ácido como el más ácido de los alcoholes! De hecho, el ácido acético concentrado causa quemaduras ácidas cuando está en contacto con la piel.

TABLA 20-3

Valores de K_a y pK_a para los ácidos carboxílicos y dicarboxílicos

Fórmula	Nombre	Valores	
	Ácidos carboxílicos sencillos		
		K_a (a 25 °C)	pK_a
HCOOH	ácido fórmico	1.77×10^{-4}	3.75
CH_3COOH	ácido acético	1.76×10^{-5}	4.74
CH_3CH_2COOH	ácido propiónico	1.34×10^{-5}	4.87
$CH_3(CH_2)_2COOH$	ácido butírico	1.54×10^{-5}	4.82
$CH_3(CH_2)_3COOH$	ácido pentanoico	1.52×10^{-5}	4.81
$CH_3(CH_2)_4COOH$	ácido hexanoico	1.31×10^{-5}	4.88
$CH_3(CH_2)_6COOH$	ácido octanoico	1.28×10^{-5}	4.89
$CH_3(CH_2)_8COOH$	ácido decanoico	1.43×10^{-5}	4.84
C_6H_5COOH	ácido benzoico	6.46×10^{-5}	4.19
p-$CH_3C_6H_4COOH$	ácido *p*-toluico	4.33×10^{-5}	4.36
p-ClC_6H_4COOH	ácido *p*-clorobenzoico	1.04×10^{-4}	3.98
p-$NO_2C_6H_4COOH$	ácido *p*-nitrobenzoico	3.93×10^{-4}	3.41

Ácidos dicarboxílicos

		K_{a1}	pK_{a1}	K_{a2}	pK_{a2}
HOOC—COOH	ácido oxálico	5.4×10^{-2}	1.27	5.2×10^{-5}	4.28
$HOOCCH_2COOH$	ácido malónico	1.4×10^{-3}	2.85	2.0×10^{-6}	5.70
$HOOC(CH_2)_2COOH$	ácido succínico	6.4×10^{-5}	4.19	2.3×10^{-6}	5.64
$HOOC(CH_2)_3COOH$	ácido glutárico	4.5×10^{-5}	4.35	3.8×10^{-6}	5.42
$HOOC(CH_2)_4COOH$	ácido adípico	3.7×10^{-5}	4.43	3.9×10^{-6}	5.41
cis-HOOCCH=CHCOOH	ácido maleico	1.0×10^{-2}	2.00	5.5×10^{-7}	6.26
trans-HOOCCH=CHCOOH	ácido fumárico	9.6×10^{-4}	3.02	4.1×10^{-5}	4.39
1,2-$C_6H_4(COOH)_2$	ácido ftálico	1.1×10^{-3}	2.96	4.0×10^{-6}	5.40
1,3-$C_6H_4(COOH)_2$	ácido isoftálico	2.4×10^{-4}	3.62	2.5×10^{-5}	4.60
1,4-$C_6H_4(COOH)_2$	ácido tereftálico	2.9×10^{-4}	3.54	3.5×10^{-5}	4.46

La disociación de un ácido o un alcohol involucra la ruptura del enlace O—H, pero la disociación de un ácido carboxílico produce un ion carboxilato con la carga negativa dispersa de manera equitativa sobre los *dos* átomos de oxígeno, comparada con sólo un oxígeno en un ion alcóxido (figura 20-1). Esta deslocalización de la carga hace al ion carboxilato más estable que

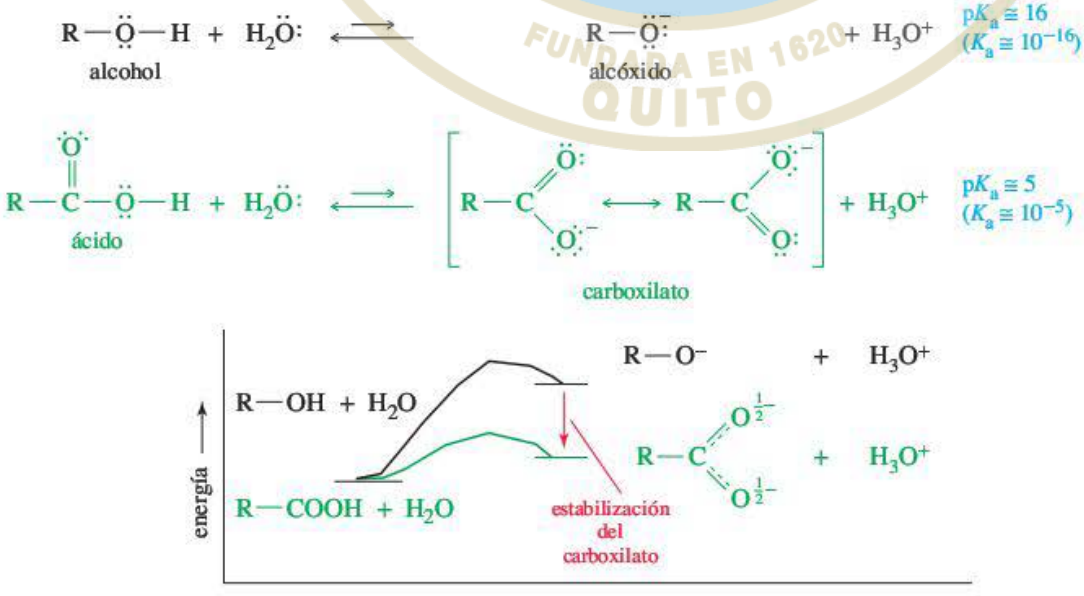
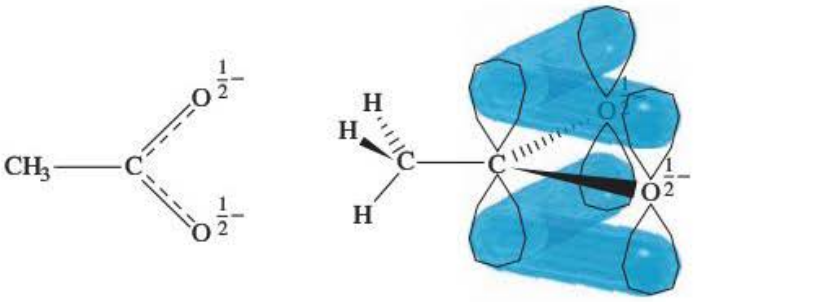


FIGURA 20-1
Estabilidad de los iones carboxilato. Los ácidos carboxílicos son más ácidos que los alcoholes debido a que los iones carboxilato son más estables que los iones alcóxido. Un ion carboxilato tiene su carga negativa deslocalizada sobre los dos átomos de oxígeno, comparado con sólo un átomo de oxígeno que tiene la carga negativa en un ion alcóxido.

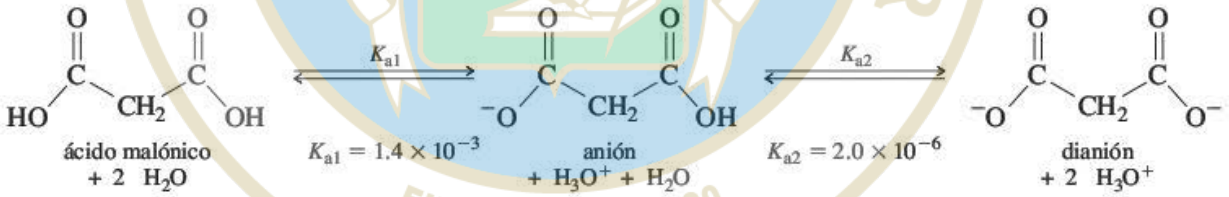


■ **FIGURA 20-2**
Estructura del ion acetato. Cada enlace C—O tiene un orden de enlace de $\frac{3}{2}$ de un enlace σ y la mitad de un enlace π. Cada átomo de oxígeno tiene la mitad de la carga negativa.

el ion alcóxido; por lo tanto, la disociación de un ácido carboxílico a un ion carboxilato es menos endotérmica que la disociación de un alcohol a un ion alcóxido.

El ion carboxilato puede imaginarse como un híbrido de resonancia (como en la figura 20-1) o como un sistema conjugado de tres orbitales p conteniendo cuatro electrones. El átomo de carbono y los dos átomos de oxígeno tienen hibridación sp^2, y cada uno tiene un orbital p no híbrido. El traslape de estos tres orbitales p forma un sistema de orbitales moleculares π de tres centros. Existe la mitad de un enlace π entre el carbono y cada átomo de oxígeno, y existe la mitad de una carga negativa en cada átomo de oxígeno (figura 20-2).

La tabla 20-3 presenta los valores de pK_a para los ácidos dicarboxílicos, además de aquellos para los ácidos carboxílicos sencillos. Los diácidos tienen dos constantes de disociación: K_{a1} es para la primera disociación y K_{a2} es para la segunda disociación, para formar el dianión. El segundo grupo carboxilo es mucho menos ácido que el primero ($K_{a2} \ll K_{a1}$), debido a la energía adicional que se requiere para crear una segunda carga negativa cerca de otra carga negativa mutuamente repulsiva. Este efecto de repulsión disminuye a medida que la cadena se hace más larga.



20-4B Efectos de los sustituyentes sobre la acidez

Cualquier sustituyente que estabilice el ion carboxilato con carga negativa estimula la disociación y da como resultado un ácido más fuerte. Los átomos electronegativos potencian la fuerza de un ácido retirando densidad electrónica del ion carboxilato. Este efecto inductivo puede ser bastante grande si uno o más de los grupos atractores de densidad electrónica más fuertes están presentes en el átomo de carbono α. Por ejemplo, el ácido cloroacético ($ClCH_2$—COOH) tiene un pK_a de 2.86, indicando que éste es un ácido más fuerte que el ácido acético ($pK_a = 4.74$). El ácido dicloroacético (Cl_2CH—COOH) es todavía más fuerte con un pK_a de 1.26. El ácido tricloroacético (Cl_3C—COOH) tiene un pK_a de 0.64, comparable en fuerza a la de algunos ácidos minerales. La tabla 20-4 presenta los valores de K_a y pK_a para algunos ácidos carboxílicos sustituidos, mostrando cómo los grupos atractores de densidad electrónica potencian la fuerza de un ácido.

La magnitud del efecto del sustituyente depende de su distancia del grupo carboxilo. Los sustituyentes en el átomo de carbono α son más efectivos en el incremento de la fuerza del ácido. Los sustituyentes más distantes tienen efectos más pequeños sobre la acidez, mostrando que los efectos inductivos disminuyen rápidamente con la distancia.

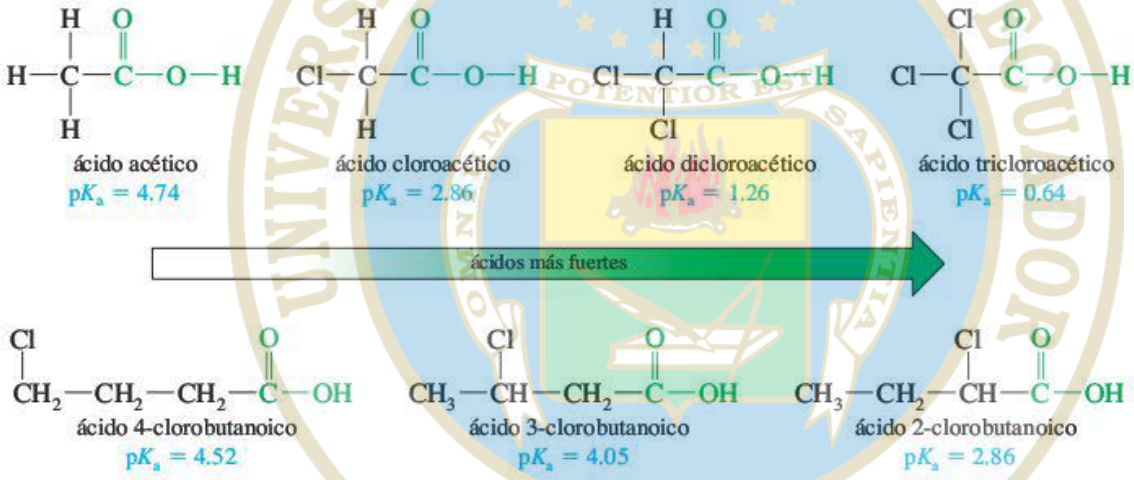
UNIVERSIDAD ... FUNDADA EN 1620 QUITO

TABLA 20-4

Valores de K_a y pK_a para ácidos carboxílicos sustituidos

Ácido	K_a	pK_a
F_3CCOOH	5.9×10^{-1}	0.23
Cl_3CCOOH	2.3×10^{-1}	0.64
$Cl_2CHCOOH$	5.5×10^{-2}	1.26
O_2N-CH_2COOH	2.1×10^{-2}	1.68
$NCCH_2COOH$	3.4×10^{-3}	2.46
FCH_2COOH	2.6×10^{-3}	2.59
$ClCH_2COOH$	1.4×10^{-3}	2.86
$CH_3CH_2CHClCOOH$	1.4×10^{-3}	2.86
$BrCH_2COOH$	1.3×10^{-3}	2.90
ICH_2COOH	6.7×10^{-4}	3.18
CH_3OCH_2COOH	2.9×10^{-4}	3.54
$HOCH_2COOH$	1.5×10^{-4}	3.83
$CH_3CHClCH_2COOH$	8.9×10^{-5}	4.05
$PhCOOH$	6.46×10^{-5}	4.19
$PhCH_2COOH$	4.9×10^{-5}	4.31
$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	3.0×10^{-5}	4.52
CH_3COOH	1.8×10^{-5}	4.74
$CH_3CH_2CH_2COOH$	1.5×10^{-5}	4.82

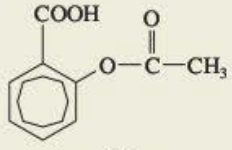
ácidos más fuertes



Los ácidos benzoicos sustituidos muestran tendencias similares en acidez, con grupos atractores de densidad electrónica potenciando la fuerza del ácido y grupos donadores de densidad electrónica disminuyéndola. Estos efectos son más fuertes para los sustituyentes en las posiciones *orto* y *para*. En los ejemplos que se muestran a continuación, observe que un sustituyente nitro (atractor de densidad electrónica) aumenta la fuerza del ácido, mientras que un sustituyente metoxi (donador de densidad electrónica) la disminuye. El grupo nitro tiene un efecto más grande en las posiciones *orto* y *para* que en la posición *meta*.



La absorción de muchos fármacos administrados de manera oral que contienen ácidos carboxílicos depende de sus valores de pK_a. Por ejemplo, la aspirina se absorbe en gran medida del entorno ácido del estómago debido a que está presente como el ácido, el cual pasa con rapidez a través de las membranas en la sangre.



aspirina

PROBLEMA 20-3

Clasifique los compuestos en cada conjunto en orden creciente de la fuerza del ácido.

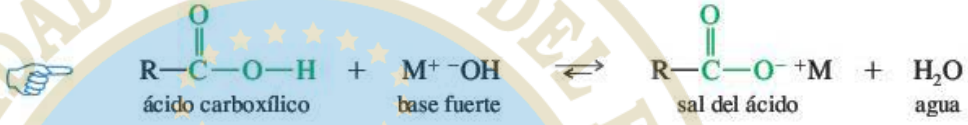
(a) CH_3CH_2COOH $CH_3CHBrCOOH$ CH_3CBr_2COOH

(b) $CH_3CH_2CH_2CHBrCOOH$ $CH_3CH_2CHBrCH_2COOH$ $CH_3CHBrCH_2CH_2COOH$

(c) $CH_3CHCOOH$ (NO_2) $CH_3CHCOOH$ (Cl) CH_3CH_2COOH $CH_3CHCOOH$ ($C{\equiv}N$)

20-5 Sales de los ácidos carboxílicos

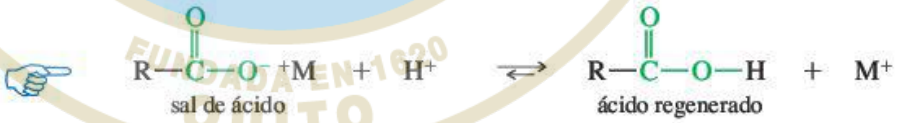
Una base fuerte puede desprotonar por completo a un ácido carboxílico. Los productos son un ion carboxilato, el catión restante de la base y agua. La combinación de un ion carboxilato y un catión es una **sal de un ácido carboxílico**.



Por ejemplo, el hidróxido de sodio desprotona al ácido acético para formar acetato de sodio, la sal de sodio del ácido acético.



Debido a que los ácidos minerales son más fuertes que los ácidos carboxílicos, la adición de un ácido mineral convierte una sal del ácido carboxílico de nuevo al ácido carboxílico original.



Consejo *para resolver problemas*

En una disolución acuosa, un ácido estará disociado casi por completo si el pH es mayor (más básico que) el pK_a del ácido, y casi no disociado si el pH es menor (más ácido que) el pK_a del ácido.

Ejemplo



Las sales de los ácidos carboxílicos tienen propiedades muy diferentes a las que presentan los ácidos, incluyendo una mayor solubilidad en agua y menos olor. Debido a que los ácidos y sus sales se interconvierten con facilidad, estas sales sirven como derivados útiles de los ácidos carboxílicos.

Nomenclatura de las sales de los ácidos carboxílicos Las sales de los ácidos carboxílicos se designan sólo nombrando el ion carboxilato, reemplazando la parte *ácido -ico* del nombre del ácido con *-ato,* seguido del nombre del catión. El ejemplo anterior muestra que

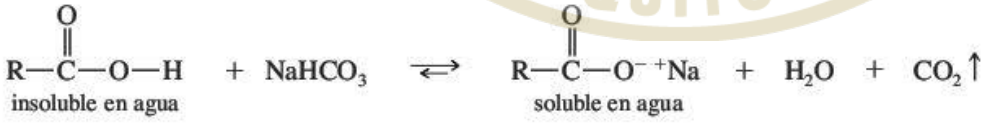
el hidróxido de sodio reacciona con ácido acético para formar acetato de sodio. Los ejemplos siguientes presentan la formación y nomenclatura de algunas otras sales.



Propiedades de las sales de ácidos Al igual que las sales de aminas (sección 19-7), las sales de ácidos carboxílicos son sólidas con poco olor. Por lo general funden a temperaturas altas y con frecuencia se descomponen antes de alcanzar sus puntos de fusión. Las sales carboxilato de los metales alcalinos (Li^+, Na^+, K^+) y amonio (NH_4^+) son solubles en agua pero relativamente insolubles en disolventes orgánicos no polares. El *jabón* es un ejemplo común de sales carboxilato, que consiste en sales solubles de sodio de ácidos grasos de cadena larga (capítulo 25). Las sales carboxilato de muchos otros iones metálicos son insolubles en agua. Por ejemplo, cuando se usa el jabón en el agua "dura" que contiene iones calcio, magnesio o hierro, las sales carboxilato insolubles precipitan como "espuma de agua dura".



La formación de sales puede usarse para identificar y purificar ácidos. Los ácidos carboxílicos se desprotonan por la base débil bicarbonato de sodio, formando la sal de sodio del ácido, dióxido de carbono y agua. Un compuesto desconocido que es insoluble en agua, pero que se disuelve en una disolución de bicarbonato de sodio con liberación de burbujas de dióxido de carbono, es casi con toda seguridad un ácido carboxílico.



Algunos métodos de purificación aprovechan las diferentes solubilidades de los ácidos y sus sales. Las impurezas no ácidas (o débilmente ácidas) pueden eliminarse de un ácido carboxílico usando extracciones ácido-base (figura 20-3). Primero, el ácido se disuelve en un disolvente orgánico como el éter y se agita con agua. El ácido permanece en la fase orgánica mientras cualquier impureza soluble en agua pasa a la fase acuosa. Después, el ácido se lava con bicarbonato de sodio acuoso, formando una sal que se disuelve en la fase acuosa. Las impurezas no ácidas (e impurezas débilmente ácidas como los fenoles) permanecen en la fase etérea. Las fases se separan y la acidificación de la fase acuosa regenera el ácido, el cual es insoluble en agua pero se disuelve en una porción nueva de éter. La evaporación de la capa de éter final produce el ácido purificado.

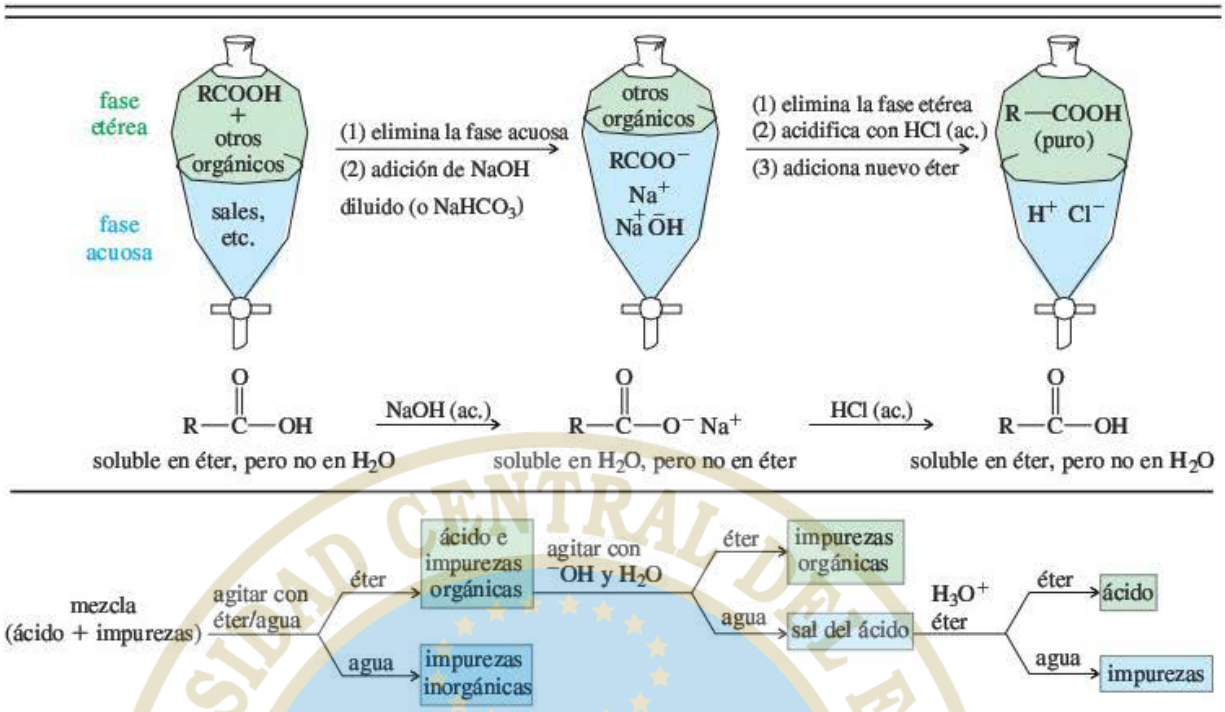
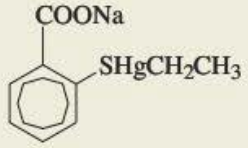


FIGURA 20-3
Las propiedades de solubilidad de los ácidos y sus sales pueden usarse para eliminar impurezas no ácidas. Un ácido carboxílico es más soluble en la fase orgánica, pero su sal es más soluble en la fase acuosa. Las extracciones ácido-base pueden mover el ácido de la fase etérea a una fase acuosa básica y de regreso hacia la fase etérea, dejando atrás las impurezas.

El timerosal (mertiolate) ha sido usado como un antiséptico tópico por muchos años. Su efecto antimicrobiano se debe principalmente a la toxicidad del átomo de mercurio que está unido y estabilizado por el grupo tiol del ácido *orto*-mercaptobenzoico. La sal de carboxilato del ácido se usa para aumentar la solubilidad de este compuesto organomercurial.

El timerosal también se usa como conservador en algunas disoluciones para lentes de contacto. La sensibilidad al timerosal y la preocupación acerca de las exposiciones crónicas al mercurio, han motivado el desarrollo de antisépticos y disoluciones para lentes de contacto libres de timerosal.



timerosal

PROBLEMA 20-4

Suponga que tiene sólo ácido heptanoico sintetizado a partir de heptan-1-ol. El producto se contaminó por dicromato de sodio, ácido sulfúrico, heptan-1-ol y posiblemente heptanal. Explique cómo usaría las extracciones ácido-base para purificar el ácido heptanoico. Use un diagrama de flujo parecido al de la figura 20-3 para mostrar las impurezas en cada etapa.

PROBLEMA 20-5

Los fenoles son menos ácidos que los ácidos carboxílicos, con valores de pK_a alrededor de 10. Los fenoles se desprotonan por (y por tanto solubles en) disoluciones de hidróxido de sodio pero no por disoluciones de bicarbonato de sodio. Explique cómo usaríamos las extracciones para aislar los tres compuestos puros de una mezcla de *p*-cresol (*p*-metilfenol), ciclohexanona y ácido benzoico.

PROBLEMA 20-6

La oxidación de un alcohol primario a un aldehído por lo general produce alguna sobreoxidación al ácido carboxílico. Suponga que usa PCC para oxidar el pentan-1-ol a pentanal.

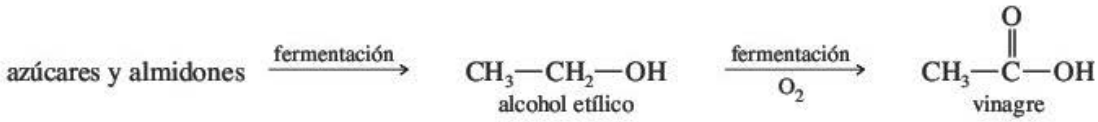
(a) Muestre cómo usaría la extracción ácido-base para purificar el pentanal.

(b) ¿Cuál de las impurezas esperadas no puede eliminarse del pentanal por extracciones ácido-base? ¿Cómo eliminaría esta impureza?

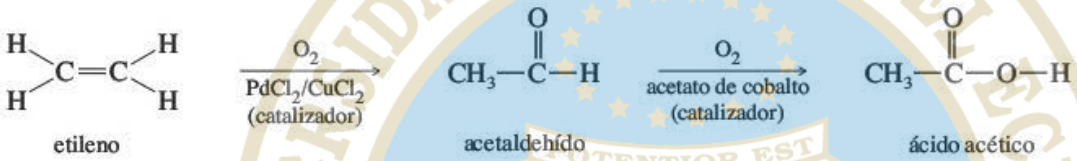
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
FUNDADA EN 1620
QUITO

20-6 Fuentes comerciales de los ácidos carboxílicos

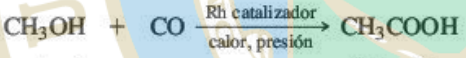
El ácido alifático comercial más importante es el ácido acético. El *vinagre* es una disolución acuosa al 5 por ciento de ácido acético usado en la cocción y preparación de alimentos como encurtidos, salsa catsup y aderezos para ensalada. El vinagre para alimentos se produce por la fermentación de azúcares y almidones. Un intermediario en esta fermentación es el alcohol etílico. Cuando las bebidas alcohólicas como el vino y la sidra se exponen al aire, el alcohol se oxida a ácido acético. Ésta es la fuente del "vinagre de vino" y "vinagre de sidra".



El ácido acético es también una sustancia química industrial. Se usa como un disolvente, una materia prima para síntesis y un catalizador para una amplia variedad de reacciones. Una parte del ácido acético industrial se produce a partir del etileno, usando una oxidación catalítica para formar acetaldehído, seguida por otra oxidación catalítica para formar ácido acético.



El metanol puede funcionar también como materia prima para una síntesis industrial del ácido acético. La reacción catalizada por rodio del metanol con monóxido de carbono requiere altas presiones, por lo que no es adecuada para una síntesis en el laboratorio.



La figura 20-4 muestra cómo se obtienen los ácidos alifáticos de cadena larga a partir de la hidrólisis de las grasas y aceites, una reacción que se explica en el capítulo 25. Estos **ácidos grasos** por lo general son ácidos de cadena lineal con números par de átomos de carbono en un intervalo aproximado de entre C_6 y C_{18}. La hidrólisis de grasas animales produce principalmente ácidos grasos saturados. Los aceites de las plantas producen grandes cantidades de ácidos grasos insaturados con uno o más enlaces dobles olefínicos.

Algunos ácidos carboxílicos aromáticos también son importantes de manera comercial. El ácido benzoico se usa como un componente en medicinas, un conservador de alimentos y una materia prima para síntesis. El ácido benzoico puede producirse por la oxidación del tolueno con permanganato de potasio, ácido nítrico u otros oxidantes fuertes.



El ácido undecilénico es un fungicida que se encuentra en la naturaleza derivado del aceite de castor. Se usa por lo regular en medicamentos para infecciones de la piel causadas por hongos como el pie de atleta y tiña. El medicamento original contenía ácido undecilénico nombrado Desenex®, basado en una versión abreviada del nombre químico.

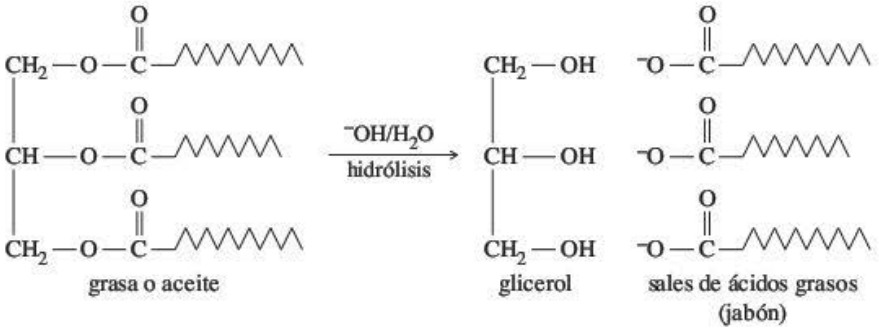
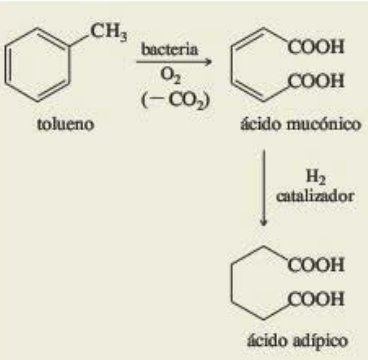
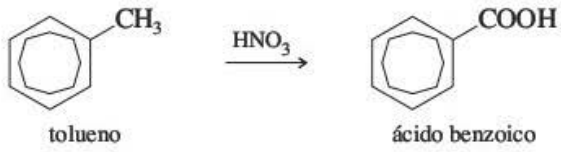


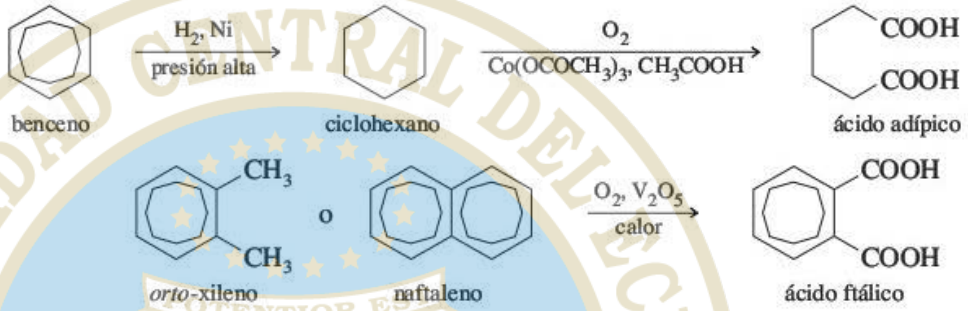
FIGURA 20-4
La hidrólisis de una grasa o un aceite forma una mezcla de las sales de ácidos grasos de cadena lineal. Las grasas animales contienen principalmente ácidos grasos saturados, mientras que la mayoría de los aceites vegetales son poliinsaturados.



Otra síntesis de ácido adípico involucra la degradación microbiana de tolueno a ácido mucónico (ácido hexa-2,4-dienodioico), el cual experimenta hidrogenación catalítica para producir ácido adípico. Si este proceso puede hacerse competitivo de manera económica, podría producir menos impacto ambiental que la síntesis química a partir de benceno.



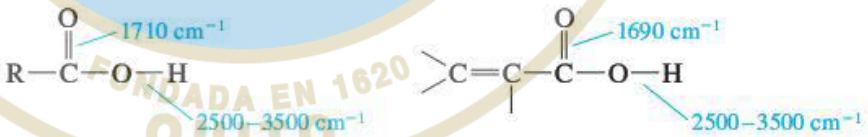
Dos diácidos comerciales importantes son el ácido adípico (ácido hexanodioico) y el ácido ftálico (ácido 1,2-bencenodicarboxílico). El ácido adípico se usa en la preparación de nailon 66, y el ácido ftálico se usa para la preparación de poliésteres. La síntesis industrial de ácido adípico usa benceno como la materia prima. El benceno se hidrogena a ciclohexano, el cual se oxida (utilizando un catalizador de cobalto/ácido acético) para producir ácido adípico. El ácido ftálico se produce por la oxidación directa del naftaleno u *orto*-xileno usando un catalizador de pentóxido de vanadio.



20-7 Espectroscopia de los ácidos carboxílicos

20-7A Espectroscopia infrarroja

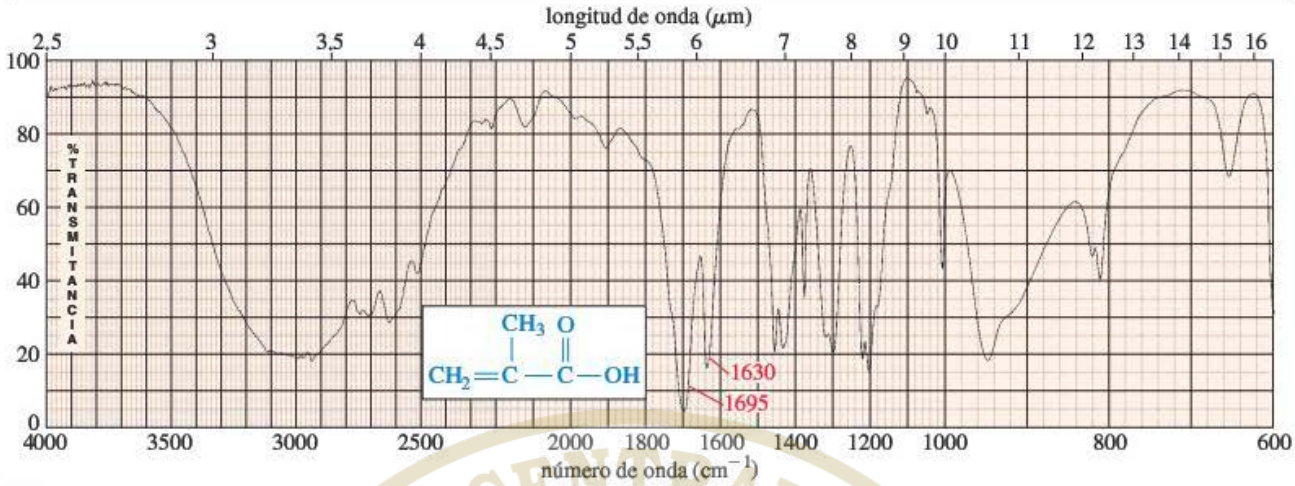
La característica más evidente en el espectro infrarrojo de un ácido carboxílico es la intensa absorción de estiramiento del grupo carbonilo. En un ácido saturado, esta vibración ocurre alrededor de 1710 cm^{-1}, que con frecuencia es ancha debido al enlace por puente de hidrógeno en el que está involucrado el grupo carbonilo. En los ácidos conjugados, la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo disminuye alrededor de 1690 cm^{-1}.



La vibración de estiramiento del O—H de un ácido carboxílico absorbe en una banda ancha de alrededor de 2500-3500 cm^{-1}. Este intervalo de frecuencia es menor que las frecuencias de estiramiento del hidroxilo del agua y alcoholes, cuyos grupos O—H absorben en una banda centrada alrededor de 3300 cm^{-1}. En el espectro de un ácido carboxílico, la banda ancha del hidroxilo aparece justo en la parte superior de la región de estiramiento C—H. Este traslapamiento de absorciones da a la región de 3000 cm^{-1} una apariencia característica de un pico ancho (el estiramiento O—H) con picos pronunciados (estiramiento C—H) superimpuestos sobre éste. Muchos ácidos carboxílicos muestran un hombro o picos pequeños (alrededor de 2500-2700 cm^{-1}) en el pico ancho O—H a la derecha del estiramiento C—H. La figura 20-5 y el problema 20-7 muestran las absorciones de estiramiento O—H típicas de ácidos.

El espectro IR del ácido 2-metilpropenoico (ácido metacrílico) se muestra en la figura 20-5. Compare este ejemplo de un compuesto conjugado con el espectro del ácido hexanoico (figura 12-12, p. 527). Observe el desplazamiento en la posición de las absorciones del grupo carbonilo y note que el ácido conjugado, insaturado tiene una absorción de estiramiento C=C bastante fuerte de alrededor de 1630 cm^{-1}, justo a la derecha de la absorción del grupo carbonilo.

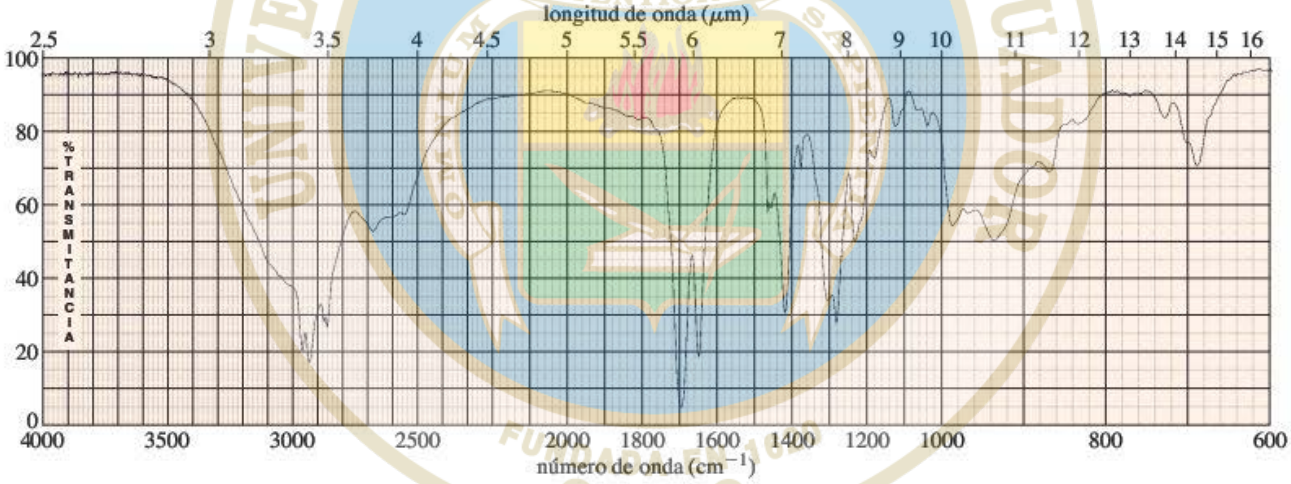
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620 QUITO



■ **FIGURA 20-5**
Espectro IR del ácido 2-metil-propenoico.

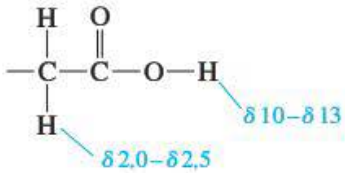
PROBLEMA 20-7

Se muestra el espectro IR del ácido *trans*-oct-2-enoico. Indique las características espectrales que le permitan demostrar que éste es un ácido carboxílico y muestre cuáles características le conducen a concluir que el ácido es insaturado y conjugado.

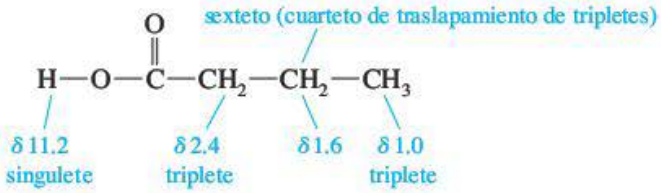


20-7B Espectroscopia RMN

Los protones de los ácidos carboxílicos son los más desprotegidos que hemos encontrado, absorben entre $\delta 10$ y $\delta 13$. Dependiendo del disolvente y la concentración, este pico del protón ácido puede ser pronunciado o ancho, pero es siempre sin desdoblamiento debido al intercambio de protones.



Los protones en el átomo de carbono α absorben entre $\delta 2.0$ y $\delta 2.5$, en aproximadamente la misma posición que los protones en un átomo de carbono alfa para una acetona o un aldehído. En la figura 20-6 se muestra el espectro de RMN de protón del ácido butanoico.



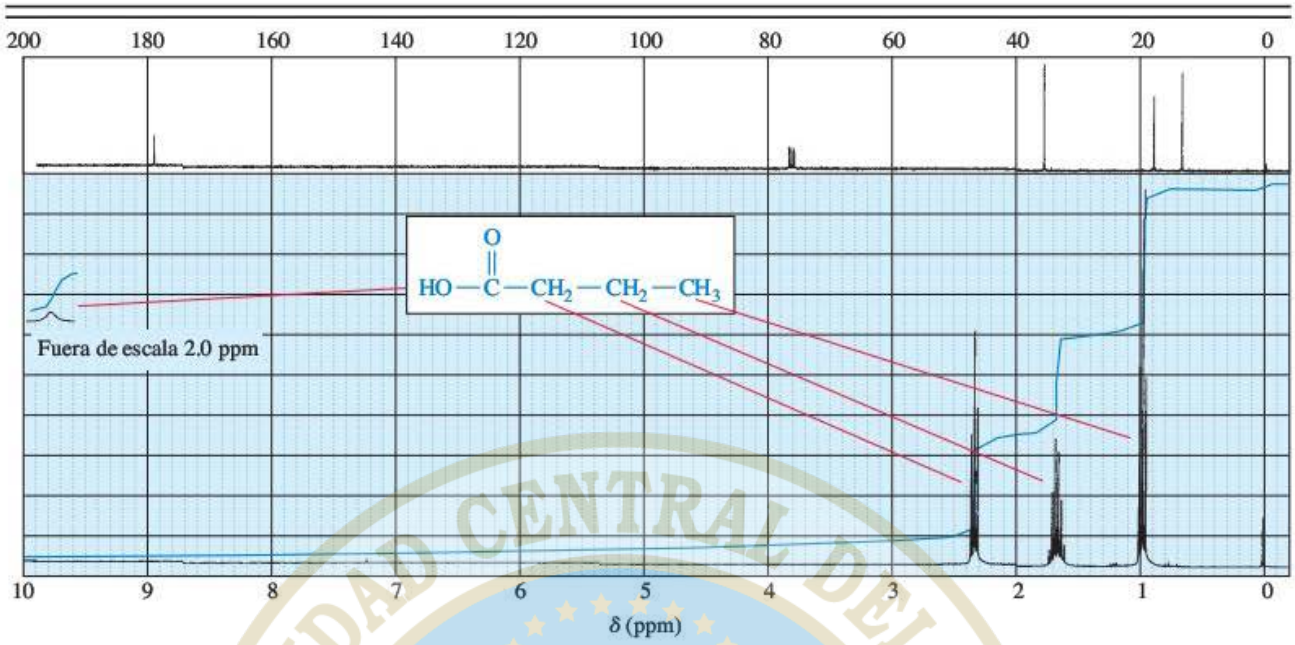
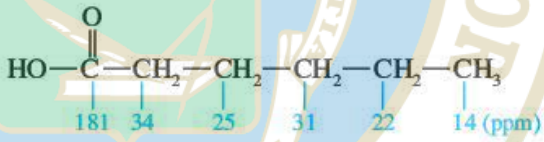


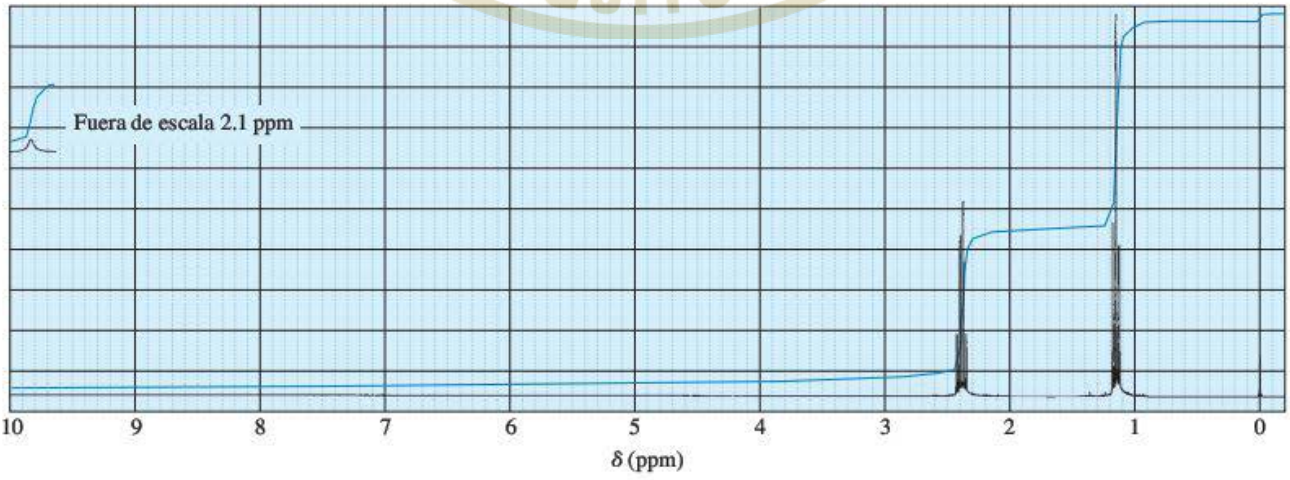
FIGURA 20-6
Espectro de RMN de protón del ácido butanoico

Los desplazamientos químicos de RMN de carbono de los ácidos carboxílicos se parecen a aquellos de las cetonas y aldehídos. El átomo de carbono del grupo carbonilo absorbe alrededor de 170 a 180 ppm y el átomo de carbono α absorbe alrededor de 30 a 40 ppm. Los desplazamientos químicos de los átomos de carbono en el ácido hexanoico son los siguientes:



PROBLEMA 20-8

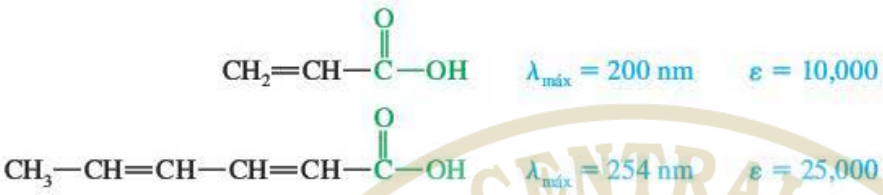
(a) Determine la estructura del ácido carboxílico cuyo espectro de RMN de protón aparece a continuación.
(b) Dibuje el espectro de RMN que podría esperar del aldehído correspondiente cuya oxidación produciría este ácido carboxílico.
(c) Señale dos diferencias distintivas en los espectros del aldehído y del ácido.



20-7C Espectroscopia ultravioleta

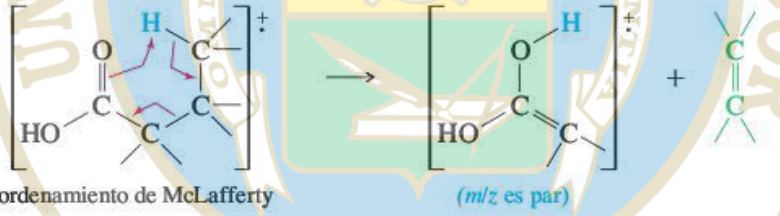
Los ácidos carboxílicos saturados tienen una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ débil que absorbe alrededor de 200 a 215 nm. Esta absorción corresponde a la transición débil aproximada de 270 a 300 nm en los espectros de cetonas y aldehídos. La absortividad molar es muy pequeña (de 30 a 100) y la absorción con frecuencia pasa desapercibida.

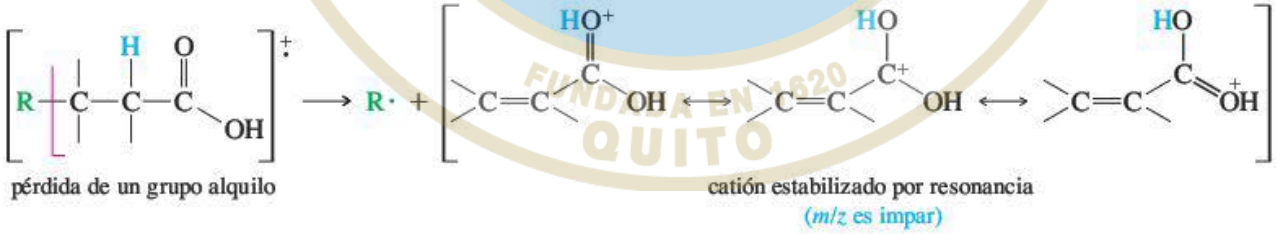
Los ácidos conjugados muestran absorciones mucho más intensas. Un enlace doble C=C conjugado con el grupo carboxilo resulta en un espectro con $\lambda_{máx}$ alrededor de 200 nm, pero con absortividad molar de alrededor de 10,000. Un segundo enlace doble conjugado eleva el valor de la $\lambda_{máx}$ a 250 nm, como se ilustra en los ejemplos siguientes:



20-7D Espectrometría de masas

El pico del ion molecular de un ácido carboxílico es por lo general pequeño debido a que existen modos de fragmentación favorables. La fragmentación más común es la pérdida de una molécula de un alqueno (reordenamiento de McLafferty, explicado en la sección 18-5D). Otra fragmentación común es la pérdida de un radical alquilo para formar un catión estabilizado por resonancia con la carga positiva deslocalizada sobre un sistema alílico y dos átomos de oxígeno.

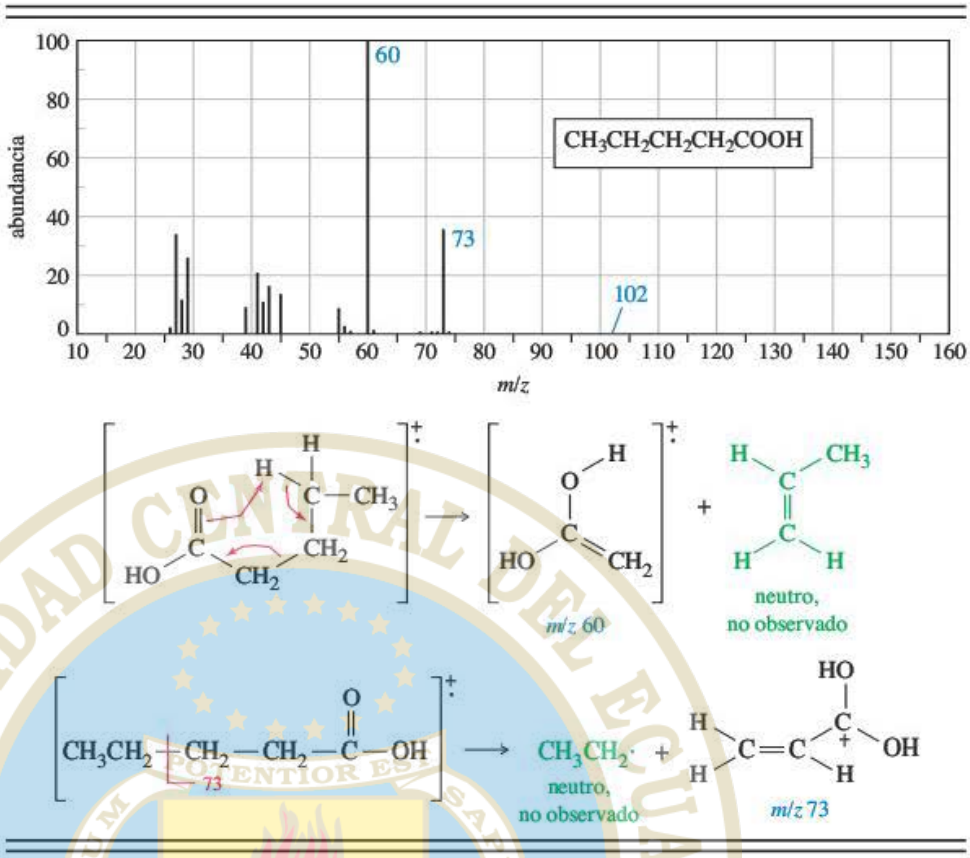




En la figura 20-7 se muestra el espectro de masas del ácido pentanoico. El pico base a m/z 60 corresponde al fragmento de la pérdida del propeno por el reordenamiento de McLafferty. El pico intenso a m/z 73 corresponde a la pérdida de un radical etilo con reordenamiento para producir un catión estabilizado por resonancia.

PROBLEMA 20-9

Dibuje las cuatro formas de resonancia del fragmento a m/z 73 en el espectro de masas del ácido pentanoico.



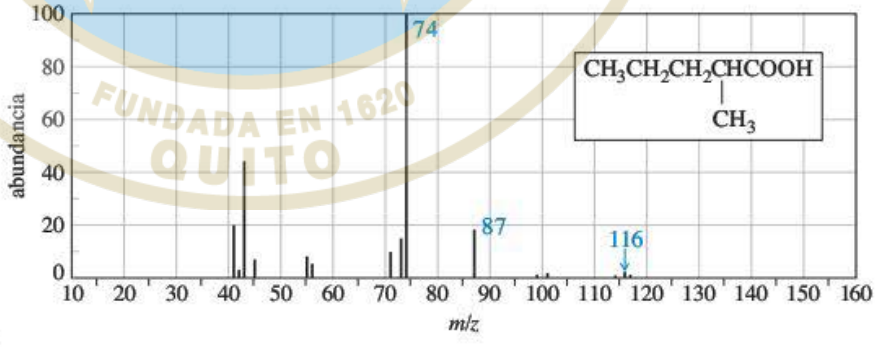
■ **FIGURA 20-7**
El espectro de masas del ácido pentanoico muestra un pico correspondiente al ion molecular pequeño, un pico base del reordenamiento de McLafferty y otro pico intenso de la pérdida de un radical etilo.

PROBLEMA 20-10

(a) ¿Por qué la mayoría de los ácidos grasos de cadena larga muestran un pico grande en el espectro de masas a m/z 60?

(b) Use ecuaciones para explicar los picos prominentes a m/z 74 y m/z 87 en el espectro de masas del ácido 2-metilpentanoico.

(c) ¿Por qué el espectro de masas del ácido 2-metilpentanoico no muestra un pico grande a m/z 60?

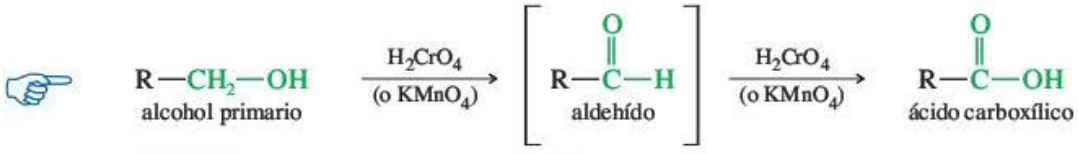


20-8 Síntesis de ácidos carboxílicos

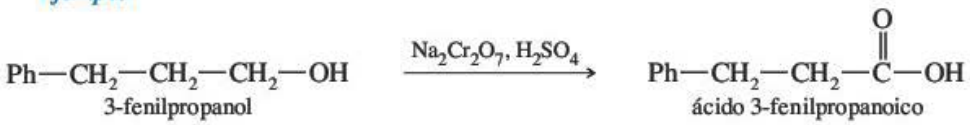
20-8A Repaso de las síntesis previas

Ya hemos encontrado tres métodos para preparar ácidos carboxílicos: (1) oxidación de alcoholes y aldehídos, (2) ruptura oxidativa de alquenos y alquinos y (3) oxidación intensa de la cadena lateral de alquilbencenos.

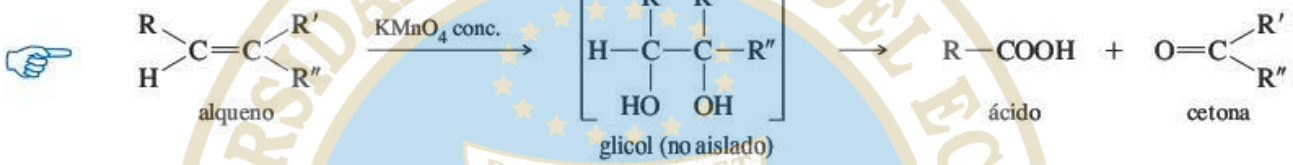
1. Los alcoholes y aldehídos primarios se oxidan de manera común a ácidos por medio del ácido crómico (H_2CrO_4, formado a partir de $Na_2Cr_2O_7$ y H_2SO_4). El permanganato de potasio se usa de manera ocasional, pero los rendimientos con frecuencia son más bajos (secciones 11-2B y 18-20).



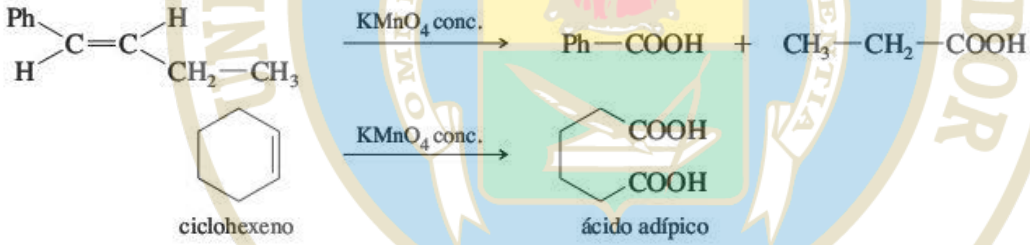
Ejemplo



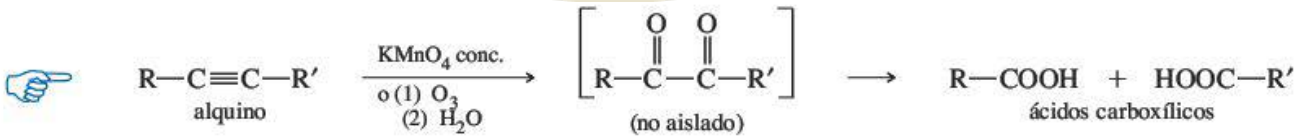
2. El permanganato de potasio diluido y frío reacciona con alquenos para producir glicoles. Las disoluciones de permanganato concentradas y calientes oxidan todavía más a los glicoles, rompiendo el enlace carbono-carbono central. Dependiendo de la sustitución del enlace doble original, pueden resultar cetonas o ácidos (sección 8-15A).



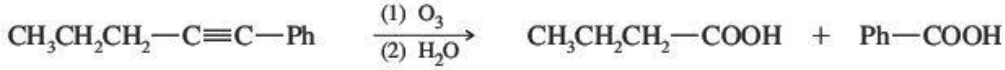
Ejemplos



Con alquinos, la ozonólisis o una oxidación con permanganato vigorosa, rompe el enlace triple para formar ácidos carboxílicos (sección 9-10).



Ejemplo

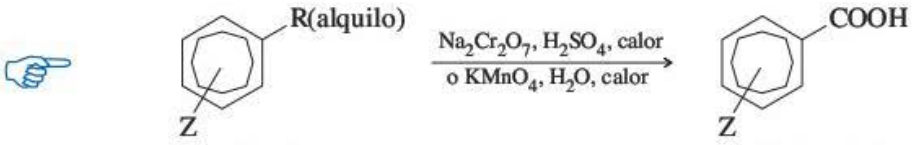


3. Las cadenas laterales de los alquilbencenos se oxidan a los derivados del ácido benzoico por el tratamiento con permanganato de potasio caliente o ácido crómico caliente. Debido a que esta oxidación requiere condiciones severas, sólo es útil para preparar derivados del ácido benzoico sin grupos funcionales oxidables. Los grupos funcionales



El vinagrillo (escorpión látigo) expele un aerosol defensivo que consta de 84 por ciento de ácido acético, 5 por ciento de ácido octanoico y 11 por ciento de agua. El ácido octanoico actúa como un agente humectante y dispersante.

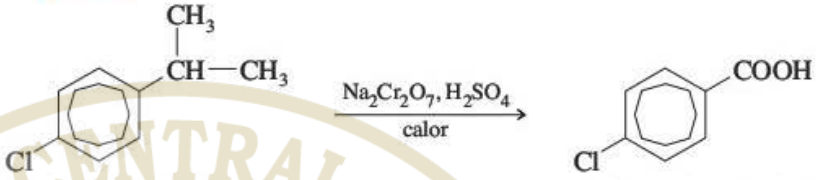
resistentes a la oxidación como —Cl, —NO_2, —SO_3H y —COOH pueden estar presentes (sección 17-14A).



un alquilbenceno
(Z debe ser resistente a la oxidación)

un ácido benzoico

Ejemplo

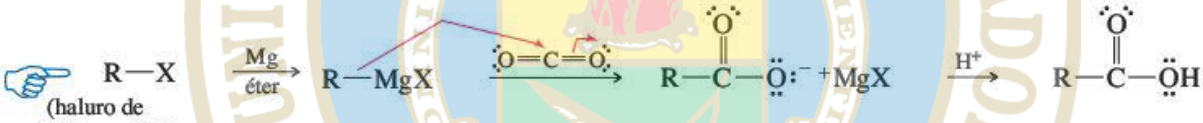


p-cloroisopropilbenceno

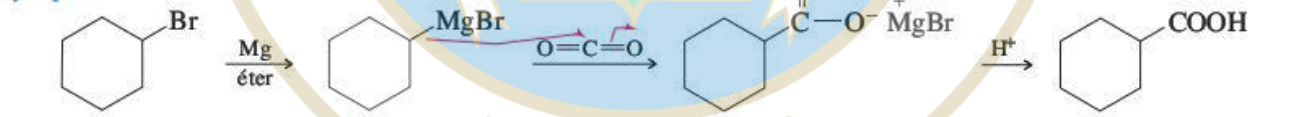
ácido *p*-clorobenzoico

20-8B Carboxilación de los reactivos de Grignard

Hemos explicado cómo los reactivos de Grignard actúan como nucleófilos fuertes, adicionándose a los grupos carbonilo de las cetonas y aldehídos (sección 10-9). De igual forma, los reactivos de Grignard se adicionan al dióxido de carbono para formar sales de magnesio de ácidos carboxílicos. La adición de un ácido diluido protona estas sales de magnesio para formar ácidos carboxílicos. Este método es útil debido a que convierte un grupo funcional haluro a un grupo funcional ácido carboxílico con un átomo de carbono adicional.



Ejemplo

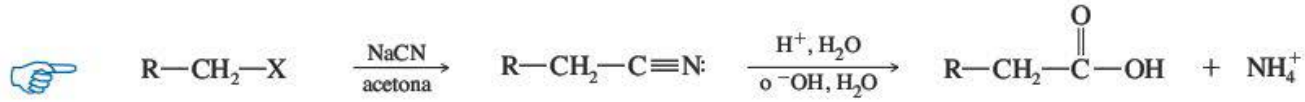


bromociclohexano

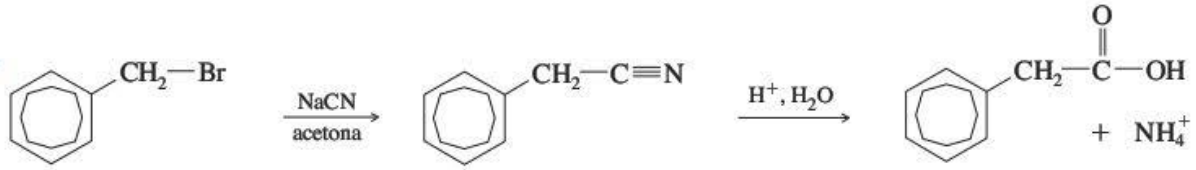
ácido ciclohexanocarboxílico

20-8C Formación e hidrólisis de nitrilos

Otra manera para convertir un haluro de alquilo (o tosilato) a un ácido carboxílico con un átomo de carbono adicional es desplazar el haluro con cianuro de sodio. El producto es un nitrilo con un átomo de carbono adicional. La hidrólisis ácida o básica de los nitrilos produce un ácido carboxílico por un mecanismo explicado en el capítulo 21. Este método se limita a los haluros y tosilatos que son electrófilos S_N2 buenos: por lo general primarios y no impedidos.



Ejemplo



bromuro de bencilo

fenilacetonitrilo

ácido fenilacético

PROBLEMA 20-11

Muestre cómo sintetizaría los ácidos carboxílicos siguientes usando las materias primas indicadas.

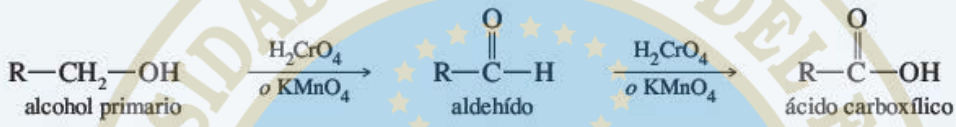
(a) oct-4-ino → ácido butanoico
(b) *trans*-ciclodeceno → ácido decanodioico
(c) bromuro de bencilo → ácido fenilacético
(d) butan-2-ol → ácido 2-metilbutanoico
(e) *p*-xileno → ácido tereftálico
(f) yoduro de alilo → ácido but-3-enoico

Consejo *para resolver problemas*

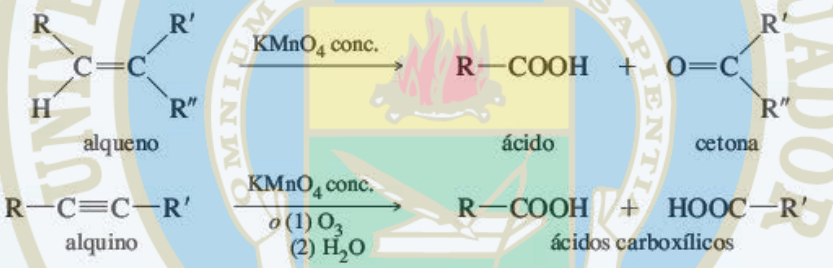
La oxidación de alcoholes no cambia el número de átomos de carbono. Las rupturas (o escisiones) oxidativas de los alquenos y alquinos disminuyen el número de átomos de carbono (excepto en los casos cíclicos). La carboxilación de los reactivos de Grignard y la formación e hidrólisis de nitrilos aumenta el número de átomos de carbono por uno.

RESUMEN Síntesis de ácidos carboxílicos

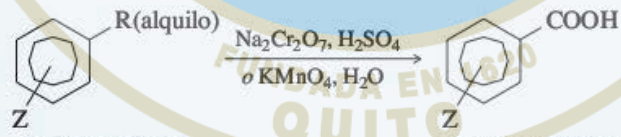
1. *Oxidación de alcoholes y aldehídos primarios* (secciones 11-2B y 18-20)



2. *Ruptura oxidativa de alquenos y alquinos* (secciones 8-15A y 9-10)



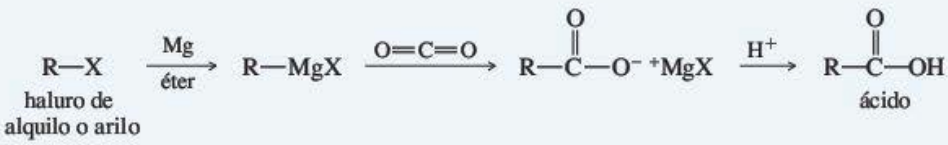
3. *Oxidación de alquilbencenos* (sección 17-14A)



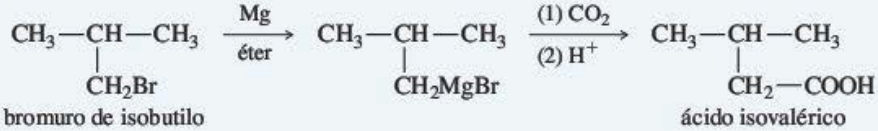
un alquilbenceno
(Z debe ser resistente a la oxidación)

un ácido benzoico

4. *Carboxilación de reactivos de Grignard* (sección 20-8B)

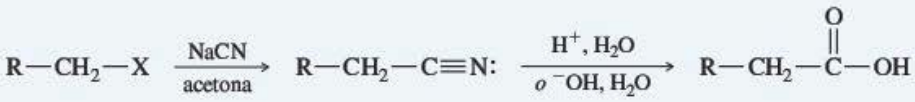


Ejemplo

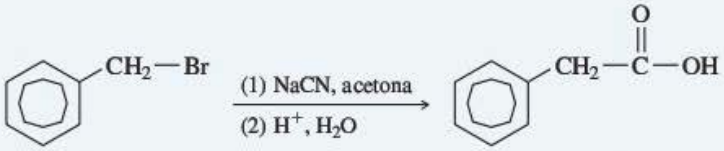


(*Continúa*)

5. *Formación e hidrólisis de nitrilos* (sección 20-8C)

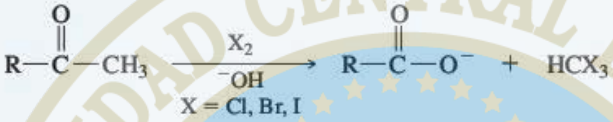


Ejemplos

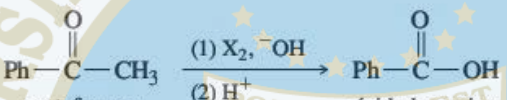


bromuro de bencilo — ácido fenilacético

6. *Reacción del haloformo* (convierte metilcetonas a ácidos y yodoformo; capítulo 22)

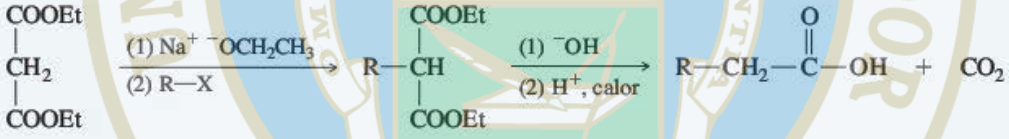


Ejemplo

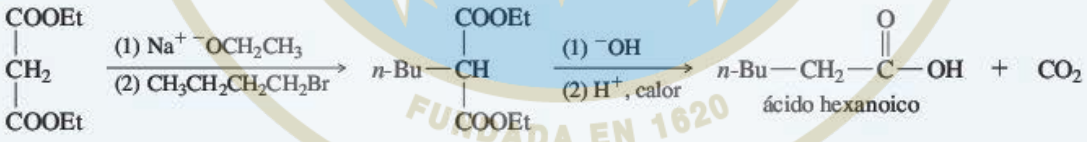


acetofenona — ácido benzoico

7. *Síntesis del éster malónico* (preparación de ácidos acéticos sustituidos; capítulo 22)



Ejemplo



ácido hexanoico

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIA SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

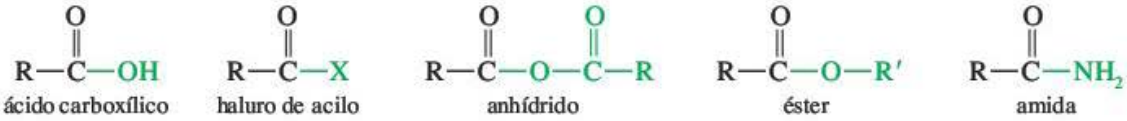
20-9 Reacciones de ácidos carboxílicos y derivados; sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo

Tanto las cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos contienen el grupo carbonilo, aunque las reacciones de los ácidos son bastante diferentes de las de cetonas y aldehídos. Las cetonas y aldehídos reaccionan por medio de la adición nucleofílica al grupo carbonilo; sin embargo, los ácidos carboxílicos (y sus derivados) reaccionan por medio de **sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo**, donde un nucleófilo reemplaza a otro en el átomo de carbono del grupo acilo (C═O).

Sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo



Derivados de ácido



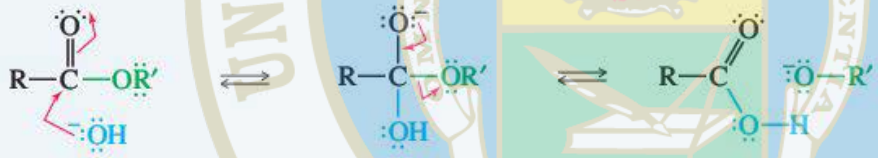
Los derivados de ácido difieren en la naturaleza del nucleófilo enlazado al carbono del grupo acilo: —OH en el ácido, —Cl en el cloruro de ácido, —OR′ en el éster, y —NH_2 (o una amina) en la amida. La sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo es el método más común de interconversión entre estos derivados. Veremos muchos ejemplos de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo en este capítulo y en el capítulo 21 ("Derivados de ácidos carboxílicos"). Los mecanismos específicos dependen de los reactivos y condiciones, pero por lo general podemos agruparlos de acuerdo a si se llevan a cabo en condiciones ácidas o básicas.

En condiciones básicas, se puede adicionar un nucleófilo fuerte al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. Este intermediario puede expulsar el grupo saliente. La hidrólisis catalizada por bases de un éster a la sal de carboxilato de un ácido es un ejemplo de este mecanismo (mecanismo 20-1). El ion hidróxido se adiciona al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. El intermediario tetraédrico se estabiliza a sí mismo expulsando un ion alcóxido. El ion alcóxido reacciona con rapidez con el ácido ($pK_a = 5$) para producir un alcohol ($pK_a = 16$) y un ion carboxilato.

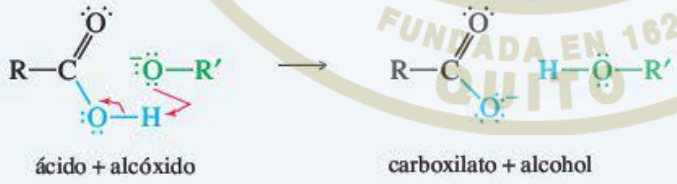
MECANISMO 20-1 Sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo en la hidrólisis básica de un éster

Paso 1: el ion hidróxido se adiciona al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico.

Paso 2: un ion alcóxido sale, regenerando el enlace doble C=O.



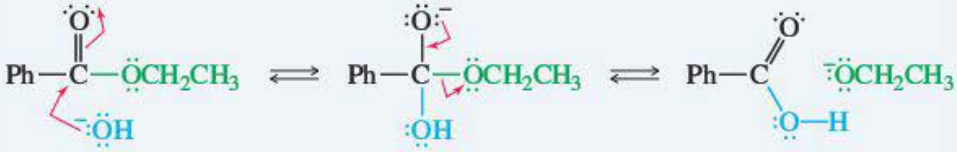
Paso 3: una transferencia de protón rápida exotérmica impulsa la reacción para completarse.



Ejemplo: hidrólisis básica del benzoato de etilo.

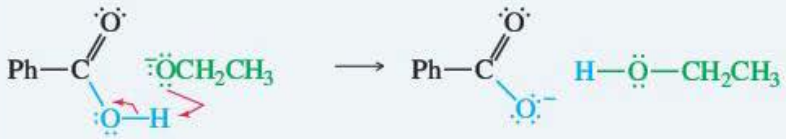
Paso 1: adición de hidróxido.

Paso 2: eliminación de alcóxido.



(*Continúa*)

Paso 3: transferencia de protón.



ácido + alcóxido carboxilato + alcohol

La sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo también ocurre en ácido. En condiciones ácidas no existe un nucleófilo fuerte presente para atacar el grupo carbonilo. El grupo carbonilo debe protonarse, activándose de esta manera hacia la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. El ataque por un nucleófilo débil produce un intermediario tetraédrico. En la mayoría de los casos, el grupo saliente se protona antes de salir, por lo que sale como una molécula neutra. Ahora explicaremos la esterificación de Fischer, un ejemplo muy útil de una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo catalizada por ácido.

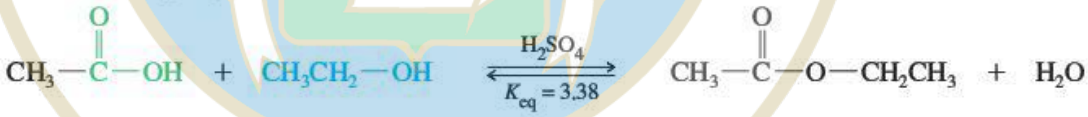
20-10 Condensación de ácidos con alcoholes: esterificación de Fischer

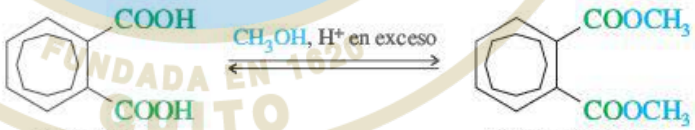
La **esterificación de Fischer** convierte de manera directa a los ácidos carboxílicos y a los alcoholes en ésteres por medio de una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo catalizada por ácido. La reacción neta reemplaza al grupo —OH del ácido por el grupo —OR del alcohol.



ácido alcohol éster

Ejemplos





ácido ftálico ftalato dimetílico

El mecanismo de la esterificación de Fischer (mecanismo clave 20-2) es una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo catalizada por ácido. El grupo carbonilo de un ácido carboxílico no es lo suficientemente electrofílico para ser atacado por un alcohol. El catalizador ácido protona el grupo carbonilo y lo activa hacia el ataque nucleofílico. El ataque por el alcohol, seguido por la pérdida de un protón, produce el hidrato de un éster.

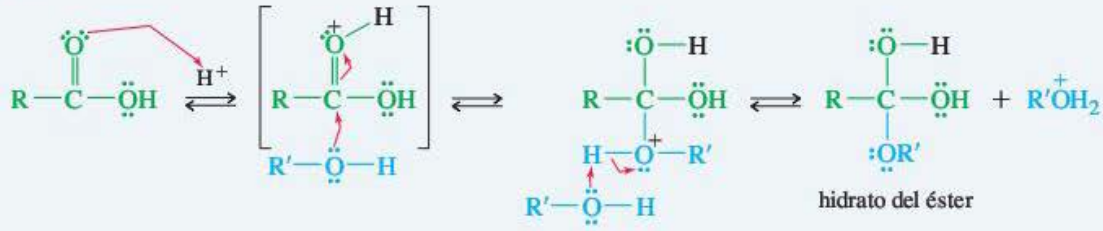
La pérdida del agua del hidrato del éster ocurre por el mismo mecanismo que la pérdida de agua del hidrato de una cetona (sección 18-14). La protonación de cualquiera de los grupos hidroxilo permite que salga como agua, formando un catión estabilizado por resonancia. La pérdida de un protón del segundo grupo hidroxilo forma el éster.

El mecanismo de la esterificación de Fischer podría parecer largo y complicado si trata de memorizarlo, pero podemos comprenderlo si lo dividimos en dos mecanismos más sencillos: (1) adición catalizada por ácido del alcohol al grupo carbonilo y (2) deshidratación catalizada por ácido. Si comprende estos componentes mecanísticos, puede escribir el mecanismo de la esterificación de Fischer sin tener que memorizarlo.

MECANISMO CLAVE 20-2 Esterificación de Fischer

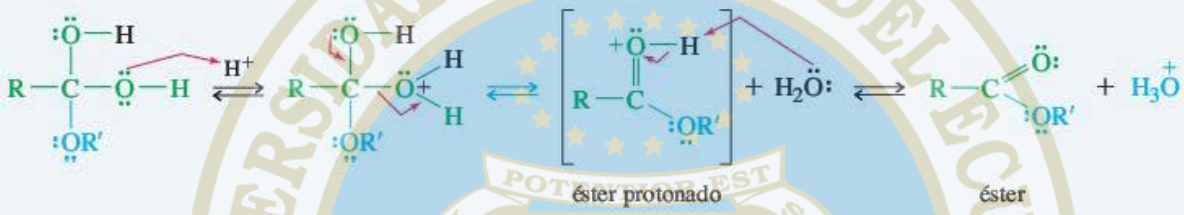
Paso 1: *adición catalizada por ácido del alcohol al grupo carbonilo.*

La protonación activa al grupo carbonilo. Adición de alcohol. La desprotonación completa la reacción.



Paso 2: *deshidratación catalizada por ácido.*

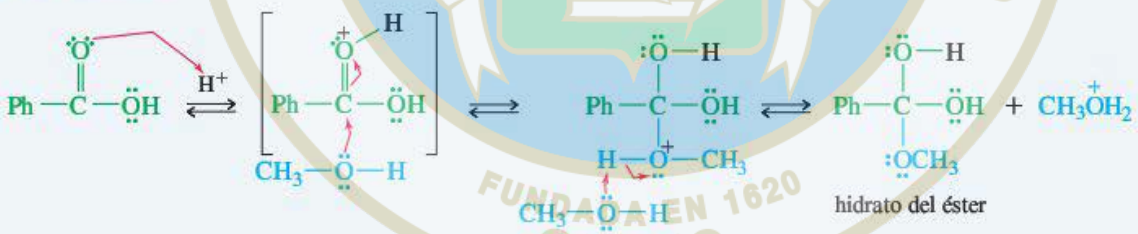
La protonación prepara al grupo OH para salir. El agua sale. La desprotonación completa la reacción.



EJEMPLO: Formación catalizada por ácido del benzoato de metilo a partir del metanol y ácido benzoico.

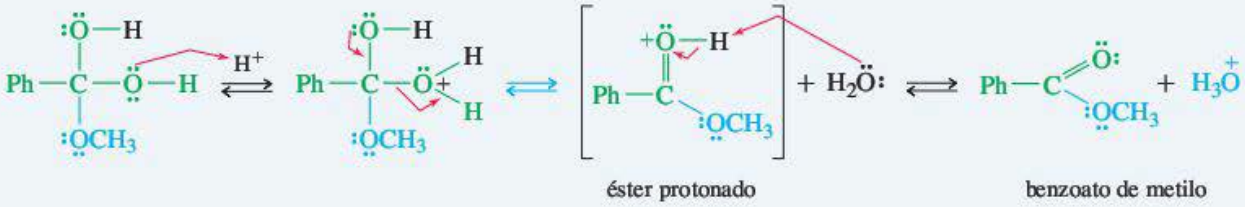
Paso 1: *adición catalizada por ácido del metanol al grupo carbonilo.*

La protonación activa al grupo carbonilo. Adición de metanol. La desprotonación completa la reacción.



Paso 2: *deshidratación catalizada por ácido.*

La protonación prepara al grupo OH para salir. El agua sale. La desprotonación completa la reacción.



PREGUNTA: ¿Por qué no puede llevarse a cabo la esterificación de Fischer en una catálisis básica?

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
QUITO
FUNDADA EN 1620

Consejo *para resolver problemas*

El mecanismo de la esterificación de Fischer es un ejemplo perfecto de una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo catalizada por ácido, por lo que debería comprender bien este mecanismo.

PROBLEMA 20-12

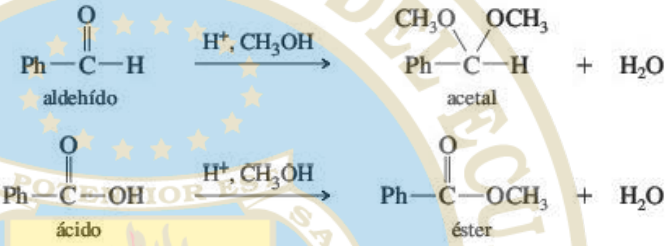
(a) El mecanismo clave para la esterificación de Fischer omitió algunas formas de resonancia importantes de los intermediarios mostrados entre corchetes. Complete el mecanismo dibujando todas las formas de resonancia de estos dos intermediarios.

(b) Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por ácido del ácido acético con etanol para formar acetato de etilo.

(c) El *principio de la reversibilidad microscópica* establece que una reacción en un sentido y una reacción en sentido contrario que tienen lugar en las mismas condiciones (como en un equilibrio) deben seguir la misma trayectoria de reacción en detalle microscópico. La reacción inversa de la esterificación de Fischer es la hidrólisis catalizada por ácido de un éster. Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del benzoato de etilo, $PhCOOCH_2CH_3$.

PROBLEMA 20-13

La mayor parte del mecanismo de la esterificación de Fischer es idéntico al mecanismo de la formación de acetales. La diferencia está en el paso final, donde un carbocatión pierde un protón para formar el éster. Escriba el mecanismo para las siguiente reacciones, con los pasos comparables justo arriba y abajo de cada una. Explique por qué el paso final de la esterificación (pérdida de protón) no puede ocurrir en la formación de acetales y muestre qué sucedería en su lugar.



PROBLEMA 20-14

Un ácido carboxílico tiene dos átomos de oxígeno, cada uno con dos pares de electrones no enlazados.

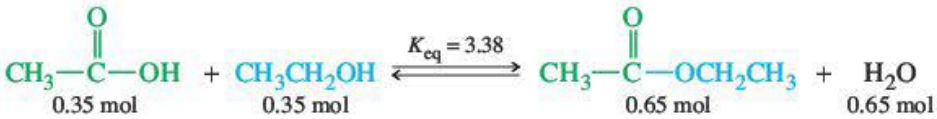
(a) Dibuje las formas de resonancia de un ácido carboxílico que se protona en el átomo de oxígeno del hidroxilo.

(b) Compare las formas de resonancia con aquellas dadas anteriormente para un ácido protonado en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo.

(c) Explique por qué el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de un ácido carboxílico es más básico que el oxígeno del hidroxilo.

La esterificación de Fischer es un equilibrio y las constantes de equilibrio comunes para la esterificación no son muy grandes. Por ejemplo, si 1 mol de ácido acético se mezcla con 1 mol de etanol, la mezcla de equilibrio contiene 0.65 mol tanto de acetato de etilo como de agua y 0.35 mol de ácido acético y etanol. La esterificación usando alcoholes secundarios y terciarios producen contantes de equilibrio aún más pequeñas.

Mezcla en equilibrio



La esterificación puede desplazarse a la derecha usando un exceso de uno de los reactivos o eliminando uno de los productos. Por ejemplo, en la formación de ésteres de etilo, con frecuencia se usa etanol en exceso para desplazar el equilibrio lo más que se pueda hacia el éster. De manera alterna, el agua puede eliminarse por destilación o adicionando un agente deshidratante como sulfato de magnesio o **tamices moleculares** (cristales de zeolita deshidratados que adsorben agua).

El desplazamiento de la esterificación de Fischer hacia un equilibrio favorable no es muy difícil, por lo que éste es un método común para la preparación de ésteres, tanto en el labora-

torio como en la industria. Los cloruros de ácido también reaccionan con alcoholes para formar ésteres (sección 20-15), pero los cloruros de ácido son más costosos y con más probabilidad estimulan reacciones secundarias como la deshidratación del alcohol.

PROBLEMA 20-15

Muestre cómo la esterificación de Fischer podría usarse para formar los siguientes ésteres. En cada caso, sugiera un método para desplazar la reacción hasta que se complete.

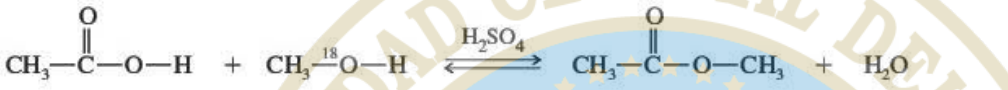
(a) salicilato de metilo **(b)** formiato de metilo (pe 32 °C) **(c)** fenilacetato de etilo

Consejo *para resolver problemas*

En las reacciones en equilibrio, buscamos formas para usar un exceso de un reactivo o una forma para eliminar un producto a medida que éste se forma. ¿Es posible usar uno de los reactivos como disolvente? ¿Podemos destilar un producto o eliminar agua?

PROBLEMA 20-16

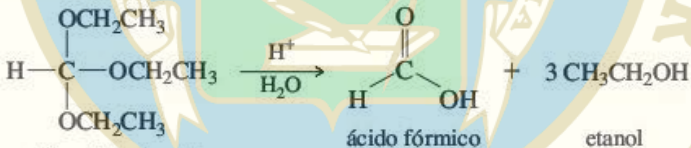
El mecanismo de la esterificación de Fischer fue controversial hasta 1938, cuando Irving Roberts y Harold Urey de la Columbia University usaron marcadores isotópicos para seguir el átomo de oxígeno del alcohol a través de la reacción. Se adicionó una cantidad catalítica de ácido sulfúrico a una mezcla de 1 mol de ácido acético y 1 mol de metanol especial conteniendo el isótopo de oxígeno pesado ^{18}O. Después de un periodo corto, el ácido se neutralizó para detener la reacción y se separaron los componentes de la mezcla.



(a) Proponga un mecanismo para esta reacción.
(b) Siga al átomo de ^{18}O marcado a través de su mecanismo y muestre dónde lo encontrará en los productos.
(c) El isótopo de ^{18}O no es radiactivo. Sugiera cómo podría determinar de manera experimental las cantidades de ^{18}O en los componentes separados de la mezcla.

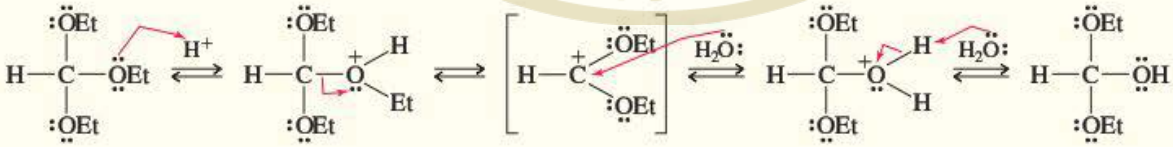
PROBLEMA RESUELTO 20-1

El ortoformiato de etilo se hidroliza con facilidad en ácido diluido para formar ácido fórmico y tres equivalentes de etanol. Proponga un mecanismo para la hidrólisis del ortoformiato de etilo.

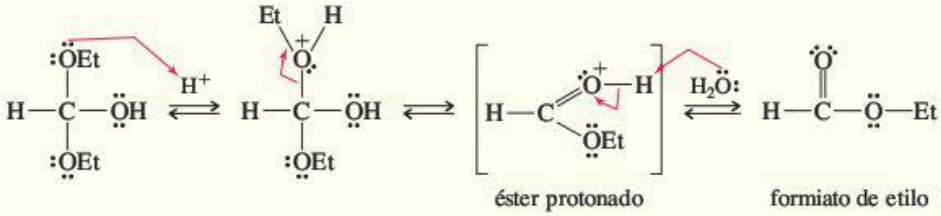


SOLUCIÓN

El ortoformiato de etilo parece un acetal con un grupo alcoxi extra, por lo que este mecanismo podría parecer la hidrólisis de un acetal (sección 18-18). Existen tres sitios básicos equivalentes: los tres átomos de oxígeno. La protonación de uno de estos sitios permite al etanol salir, formando un catión estabilizado por resonancia. El ataque por agua forma un intermediario que parece un hemiacetal con un grupo alcoxi extra



La protonación y pérdida de un segundo grupo etoxilo forma un intermediario que es sencillamente un éster protonado.



La hidrólisis del formiato de etilo sigue la trayectoria inversa de la esterificación de Fischer. Este paso del mecanismo se le deja como un ejercicio.

PROBLEMA 20-17

(a) La solución dada para el problema resuelto 20-1 fue omitiendo algunas formas de resonancia importantes de los intermediarios mostrados entre corchetes. Complete este mecanismo dibujando todas las formas de resonancia de estos intermediarios. ¿Podrían sus formas de resonancia ayudar a explicar por qué esta reacción ocurre en condiciones muy moderadas (agua con trazas de ácido)?

(b) Finalice la solución para el problema resuelto 20-1 proporcionando un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del formiato de etilo.

20-11 Esterificación usando diazometano

Los ácidos carboxílicos se convierten a sus ésteres de metilo tan sólo adicionando una disolución de diazometano en éter. El único subproducto secundario es el gas nitrógeno, y cualquier exceso de diazometano también se evapora. La purificación del éster por lo general involucra sólo la evaporación del disolvente. Los rendimientos son casi cuantitativos en la mayoría de los casos.

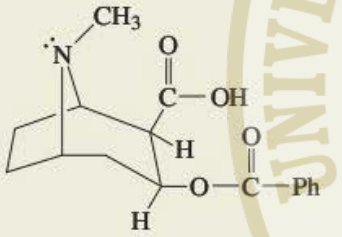


Ejemplo



El diazometano es un gas amarillo explosivo y tóxico, que se disuelve en éter y es bastante seguro de usar en las disoluciones de éter. La reacción del diazometano con ácidos carboxílicos probablemente involucre la transferencia del protón ácido formando una sal de metildiazonio. Esta sal de diazonio es un excelente agente metilante, con nitrógeno gas como un grupo saliente.

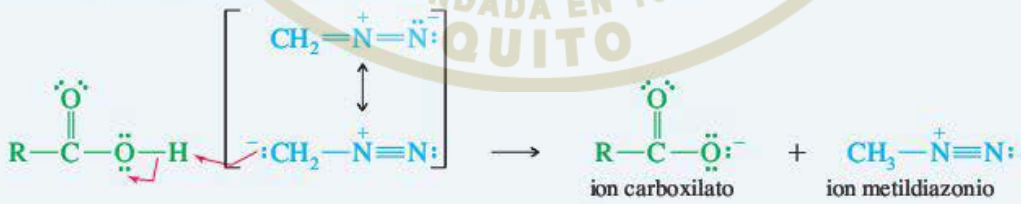
El diazometano con frecuencia se usa para esterificar compuestos polares o reactivos para el análisis de espectrometría de masas (EM). Por ejemplo, una prueba de orina para la cocaína podría involucrar el tratamiento de la muestra con diazometano para convertir la benzoilecgonina, el principal metabolito urinario de la cocaína, a su éster de metilo volátil para el análisis de EM.



benzoilecgonina

MECANISMO 20-3 Esterificación mediante diazometano

Paso 1: transferencia de protón, formando un ion carboxilato y un ion metildiazonio.



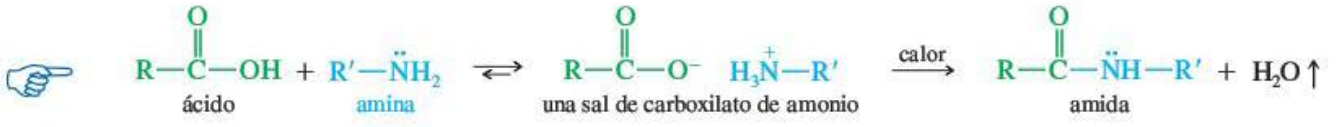
Paso 2: ataque nucleofílico sobre el grupo metilo desplazando el nitrógeno.



Debido a que el diazometano es peligroso en cantidades grandes, raramente se usa en la industria o en reacciones a gran escala en el laboratorio. Sin embargo, los rendimientos de los ésteres de metilo son excelentes, por lo que el diazometano se usa con frecuencia para esterificaciones a escala pequeña de ácidos carboxílicos valiosos y delicados.

20-12 Condensación de ácidos con aminas: síntesis directa de amidas

Las amidas pueden sintetizarse de manera directa a partir de ácidos carboxílicos, usando calor para separar el agua y forzar que la reacción se complete. La reacción ácido-base inicial de un ácido carboxílico con una amina forma una sal de carboxilato de amonio. El ion carboxilato es un electrófilo pobre y el ion amonio no es nucleofílico, por lo que la reacción se detiene en este punto. Al calentar esta sal por arriba de los 100 °C se separa el vapor y forma una amida. Esta síntesis directa es un proceso industrial importante y con frecuencia funciona bien en el laboratorio.

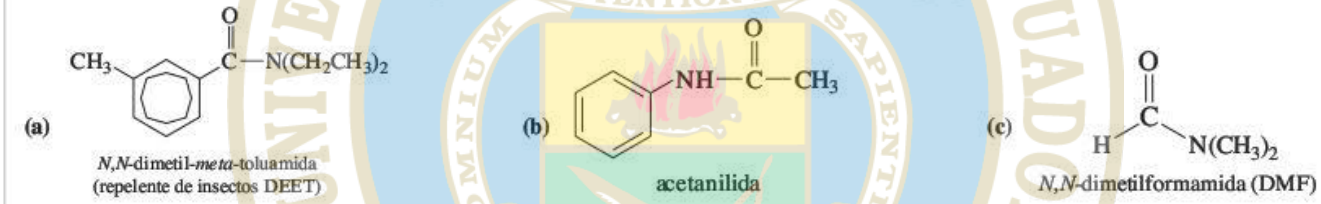


Ejemplo



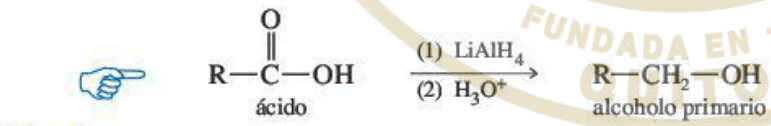
PROBLEMA 20-18

Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos, usando los ácidos carboxílicos y las aminas apropiados.

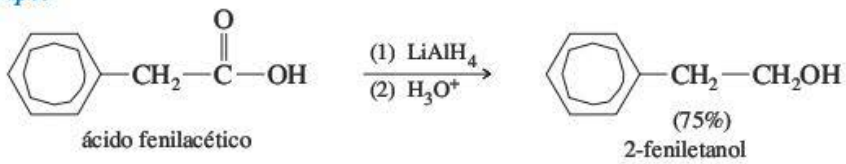


20-13 Reducción de ácidos carboxílicos

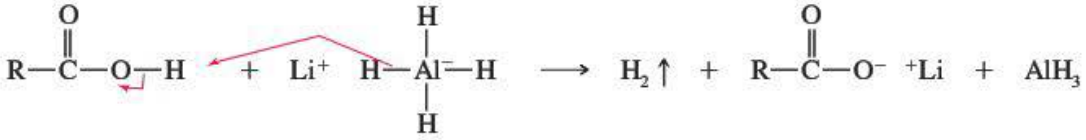
El hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$ o LAH) reduce los ácidos carboxílicos a alcoholes primarios. El aldehído es un intermediario en esta reducción, pero no puede aislarse debido a que se reduce más fácilmente que el ácido original.



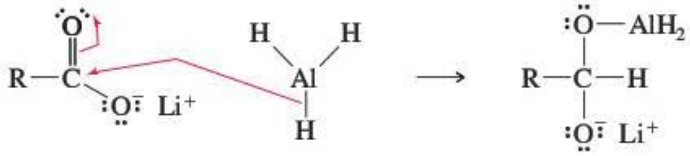
Ejemplo



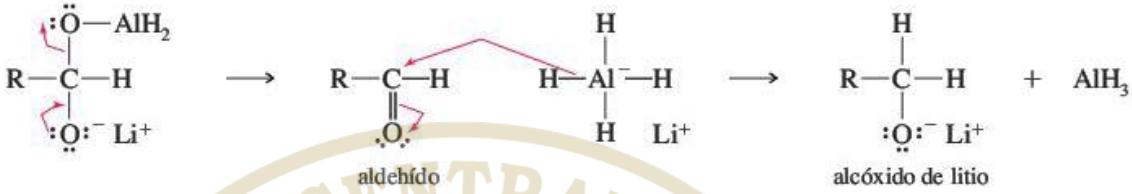
El hidruro de litio y aluminio es una base fuerte y el primer paso es la desprotonación del ácido. El gas hidrógeno se libera y da como resultado la sal de litio.



Hay varias vías para el resto del mecanismo. En una se adiciona AlH_3 al grupo carbonilo de la sal de carboxilato de litio.



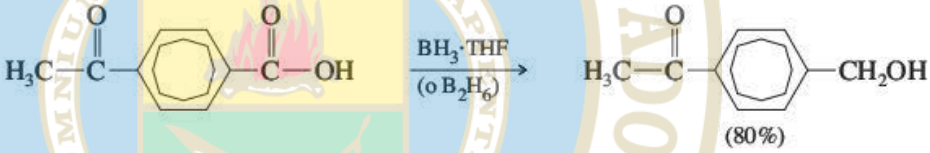
La eliminación forma un aldehído, el cual se reduce rápidamente a un alcóxido de litio.



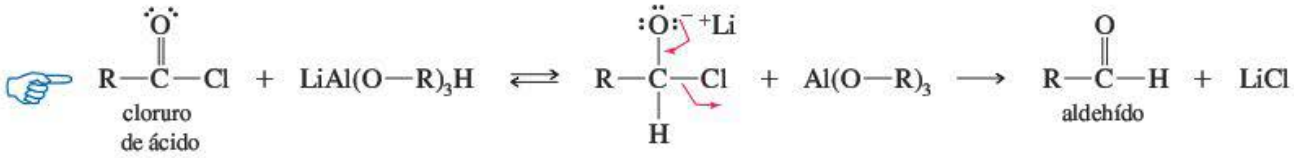
La adición de agua en el segundo paso protona al alcóxido y forma el alcohol primario.



El borano también reduce los ácidos carboxílicos a alcoholes primarios. El borano (complejo con THF; vea la sección 8-7) reacciona con el grupo carboxílico más rápido que cualquier otra función carbonílica. Con frecuencia produce una selectividad excelente, como se muestra por medio del siguiente ejemplo, donde se reduce un ácido carboxílico mientras no se afecta la cetona. (El $LiAlH_4$ también puede reducir a la cetona).

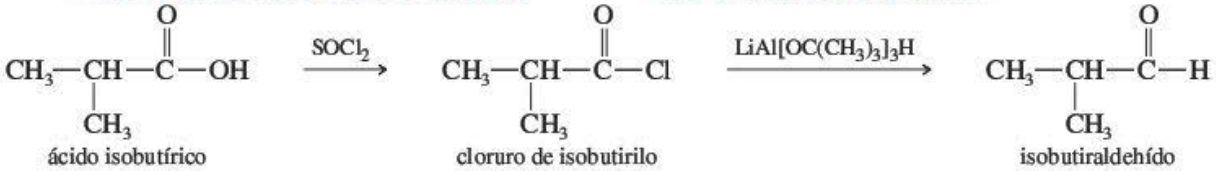


Reducción a aldehídos La reducción de ácidos carboxílicos a aldehídos es difícil debido a que los aldehídos son más reactivos que los ácidos carboxílicos hacia la mayoría de los agentes reductores. Casi cualquier reactivo que reduce ácidos a aldehídos también reduce los aldehídos a alcoholes primarios. En la sección 18-11 explicamos que el hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio, $LiAl[OC(CH_3)_3]_3H$, es un agente reductor más débil que el hidruro de litio y aluminio. Este reactivo reduce cloruros de ácido a aldehídos debido a que los cloruros de ácido son activados con fuerza hacia la adición nucleofílica de un ion hidruro. En estas condiciones, el aldehído se reduce de manera más lenta y puede aislarse. Por tanto, la reducción de un ácido a un aldehído es un proceso de dos pasos: conversión del ácido al cloruro de ácido, seguido de reducción usando el hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio.



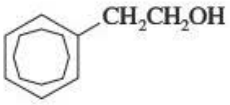
Ejemplo

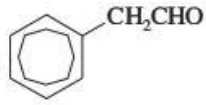
Paso 1: conversión al cloruro de ácido. *Paso 2: reducción al aldehído.*

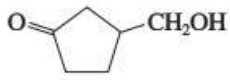


PROBLEMA 20-19

Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de los ácidos carboxílicos o derivados de ácido apropiados.

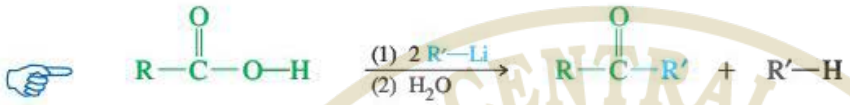
(a) 

(b) 

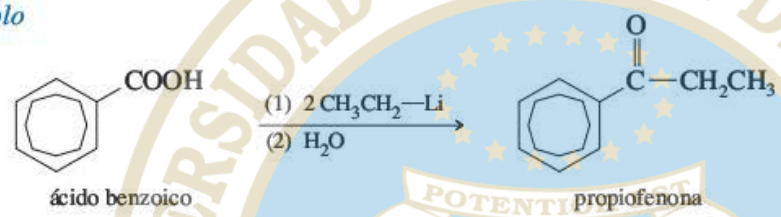
(c) 

20-14 Alquilación de ácidos carboxílicos para formar cetonas

Los ácidos carboxílicos reaccionan con dos equivalentes de un reactivo de organolitio para formar cetonas. Esta reacción se explicó en la sección 18-9.

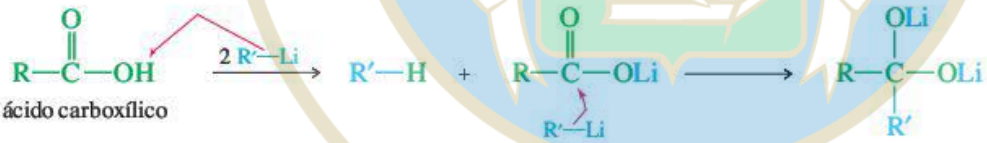


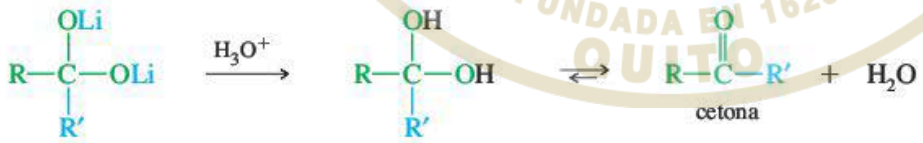
Ejemplo



ácido benzoico — propiofenona

El primer equivalente del reactivo de organolitio tan sólo desprotona el ácido. El segundo equivalente se adiciona al grupo carbonilo para formar un dianión estable. La hidrólisis del dianión (por adición de agua) produce el hidrato de una cetona. Debido a que la cetona se forma en un paso de hidrólisis separada (en vez de en la presencia del reactivo de organolitio), no se observa sobrealquilación.





PROBLEMA 20-20

Proponga un mecanismo para la conversión del dianión a la cetona en condiciones ácidas moderadas.

PROBLEMA 20-21

Muestre cómo podrían sinterizarse las siguientes cetonas a partir de los ácidos indicados, usando cualquier reactivo necesario.

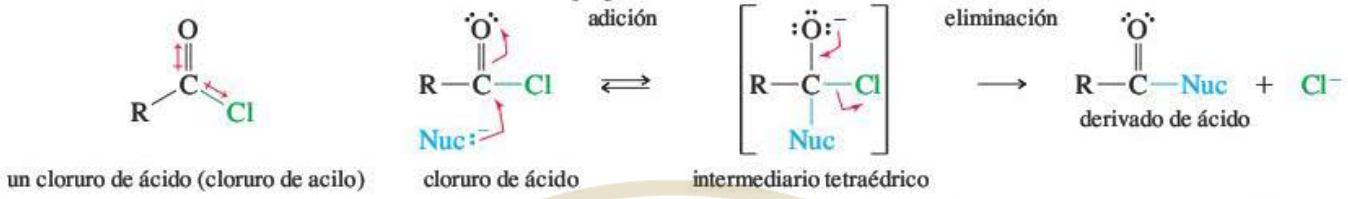
(a) propiofenona a partir de ácido propiónico (dos maneras, usando la alquilación del ácido y usando la acilación de Friedel-Crafts)

(b) ciclohexilmetilcetona a partir de ácido ciclohexanocarboxílico

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIA SAPIENTIA FUNDADA EL 1620 QUITO

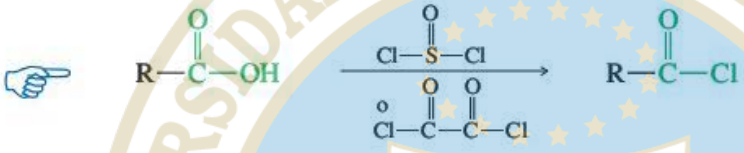
20-15 Síntesis y usos de cloruros de ácido

Los iones haluro son excelentes grupos salientes para la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. Por tanto, los haluros de acilo son intermediarios útiles para la preparación de derivados de ácido. En particular, los cloruros de ácido (cloruros de acilo) se preparan con facilidad y se usan como una forma activada de un ácido carboxílico. El oxígeno del grupo carbonilo y el átomo de cloro atraen la densidad electrónica del átomo de carbono del grupo acilo, haciéndolo fuertemente electrofílico. Los cloruros de ácido reaccionan con una amplia variedad de nucleófilos, por lo general a través del mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo.

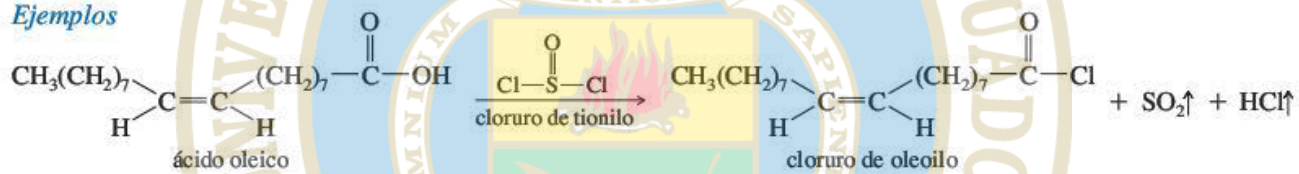


un cloruro de ácido (cloruro de acilo) — cloruro de ácido — intermediario tetraédrico

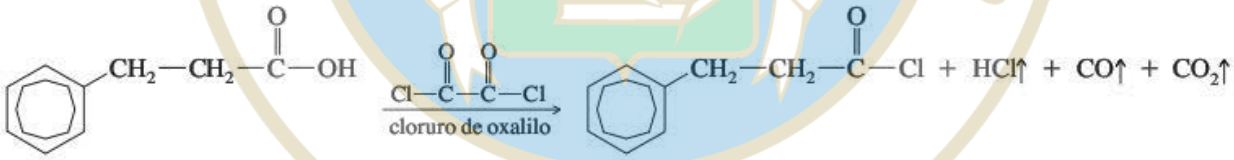
Los mejores reactivos para convertir ácidos carboxílicos a cloruros de ácido son el cloruro de tionilo ($SOCl_2$) y el cloruro de oxalilo $(COCl)_2$ debido a que forman subproductos gaseosos que no contaminan el producto. El cloruro de oxalilo es demasiado fácil de usar debido a que ebulle a 62 °C y cualquier exceso se evapora con facilidad de la mezcla de la reacción.



Ejemplos

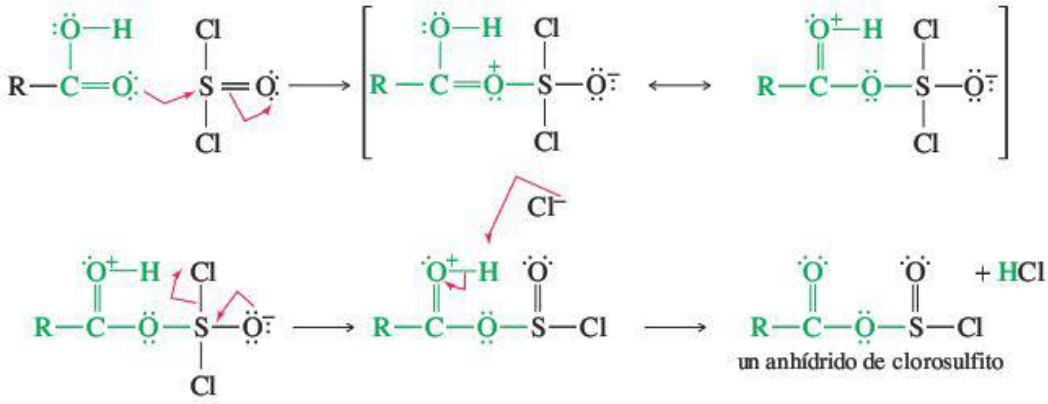


ácido oleico — cloruro de oleoilo (95%)



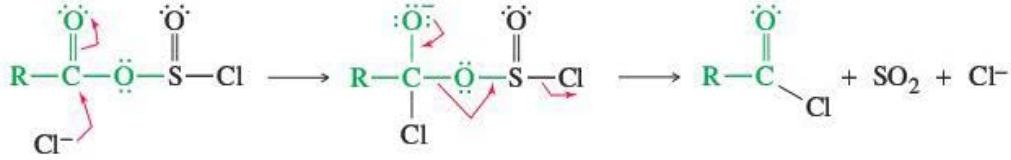
ácido 3-fenilpropanoico — cloruro de 3-fenilpropanoilo (95%)

El mecanismo de estas reacciones comienza como la reacción de un alcohol con cloruro de tionilo. Cualquier átomo de oxígeno del ácido puede atacar al azufre, reemplazando el cloruro por medio de un mecanismo que parece similar a la versión del azufre de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. El producto es un anhídrido de clorosulfito reactivo interesante.



un anhídrido de clorosulfito

Este anhídrido reactivo experimenta una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo por medio del ion cloruro para formar el cloruro de ácido.



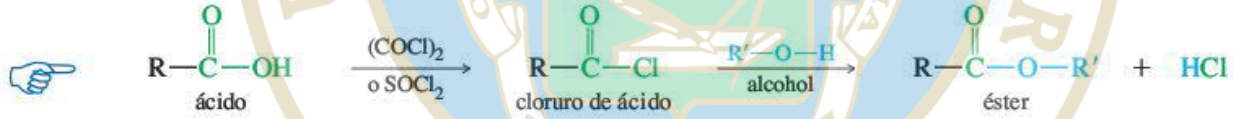
***PROBLEMA 20-22**

Proponga un mecanismo para la reacción de ácido benzoico con cloruro de oxalilo. Este mecanismo comienza como la reacción del coluro de tionilo para formar un anhídrido mixto reactivo. La sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo por medio del ion cloruro produce un intermediario tetraédrico que elimina un grupo saliente, el cual se fragmenta en dióxido de carbono, monóxido de carbono y ion cloruro.

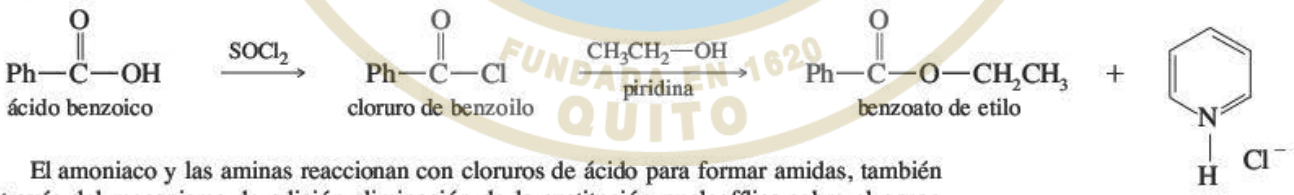
Los cloruros de ácido reaccionan con alcoholes para formar ésteres a través de una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo, por medio del mecanismo de adición-eliminación explicado en la página anterior. El ataque mediante el alcohol al grupo carbonilo electrofílico produce un intermediario tetraédrico. La pérdida del cloruro y la desprotonación forma el éster.



Esta reacción proporciona un método eficiente de dos pasos para convertir un ácido carboxílico a un éster. El ácido se convierte al cloruro de ácido, el cual reacciona con un alcohol para formar el éster. Con frecuencia se adiciona piridina u otras bases para neutralizar el HCl generado. De otra manera, los alcoholes (especialmente los alcoholes terciarios) se podrían deshidratar en condiciones muy ácidas.



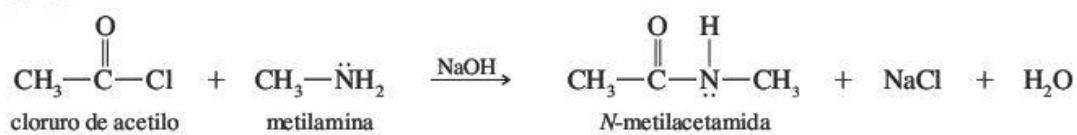
Ejemplo



El amoniaco y las aminas reaccionan con cloruros de ácido para formar amidas, también a través del mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. Un ácido carboxílico se convierte de manera eficiente a una amida formando el cloruro de ácido, el cual reacciona con una amina para formar una amida. Con frecuencia se adiciona una base como piridina o NaOH para evitar que el HCl protone la amina.



Ejemplo



PROBLEMA 20-23

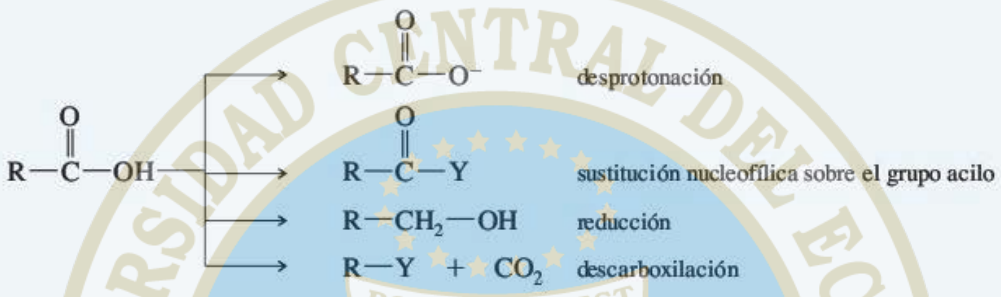
Proponga un mecanismo para las sustituciones nucleofílicas sobre el grupo acilo para formar benzoato de etilo y *N*-metilacetamida como se muestra en la página anterior.

PROBLEMA 20-24

Muestre cómo utilizaría un cloruro de ácido como intermediario para sintetizar
(a) *N*-fenilbenzamida (PhCONHPh) a partir de ácido benzoico y anilina.
(b) propionato de fenilo (CH_3CH_2COOPh) a partir de ácido propiónico y fenol.

RESUMEN Reacciones de ácidos carboxílicos

Tipos generales de reacciones



1. *Formación de sales* (sección 20-5)

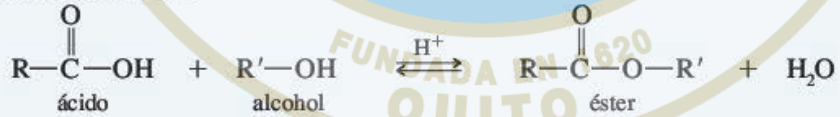


Ejemplo

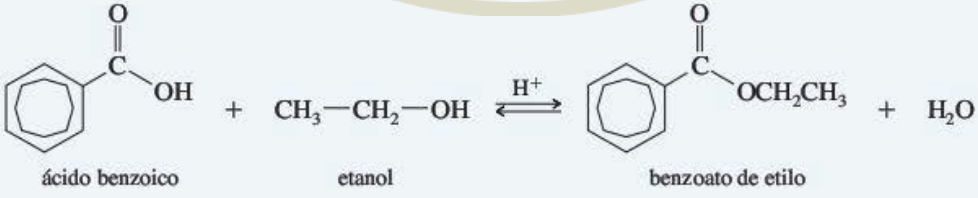


2. *Conversión a ésteres* (secciones 20-10, 20-11 y 20-15)

esterificación de Fischer:



Ejemplo

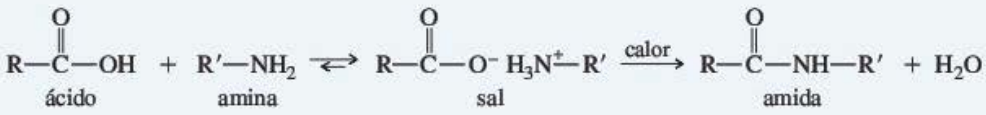


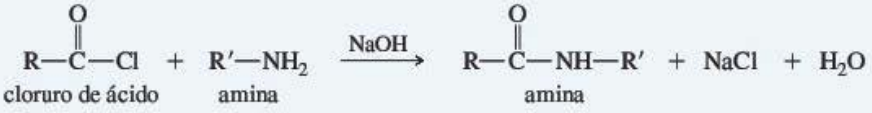




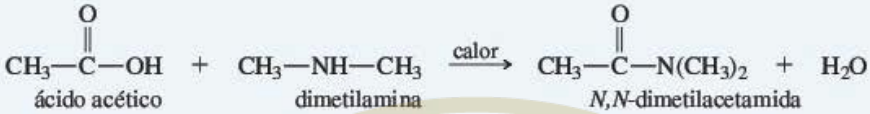
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

3. *Conversión a amidas* (secciones 20-12 y 20-15)





Ejemplo



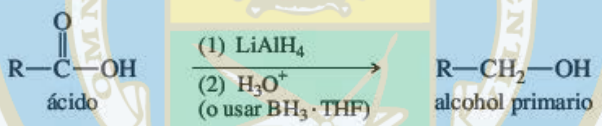
4. *Conversión a anhídridos* (sección 21-5)



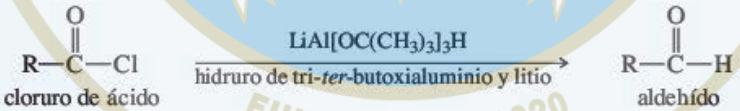
Ejemplo



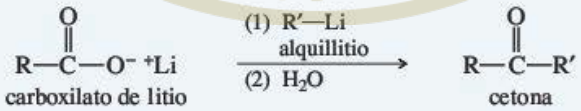
5. *Reducción a alcoholes primarios* (secciones 10-11 y 20-13)



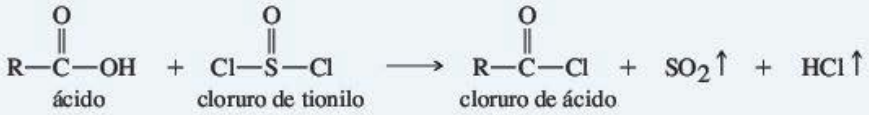
6. *Reducción a aldehídos* (secciones 18-11 y 20-13)



7. *Alquilación para formar cetonas* (secciones 18-9 y 20-14)



8. *Conversión a cloruros de ácido* (sección 20-15)

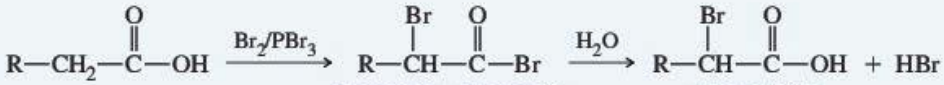


Ejemplo



(*Continúa*)

9. *Halogenación de cadenas laterales* (reacción de Hell-Volhard-Zelinsky; sección 22-4)



20 Glosario

ácido carboxílico Cualquier compuesto que contiene el *grupo carboxilo*, —COOH. (p. 937)
Un **ácido alifático** tiene un grupo alquilo enlazado al grupo carboxilo.
Un **ácido aromático** tiene un grupo arilo enlazado al grupo carboxilo.
Un **ácido dicarboxílico** (un diácido) tiene dos grupos carboxilo. (p. 939)

ácido graso Ácido carboxílico de cadena lineal larga. Algunos ácidos grasos están saturados y otros están insaturados. (pp. 937, 949)

ácidos ftálicos Ácidos bencenodicarboxílicos. El *ácido ftálico* es en sí mismo el isómero *orto*. El isómero *meta* es el *ácido isoftálico* y el isómero *para* es el *ácido tereftálico*. (p. 940)

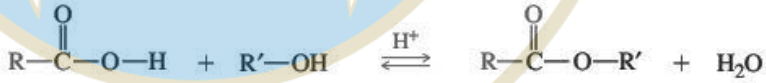
anhídrido (anhídrido de ácido) Compuesto de dos moléculas de ácido, con pérdida de agua. La adición de agua a un anhídrido regenera el ácido. Un *anhídrido* mixto proviene de dos ácidos distintos. (p. 959)



carboxilación Reacción en la que se forma un compuesto (por lo regular un ácido carboxílico) por medio de la adición de CO_2 a un intermediario. La adición de CO_2 a un reactivo de Grignard es un ejemplo de una carboxilación. (p. 956)

doruro de ácido (cloruro de acilo) Derivado de ácido activado en el que el grupo hidroxilo del ácido es reemplazado por un átomo de cloro. (p. 968)

esterificación de Fischer Reacción catalizada por ácido de un ácido carboxílico con un alcohol para formar un éster. (p. 960)

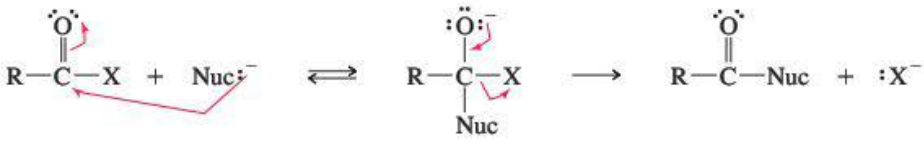


grupo carboxilo Grupo funcional —COOH de un ácido carboxílico. (p. 937)

ion carboxilato Anión que resulta de la desprotonación de un ácido carboxílico. (p. 937)

sal de un ácido carboxílico Compuesto iónico que contiene el anión desprotonado de un ácido carboxílico, llamado *ion carboxilato*: R—COO^-. Una sal de ácido se forma por medio de la reacción de un ácido con una base. (p. 946)

sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo Reacción en la que un nucleófilo sustituye un grupo saliente en un átomo de carbono del grupo carbonilo. La sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo por lo regular se lleva a cabo a través del siguiente mecanismo de adición-eliminación. (p. 958)



mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo.

tamices moleculares Cristales de zeolita deshidratados con tamaños de poro bien definidos para admitir moléculas más pequeñas que los poros. Con frecuencia se usan para adsorber agua de disolventes o reacciones. (p. 962)

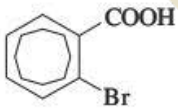
Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 20

1. Nombrar ácidos carboxílicos y dibujar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Mostrar cómo varía la acidez de los ácidos con su sustitución.
3. Contrastar las propiedades físicas de los ácidos carboxílicos y sus sales.
4. Interpretar los espectros IR, UV, de RMN y de masas de los ácidos carboxílicos, y utilizar la información espectral para determinar las estructuras.
5. Mostrar cómo sintetizar ácidos carboxílicos a partir de la oxidación de alcoholes y aldehídos, la carboxilación de reactivos de Grignard, la hidrólisis de nitrilos y la oxidación de alquilbencenos.
6. Mostrar cómo se convierten los ácidos a ésteres y amidas utilizando cloruros de ácido como intermediarios. Proponer un mecanismo para estas sustituciones nucleofílicas sobre el grupo acilo.
7. Dar el mecanismo de la esterificación de Fischer y mostrar cómo el equilibrio puede conducir hacia los productos o hacia los reactivos.
8. Predecir los productos de las reacciones de ácidos carboxílicos con los siguientes reactivos y proporcionar mecanismos donde sea apropiado:
   (a) diazometano (b) aminas, seguido por calentamiento
   (c) hidruro de litio aluminio (d) reactivos de alquillitio en exceso

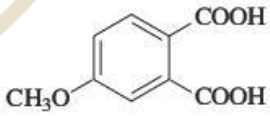
Problemas de estudio

20-25 Defina cada término y dé un ejemplo.
(a) ácido carboxílico (b) ion carboxilato (c) carboxilación de un reactivo de Grignard
(d) amida (e) éster (f) esterificación de Fischer
(g) ácido graso (h) sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo (i) ácido dicarboxílico
(j) sal de un ácido carboxílico (k) cloruro de ácido (l) grupo carboxilo

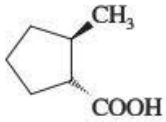
20-26 Proporcione los nombres de la IUPAC y los nombres comunes para los siguientes compuestos.
(a) $PhCH_2CH_2COOH$ (b) $PhCO_2K$ (c) $(CH_3)_2CHCHBrCOOH$
(d) $HOOCCH_2CH(CH_3)CO_2H$ (e) $(CH_3)_2CHCH_2COONa$ (f) $CH_3CH(NH_2)CH_2COOH$

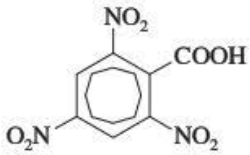
(g) 

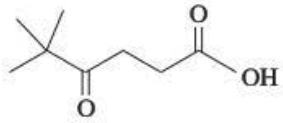
(h) 

(i) 

20-27 Proporcione los nombres de la IUPAC de los siguientes compuestos.
(a) $CH_3CH_2C{\equiv}CCOOH$ (b) $CH_3CH(CH_3)CHBrCOOH$ (c) $(CH_3)_2C{=}CHCOOH$

(d) 

(e) 

(f) 

20-28 Dibuje las estructuras de los siguientes compuestos.
(a) ácido etanoico (b) ácido tereftálico (c) formiato de magnesio
(d) ácido malónico (e) ácido dicloroacético (f) ácido salicílico
(g) undecanoato de zinc (polvo para el pie de atleta) (h) benzoato de sodio (conservador de alimentos)
(i) fluoroacetato de sodio (compuesto 1080, un veneno para coyotes controversial)

20-29 Clasifique cada grupo de compuestos en orden creciente de basicidad.
(a) CH_3COO^-, $ClCH_2COO^-$ y PhO^- (b) acetiluro de sodio, amiduro de sodio y acetato de sodio
(c) benzoato de sodio, etóxido de sodio y fenóxido de sodio (d) piridina, etóxido de sodio y acetato de sodio

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

20-30 Prediga los productos (si los hay) de las siguientes reacciones ácido-base.

(a) ácido acético + amoniaco
(b) ácido ftálico + NaOH en exceso
(c) ácido *p*-toluico + trifluoroacetato de potasio
(d) ácido α-bromopropiónico + propionato de sodio
(e) ácido benzoico + fenóxido de sodio

20-31 Clasifique los siguientes isómeros en orden creciente del punto de ebullición y explique las razones para el orden de su clasificación.

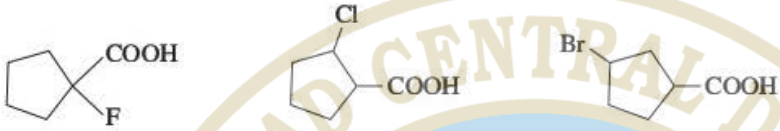
viniloxietanol


acetato de etilo


ácido butírico

20-32 Clasifique cada grupo de compuestos en orden creciente de acidez.

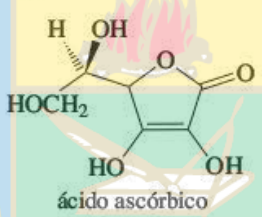
(a) fenol, etanol, ácido acético
(b) ácido *p*-toluensulfónico, ácido acético, ácido cloroacético
(c) ácido benzoico, ácido *o*-nitrobenzoico, ácido *m*-nitrobenzoico
(d) ácido butírico, ácido α-bromobutírico, ácido β-bromobutírico
(e)



20-33 ¿Cuáles de los siguientes valores de pK_a le indica las habilidades de atractores de densidad electrónica de los grupos nitro, ciano, cloro e hidroxilo?



20-34 Dada la estructura del ácido ascórbico (vitamina C):


ácido ascórbico

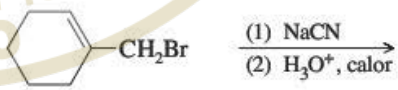
(a) ¿El ácido ascórbico es un ácido carboxílico?
(b) Compare la intensidad ácida del ácido ascórbico ($pK_a = 4.71$) con la del ácido acético.
(c) Prediga cuál protón en el ácido ascórbico es el más ácido.
(d) Dibuje la forma del ácido ascórbico que está presente en el cuerpo (disolución acuosa, pH = 7.4).

20-35 Prediga los productos, si los hay, de las siguientes reacciones.

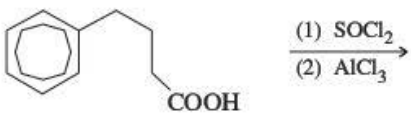
(a)



(b)

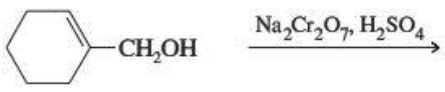


(c)

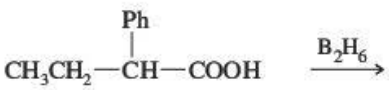


(d) oct-4-ino $\xrightarrow[\text{(tibio, conc.)}]{KMnO_4,\ H_2O}$

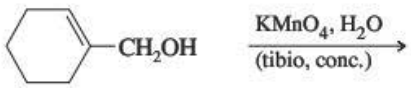
(e)



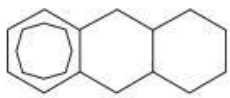
(f)

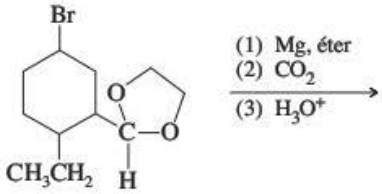


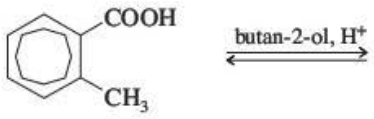
(g)

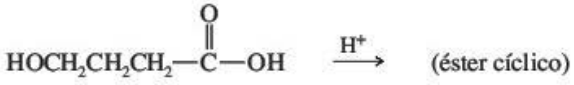


(h)



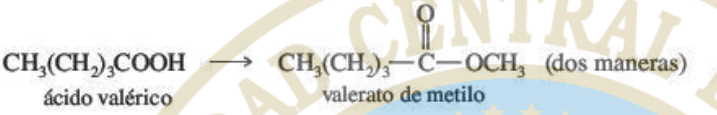
(i) 

(j) 

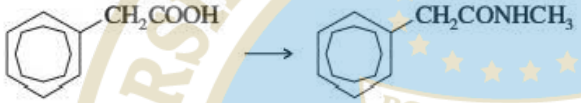
(k) 

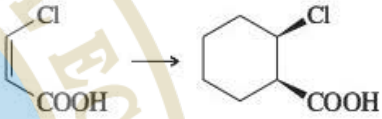
(éster cíclico)

20-36 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis de manera eficiente (puede utilizar cualquier reactivo necesario).
(a) *trans*-1-bromobut-2-eno → ácido *trans*-pent-3-enoico (dos maneras)
(b) hex-3-eno → ácido propanoico
(c) but-2-enal → ácido but-2-enoico
(d) ácido hexanoico → hexanal

(e) 

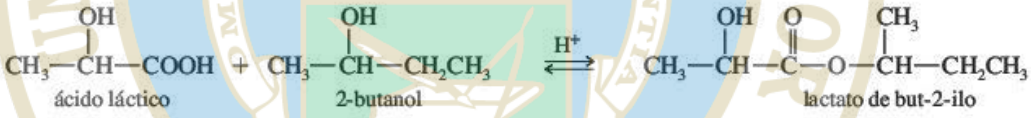
(f) 

(g) 

(h) 

20-37 Muestre cómo realizaría las extracciones con un embudo de separación para separar una mezcla de los siguientes compuestos: ácido benzoico, fenol, alcohol bencílico y anilina.

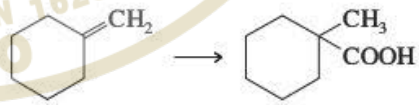
20-38 Cuando el ácido (*S*)-láctico es esterificado por el butan-2-ol racémico, el producto es el lactato de but-2-ilo, con la siguiente estructura;

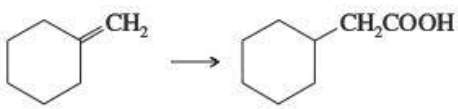


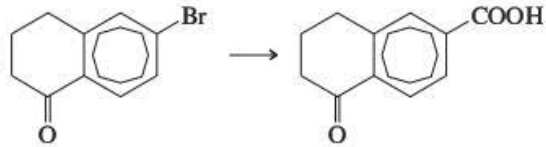
(a) Dibuje las estructuras tridimensionales de los dos estereoisómeros formados, especificando la configuración en cada átomo de carbono asimétrico. (El uso de modelos puede resultarle útil).
(b) Determine la relación entre los dos estereoisómeros que ha dibujado.

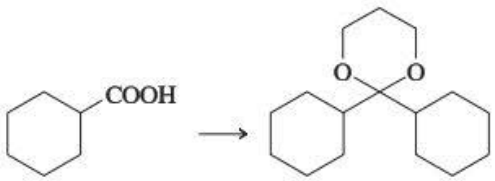
20-39 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis multipasos. Puede usar cualquier reactivo y disolvente adicionales necesarios.

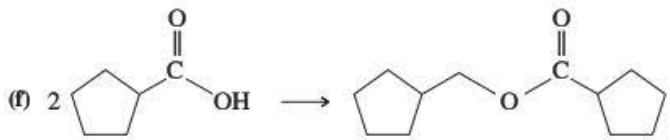
(a) $PhCH_2CH_2OH \longrightarrow PhCH_2CH_2COOH$

(b) 

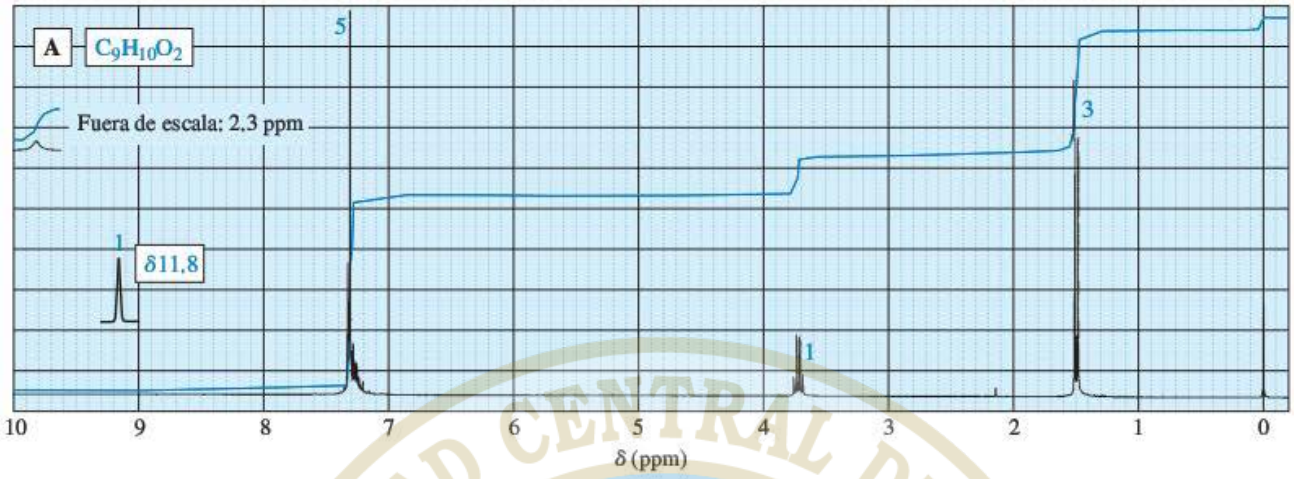
(c) 

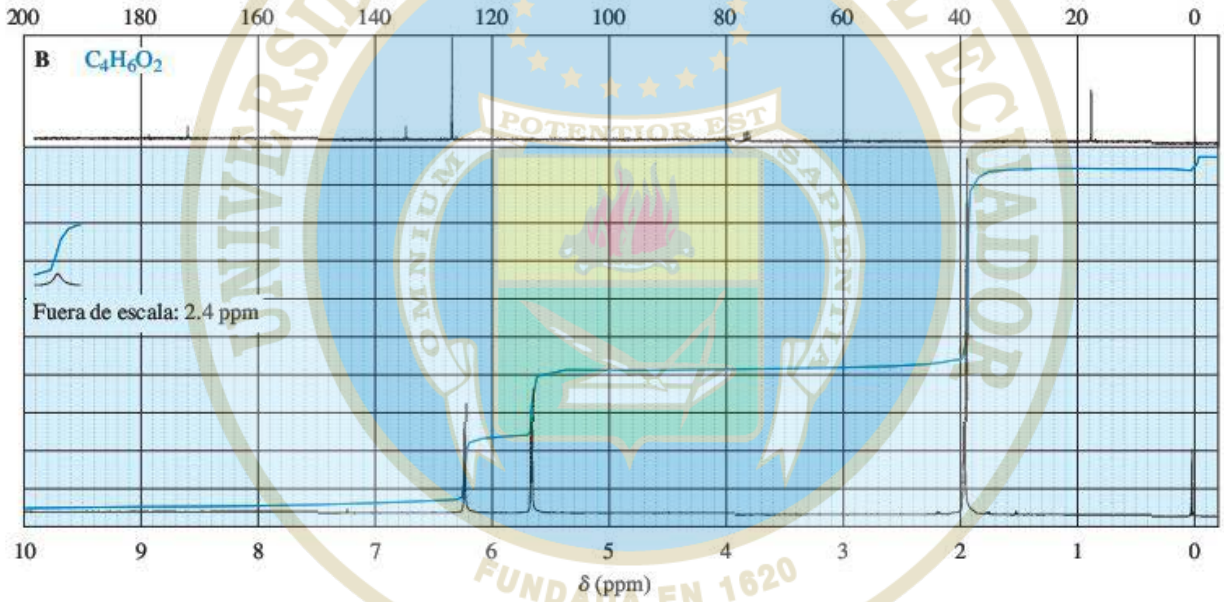
(d) 

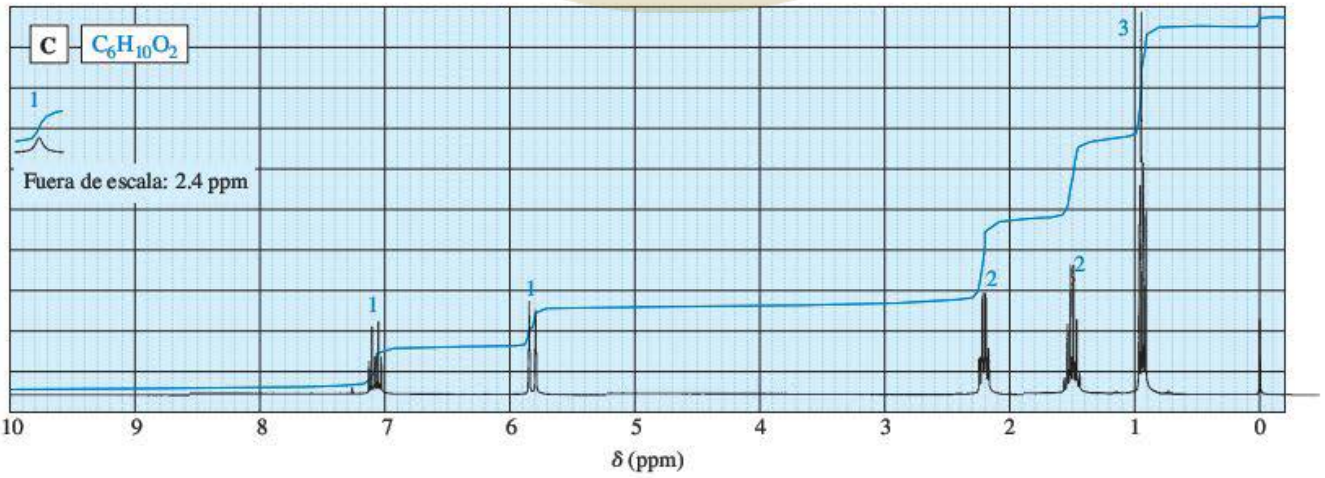
(e) 

(f) 

20-40 Los siguientes espectros de RMN corresponden a los compuestos de fórmulas **(A)** $C_9H_{10}O_2$, **(B)** $C_4H_6O_2$ y **(C)** $C_6H_{10}O_2$, respectivamente. Proponga estructuras y muestre cómo son consistentes con las absorciones observadas.







UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

20-41 En la presencia de trazas de ácido, el ácido δ-hidroxivalérico forma un éster cíclico (lactona).

$$HO{-}CH_2CH_2CH_2CH_2{-}COOH$$

ácido δ-hidroxivalérico

(a) Proporcione la estructura de la lactona, llamada δ-valerolactona.
(b) Proponga un mecanismo para la formación de la δ-valerolactona.

20-42 Hemos explicado que un cloruro de ácido reacciona con un alcohol para formar un éster.



Un cloruro de ácido también reacciona con otra molécula de ácido carboxílico. El producto es un anhídrido de ácido.



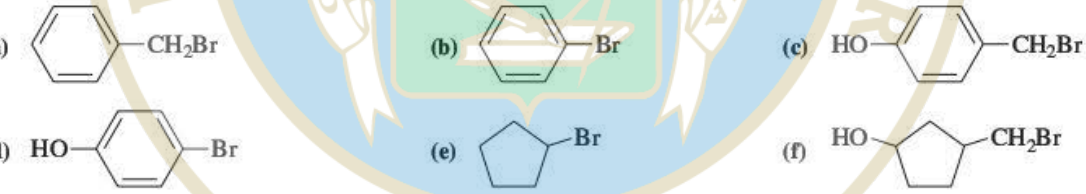
anhídrido de ácido

Proponga un mecanismo para la reacción de cloruro de benzoilo (PhCOCl) con ácido acético y muestra la estructura del anhídrido resultante.

20-43 Prediga los productos y proponga mecanismos para las siguientes reacciones.



20-44 En las secciones 20-8B y 20-8C se explican dos de los métodos para convertir haluros de alquilo a ácidos carboxílicos. Uno es la formación de un reactivo de Grignard seguida por la adición de dióxido de carbono y después ácido diluido. El otro es la sustitución por ion cianuro, seguida por la hidrólisis del nitrilo resultante. Para cada una de las siguientes conversiones, decida si funcionaría alguno o ambos de estos métodos y explique por qué. Muestre las reacciones que utilizaría.



20-45 (Historia verdadera) El encargado de un almacén de química orgánica preparó sustancias desconocidas para un experimento de "cetonas y aldehídos" colocando dos gotas del líquido desconocido en tubos de ensayo y almacenándolos por varios días hasta que se necesitaron. Una de las sustancias desconocidas fue mal identificada por todos los estudiantes. Esta sustancia desconocida fue tomada de una botella marcada como "Heptaldehído". El encargado del almacén tomó un espectro IR del líquido en la botella y encontró un estiramiento pronunciado del grupo carbonilo aproximadamente de 1720 cm^{-1} y picos pronunciados pequeños de 2710 y 2810 cm^{-1}.

Los estudiantes se quejaron de que sus espectros no mostraban picos en 2710 o 2810 cm^{-1}, sino una amplia absorción centrada por encima de la región de 3000 cm^{-1} y un pico de grupo carbonilo alrededor de 1715 cm^{-1}. También sostuvieron que sus muestras eran solubles en hidróxido de sodio acuoso diluido.



espectro del encargado del almacén — espectro de los estudiantes

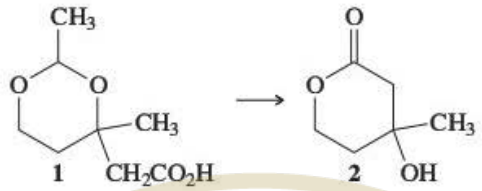
(a) Identifique el compuesto en la botella del encargado del almacén y el compuesto en los tubos de ensayo de los estudiantes.
(b) Explique la discrepancia entre el espectro del encargado del almacén y los resultados de los estudiantes.
(c) Sugiera cómo puede prevenirse este malentendido en el futuro.

20-46 **(a)** El peróxido de hidrógeno (HOOH) tiene un pK_a de 11.6, lo que lo hace aproximadamente 10,000 veces un ácido más fuerte que el agua (pK_a = 15.7). Explique por qué el H_2O_2 es un ácido más fuerte que el H_2O.

(b) En contraste al inciso (a), el ácido peroxiacético (pK_a = 8.2) es un ácido mucho *más débil* que el ácido acético (pK_a = 4.74). Explique por qué el ácido peroxiacético es un ácido más débil que el ácido acético.

(c) El ácido peroxiacético (pe = 105 °C) tiene un punto de ebullición más bajo que el ácido acético (pe = 118 °C), aun cuando el ácido peroxiacético tiene una masa molecular mayor. Explique por qué el ácido peroxiacético es más volátil que el ácido acético.

***20-47** Un estudiante sintetizó el compuesto **1** (a continuación). Para purificar el compuesto, lo extrajo con una base acuosa y después acidificó la disolución para protonar el ácido para que pudiera extraerlo de vuelta con el éter. Cuando evaporó el éter, encontró que su producto se había convertido por completo al compuesto **2**.



(a) ¿Cuál es el grupo funcional que forma el anillo en el compuesto **1**? ¿En el compuesto **2**?

(b) ¿Cuántos átomos de carbono hay en el compuesto **1** y en el compuesto **2**? ¿A dónde fueron los demás átomos de carbono?

(c) ¿Cuándo se llevo a cabo la reacción: cuando el estudiante adicionó la base o cuando adicionó el ácido?

(d) Proponga un mecanismo para la conversión del compuesto **1** al compuesto **2**.

***20-48** La acidez relativa de los ácidos carboxílicos (y, por deducción, las estabilidades de sus iones carboxilato) se han utilizado para comparar las propiedades donadoras y atractoras de densidad electrónica de los sustituyentes. Estos estudios son muy valiosos para distinguir entre los efectos inductivos y de resonancia sobre las estabilidades de los compuestos e iones. Algunos ejemplos:

(a) El pK_a del ácido fenilacético es de 4.31, lo que muestra que el ácido fenilacético es un ácido más fuerte que el ácido acético. ¿El grupo fenilo es donador o atractor de densidad electrónica en la ionización del ácido fenilacético?

(b) El grupo fenilo es un director *orto* y *para* moderado en la sustitución electrofílica aromática. ¿El grupo fenilo es donador o atractor de densidad electrónica en la sustitución electrofílica aromática? ¿Cómo puede resolver la contradicción aparente?

(c) El ácido 4-metoxibenzoico es un ácido más débil que el ácido benzoico, pero el ácido metoxiacético es un ácido más fuerte que el ácido acético. Explique esta contradicción aparente.

(d) Los grupos metilo por lo regular son donadores de densidad electrónica y el ácido propanoico es un ácido más débil que el ácido acético. Sin embargo, el ácido 2,6-dimetilbenzoico es un ácido *más fuerte* que el ácido benzoico, pero el 2,6-dimetilfenol es un ácido más débil que el fenol. Explique estos resultados experimentales confusos.

***20-49** El fármaco antidepresivo *tranilcipromina* es una amina primaria con el grupo amino en un anillo de ciclopropano. Muestre cómo convertiría el ácido *trans*-cinámico a la tranilcipromina. (*Pista*: el grupo ciclopropilo es un sustrato S_N2 pobre, como un grupo terciario. Considere las reacciones que pueden preparar aminas primarias con grupos alquilo terciarios).



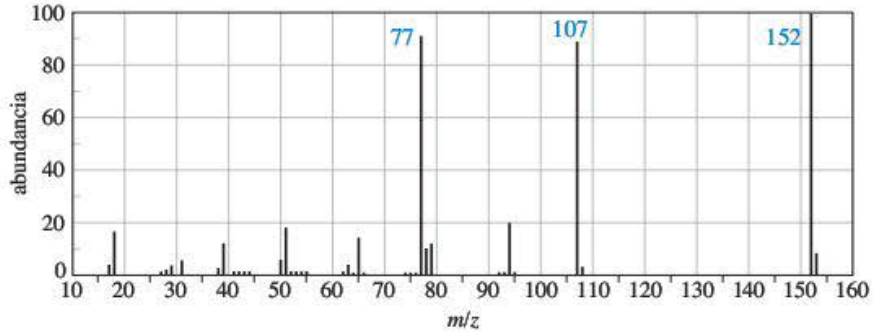
ácido *trans*-cinámico tranilcipromina

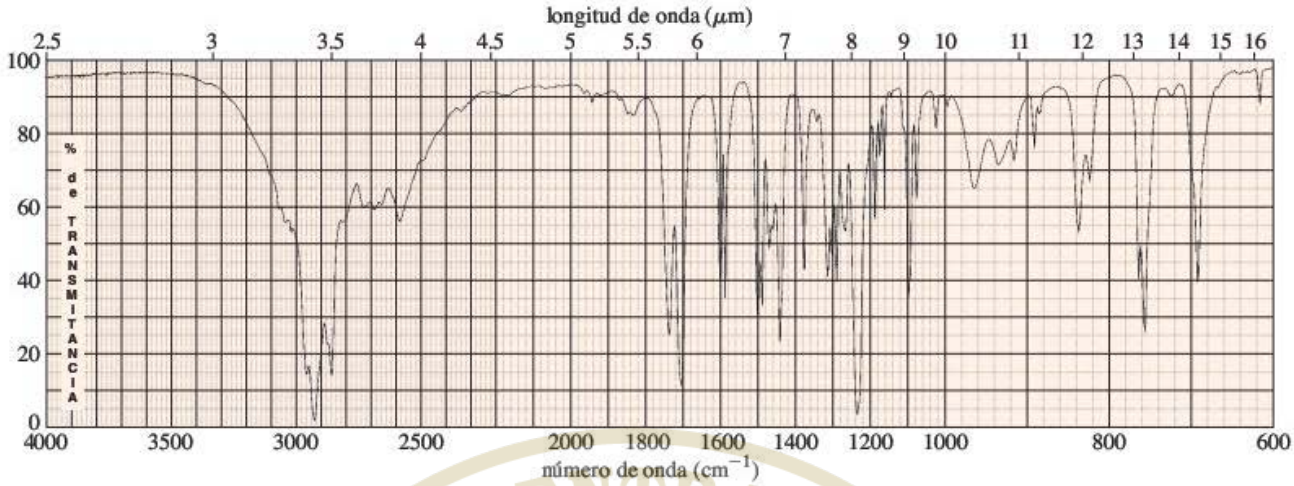
***20-50** Se proporcionan los espectros IR, de RMN y de masas para un compuesto orgánico.

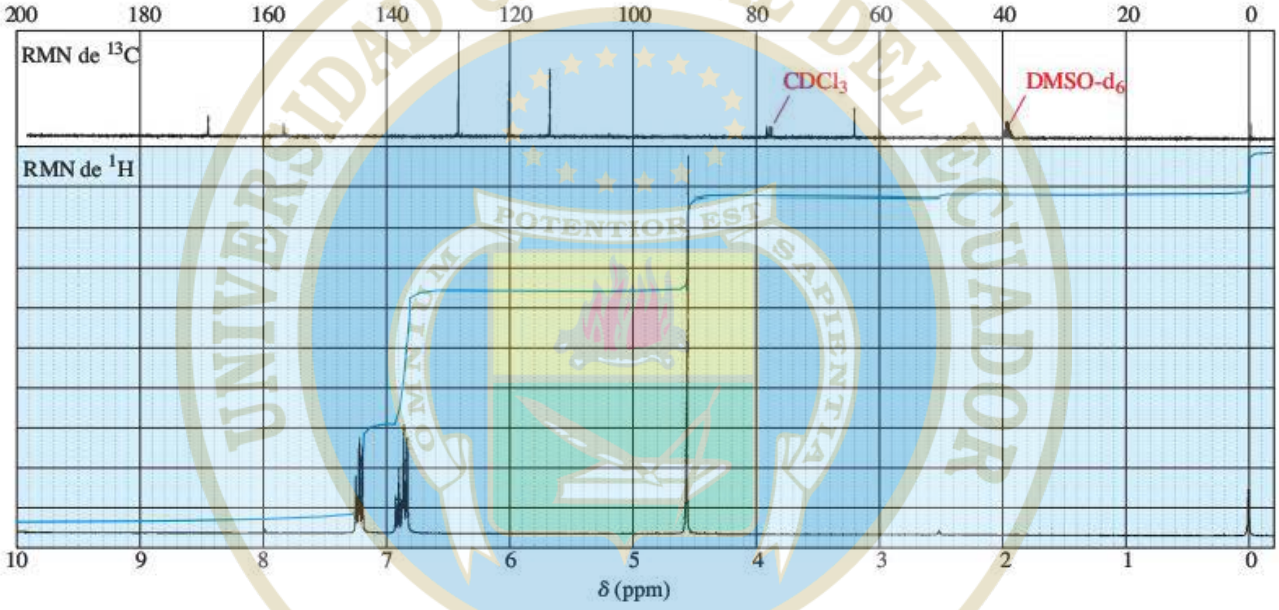
(a) Considere cada espectro de manera individual e indique cuáles características de la molécula son aparentes a partir del espectro.

(b) Proponga una estructura para el compuesto y muestre cómo esta estructura concuerda con la información espectral.

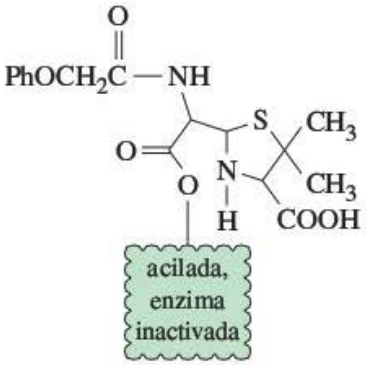
***(c)** Explique por qué falta una señal importante del espectro de RMN de protón.







UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO



CAPÍTULO

21

DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

21-1 Introducción

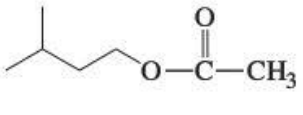
Los derivados de ácidos carboxílicos son compuestos con grupos funcionales que pueden convertirse en ácidos carboxílicos por medio de una hidrólisis ácida o básica sencilla. Los derivados de ácido más importantes son los ésteres, amidas y nitrilos. Los haluros de ácido y los anhídridos también se incluyen en este grupo, aunque pensamos que son formas activadas de los ácidos precursores en lugar de compuestos completamente diferentes.

haluro de ácido	anhídrido	éster	amida	nitrilo
Estructura condensada: RCOX	$(RCO)_2O$	RCO_2R'	$RCONH_2$	RCN

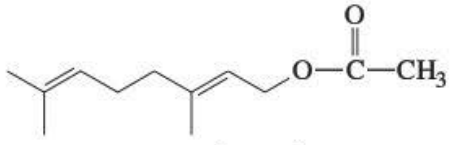
Muchos avances en la química orgánica implican la preparación y el uso de los derivados de ácidos carboxílicos. Las proteínas están unidas por medio de grupos funcionales amida, y los químicos han creado amidas sintéticas que emulan las propiedades ideales de las proteínas. Por ejemplo, el nailon en las cuerdas de los alpinistas es una poliamida sintética que emula la proteína de las telas de araña. Los antibióticos penicilina y cefalosporina son amidas que amplían las propiedades antimicrobianas de los antibióticos de procedencia natural.

Como las amidas, los ésteres son comunes en la naturaleza y en la industria química. Las grasas animales y los aceites vegetales son mezclas de ésteres, como también lo son la cera de las abejas y el esperma de ballena. Las plantas con frecuencia sintetizan ésteres que dan los sabores y olores a sus frutas y flores. Además de la preparación de ésteres sintéticos para saborizantes, aromas y lubricantes, los químicos han preparado poliésteres sintéticos como la fibra del poliéster Dacrón usada en prendas de vestir y películas del poliéster Mylar para las cintas magnéticas de grabación.

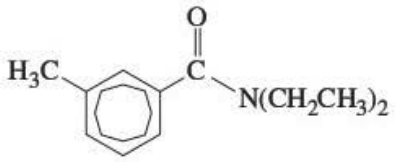
Aquí se muestran algunos ejemplos de ésteres y amidas naturales. El acetato de isoamilo da a los plátanos maduros su olor característico y el acetato de geranilo se encuentra en el aceite de rosas, geranios y muchas otras flores. La *N*,*N*-dietil-*meta*-toluamida (DEET®) es uno de los mejores repelentes de insectos conocido, y la penicilina G es uno de los antibióticos que revolucionó la medicina moderna.



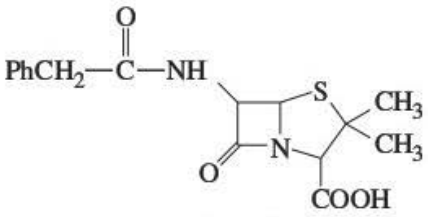
acetato de isoamilo
(aceite de plátano)



acetato de geranilo
(aceite de geranio)



N,*N*-dietil-*meta*-toluamida

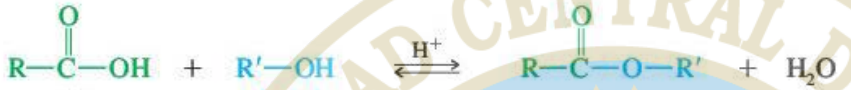


penicilina G

21-2 Estructura y nomenclatura de los derivados de ácido

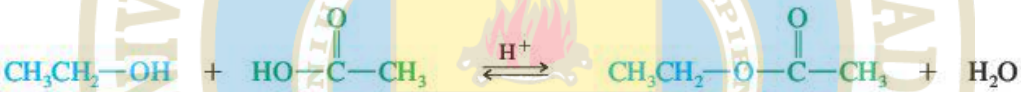
21-2A Ésteres de ácidos carboxílicos

Los **ésteres** son derivados de ácidos carboxílicos en los cuales el grupo hidroxilo (—OH) se sustituye por un grupo alcoxilo (—OR). Un éster es la combinación de un ácido carboxílico y un alcohol, con pérdida de una molécula de agua. Hemos visto que los ésteres se forman por la esterificación de Fischer de un ácido con un alcohol (sección 20-10).

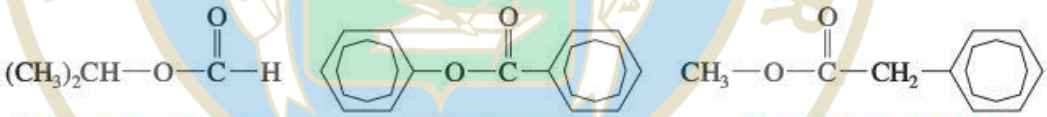


ácido + alcohol ⇌ éster + H_2O

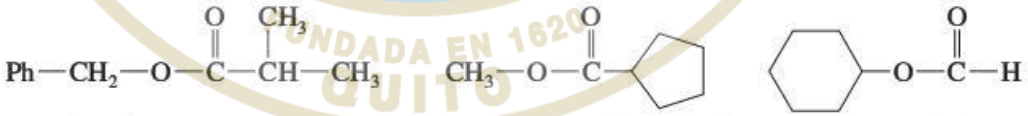
Los nombres de los ésteres consisten de dos palabras que reflejan su estructura compuesta. La primera palabra proviene del grupo *carboxilato* del ácido carboxílico y la segunda se deriva del grupo *alquilo* del alcohol. El nombre IUPAC se deriva de los nombres IUPAC del grupo alquilo y el carboxilato, y el nombre común se deriva de los nombres comunes de cada uno. Los ejemplos siguientes muestran los nombres IUPAC y los nombres comunes de algunos ésteres:



nombre IUPAC: etanol — ácido etanoico — etanoato de etilo
nombre común: alcohol etílico — ácido acético — acetato de etilo

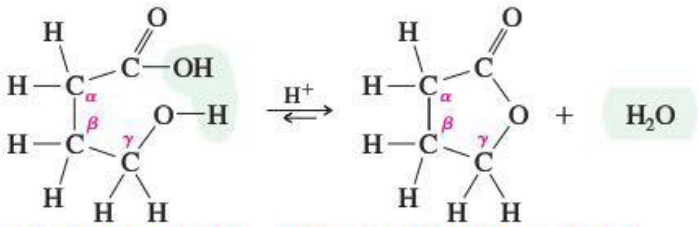


nombre IUPAC: metanoato de 1-metiletilo — benzoato de fenilo — 2-feniletanoato de metilo
nombre común: formiato de isopropilo — benzoato de fenilo — fenilacetato de metilo



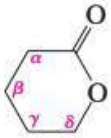
nombre IUPAC: 2-metilpropanoato de bencilo — ciclopentanocarboxilato de metilo — metanoato de ciclohexilo
nombre común: isobutirato de bencilo — ciclopentanocarboxilato de metilo — formiato de ciclohexilo

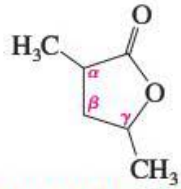
Lactonas Los ésteres cíclicos se llaman **lactonas**. Una lactona se forma de un hidroxiácido de cadena abierta en el cual el grupo hidroxilo ha reaccionado con el grupo ácido para formar un éster.



nombre IUPAC: ácido 4-hidroxibutanoico — lactona del ácido 4-hidroxibutanoico
nombre común: ácido γ-hidroxibutírico — γ-butirolactona

Los nombres IUPAC de las lactonas se derivan adicionando el término *lactona* al inicio del nombre del ácido precursor. Los nombres comunes de las lactonas, usados con más frecuencia que los nombres IUPAC, se forman cambiando la terminación *-ico* del hidroxiácido a *-olactona*. Una letra griega designa al átomo de carbono que tiene el grupo hidroxilo para cerrar el anillo. Los sustituyentes se nombran de igual manera que en el ácido precursor.

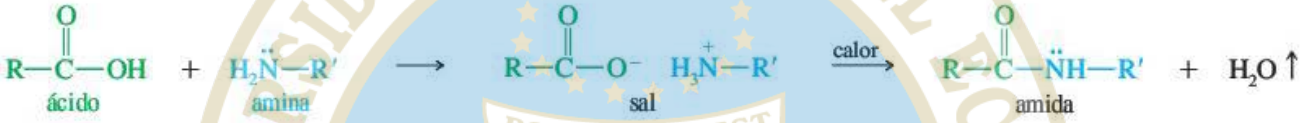




nombre IUPAC: lactona del ácido 5-hidroxipentanoico — lactona del ácido 4-hidroxi-2-metilpentanoico
nombre común: δ-valerolactona — α-metil-γ-valerolactona

21-2B Amidas

Una **amida** es un compuesto de un ácido carboxílico y amoniaco o una amina. Un ácido reacciona con una amina para formar una sal, el carboxilato de amonio. Cuando esta sal se calienta arriba de 100 °C, el agua se libera y resulta una amida.

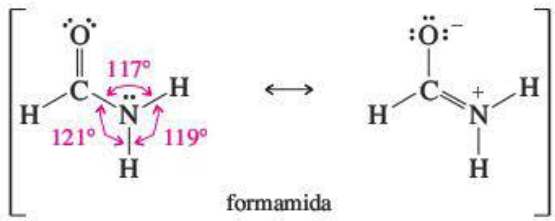


La estructura de una amida sencilla muestra un par de electrones no enlazados en el átomo de nitrógeno. Sin embargo, a diferencia de las aminas, las amidas sólo son poco básicas y consideramos al grupo funcional amida como neutro. Se requiere un ácido fuerte concentrado para protonar una amida, y la protonación ocurre en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo en lugar del átomo de nitrógeno. Esta carencia de basicidad puede explicarse representando a la amida como un híbrido de resonancia de la estructura convencional y una estructura con un enlace doble entre el carbono y el nitrógeno.



muy poco básica — protonación en el oxígeno

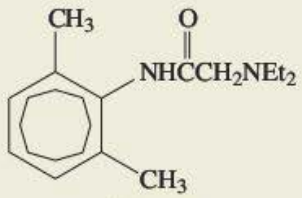
Esta representación de la resonancia predice correctamente al átomo de nitrógeno de la amida plano que tiene hibridación sp^2 para permitir el enlace pi con el átomo de carbono del grupo carbonilo. Por ejemplo, la formamida tiene una estructura plana como la de un alqueno. El enlace C—N tiene carácter de enlace doble parcial, con una barrera rotacional de 75 kJ/mol (18 kcal/mol).



formamida

A una amida de la forma R—CO—NH_2 se llama **amida primaria** debido a que sólo tiene un átomo de carbono enlazado al átomo de nitrógeno de ésta. A una amida con un grupo alquilo en el átomo de nitrógeno (R—CO—NHR′) se le llama **amida secundaria** o **amida *N*-sustituida**. A las amidas con dos grupos alquilo en el átomo de nitrógeno de la amida (R—CO—NR'_2) se les llama **amidas terciarias** o **amidas *N,N*-disustituidas**.

Muchos anestésicos locales son amidas. La lidocaína, el prototipo para este grupo de fármacos, es el de mayor uso.



lidocaína

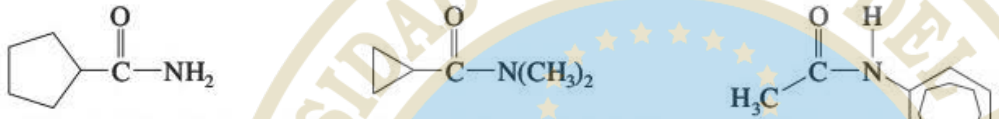


Para nombrar una amida primaria, primero se nombra el ácido correspondiente. Eliminando el sufijo *-ico* u *-oico* del *ácido*, y adicionando el sufijo *-amida*. Para las amidas secundarias y terciarias, se nombran los grupos alquilo en el nitrógeno como sustituyentes y se específica su posición con el prefijo *N-*.



nombre IUPAC: *N*-etiletanamida — *N*,*N*-dimetilmetanamida — *N*-etil-*N*,2-dimetilpropanamida
nombre común: *N*-etilacetamida — *N*,*N*-dimetilformamida — *N*-etil-*N*-metilisobutiramida

Para los ácidos que se nombran como ácidos alcanocarboxílicos, las amidas se nombran usando el sufijo *-carboxamida*. Algunas amidas, como la acetanilida, tienen nombres históricos que todavía se usan de manera regular.

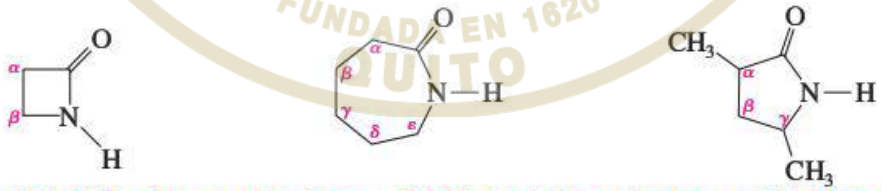


ciclopentanocarboxamida — *N*,*N*-dimetilciclopropanocarboxamida — acetanilida

Lactamas Las amidas cíclicas se llaman **lactamas**. Las lactamas se forman a partir de aminoácidos, donde el grupo amino y el grupo carboxilo se unen para formar una amida cíclica. Las lactamas se nombran como las lactonas, adicionando el término *lactama* al inicio del nombre IUPAC del ácido precursor. Los nombres comunes de las lactamas se forman quitando la palabra ácido y cambiando la terminación *-ico* del aminoácido a *-olactama*.



nombre IUPAC: ácido 4-aminobutanoico — lactama del ácido 4-aminobutanoico
nombre común: ácido γ-aminobutírico — γ-butirolactama

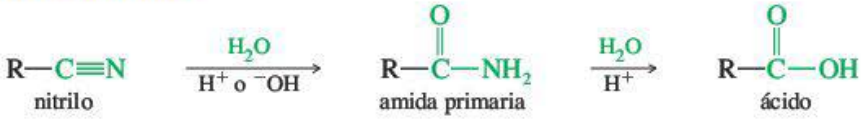


nombre IUPAC: lactama del ácido 3-aminopropanoico — lactama del ácido 6-aminohexanoico — lactama del ácido 4-amino-2-metilpentanoico
nombre común: β-propiolactama — ε-caprolactama — α-metil-γ-valerolactama

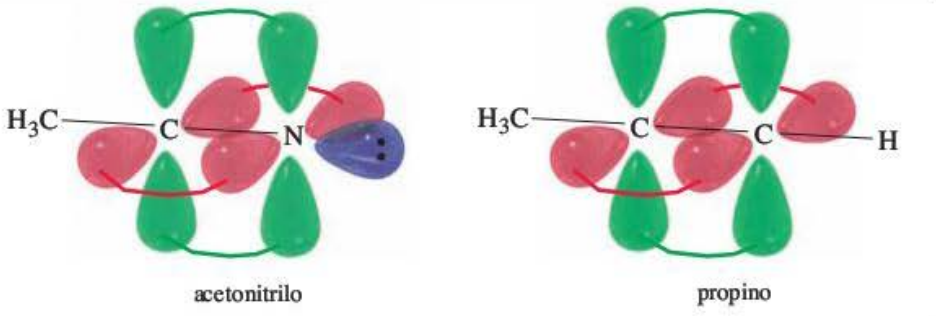
21-2C Nitrilos

Los **nitrilos** contienen el **grupo ciano**, —C≡N. Aunque los nitrilos carecen del grupo carbonilo de los ácidos carboxílicos, se clasifican como derivados de los ácidos debido a que se hidrolizan para formar ácidos carboxílicos y pueden sintetizarse por la deshidratación de amidas.

Hidrólisis a un ácido

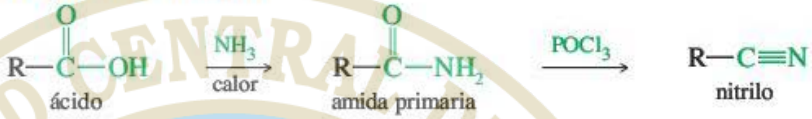


nitrilo — amida primaria — ácido



■ **FIGURA 21-1**
Comparación de las estructuras electrónicas del acetonitrilo y el propino (metilacetileno). En ambos compuestos, los átomos en los extremos del enlace triple tienen hibridación *sp*, y los ángulos de enlace son de 180°. En lugar del átomo de hidrógeno acetilénico, el nitrilo tiene un par de electrones no enlazados en el orbital *sp* del nitrógeno.

Síntesis a partir de un ácido



El átomo de carbono y el átomo de nitrógeno del grupo ciano tienen hibridación *sp*, y el ángulo de enlace R—C≡N es de 180° (lineal). La estructura de un nitrilo es similar a la de un alquino terminal, excepto que el átomo de nitrógeno del nitrilo tiene un par de electrones no enlazados en lugar del hidrógeno acetilénico del alquino. En la figura 21-1 se comparan las estructuras del acetonitrilo y el propino.

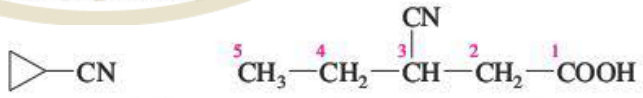
Aunque un nitrilo tiene un par de electrones no enlazados en el nitrógeno, no es muy básico. Un nitrilo común tiene un pK_b de alrededor de 24, que requiere una disolución concentrada de ácido mineral para protonar el nitrilo. Explicamos esta carencia de basicidad si observamos que el par de electrones no enlazados del nitrilo está en un orbital híbrido *sp*, con 50 por ciento de carácter *s*. Este orbital está cercano al núcleo y estos electrones están muy unidos y son poco reactivos.

Los nombres comunes de los nitrilos son derivados de los ácidos carboxílicos correspondientes. A partir del nombre común del ácido, se quita la palabra ácido y se reemplaza el sufijo *-ico* con el sufijo *-onitrilo*. El nombre IUPAC se forma a partir del nombre del alcano, adicionando el sufijo *-nitrilo*.



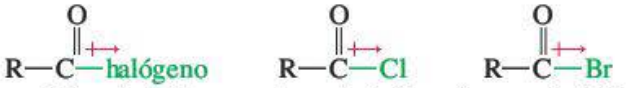
nombre IUPAC:	etanonitrilo	3-bromobutanonitrilo	5-metoxihexanonitrilo
nombre común:	acetonitrilo	β-bromobutironitrilo	δ-metoxicapronitrilo

Para los ácidos que se nombran como los ácidos alcanocarboxílicos, los nitrilos correspondientes se nombran usando el sufijo *-carbonitrilo*. El grupo —C≡N también puede nombrarse como un sustituyente, el *grupo ciano*.

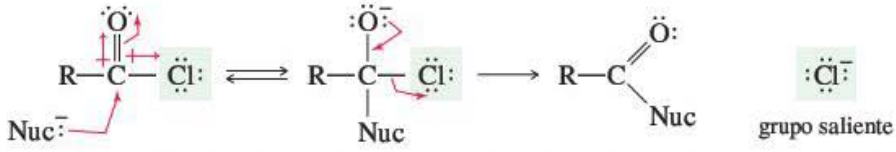


21-2D Haluros de ácido

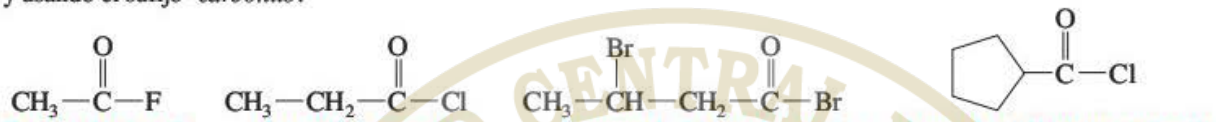
Los **Acid halides**, también llamados **haluros de acilo**, son derivados activados usados para la síntesis de otros compuestos acilo como los ésteres, amidas y acilbencenos (en la acilación de Friedel-Crafts). Los haluros de acilo más comunes son los cloruros de ácido (cloruros de acilo), y los usaremos como ejemplos.



El átomo de halógeno de un haluro de acilo atrae de manera inductiva la densidad electrónica del carbono del grupo carbonilo, aumentando su naturaleza electrofílica y haciendo a los haluros de acilo muy reactivos hacia la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. El ion haluro actúa como un buen grupo saliente.



Un haluro de ácido se nombra quitando la palabra ácido y reemplazando el sufijo *-ico* del nombre del ácido (tanto en el nombre común o como en el nombre IUPAC) con *-ilo* y anteponiendo el nombre del haluro. Para los ácidos que se nombran como ácidos alcanocarboxílicos, los cloruros de ácido se nombran reemplazando la palabra ácido por el nombre del haluro y usando el sufijo *-carbonilo*.



fluoruro de etanoilo
fluoruro de acetilo

cloruro de propanoilo
cloruro de propionilo

bromuro de 3-bromobutanoilo
bromuro de β-bromobutirilo

cloruro de ciclopentanocarbonilo

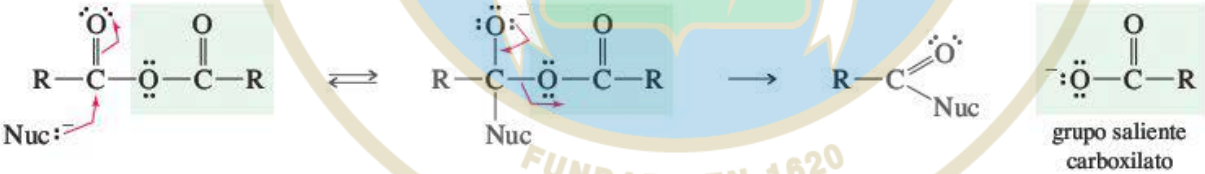
21-2E Anhídridos de ácido

La palabra **anhídrido** significa "sin agua". Un anhídrido de ácido contiene dos moléculas de un ácido, con pérdida de una molécula de agua. La adición de agua a un anhídrido regenera dos moléculas del ácido carboxílico.



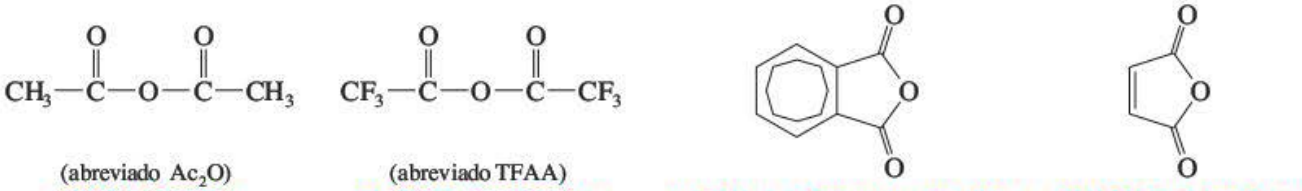
anhídrido
agua
dos moléculas de ácido

Como los haluros de ácido, los anhídridos son derivados activados de los ácidos carboxílicos, aunque los anhídridos no son tan reactivos como los haluros de ácido. En un cloruro de ácido, el átomo de cloro activa al grupo carbonilo y actúa como un grupo saliente. En un anhídrido, el grupo carboxilato realiza esta función.



La mitad de las unidades del ácido del anhídrido se pierden como grupos salientes. Si el ácido es costoso, no conviene usar el anhídrido como una forma activada para preparar un derivado. El cloruro de ácido es una alternativa más eficiente, usando cloruro como el grupo saliente. Los anhídridos se usan principalmente cuando el anhídrido necesario es económico y está disponible. El anhídrido acético, el anhídrido ftálico, el anhídrido succínico y el anhídrido maleico son algunos de los que usamos con más frecuencia. Los diácidos por lo común forman anhídridos cíclicos, en especial si resulta un anillo de cinco o seis miembros.

La nomenclatura de los anhídridos es muy sencilla: la palabra *ácido* se cambia a *anhídrido* tanto en el nombre común como en el nombre IUPAC (raramente usado). Los ejemplos siguientes muestran los nombres de algunos anhídridos comunes:



(abreviado Ac_2O)
anhídrido etanoico
anhídrido acético

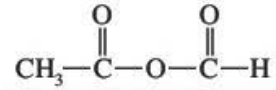
(abreviado TFAA)
anhídrido trifluoroetanoico
anhídrido trifluoroacético

anhídrido 1,2-bencenodicarboxílico
anhídrido ftálico

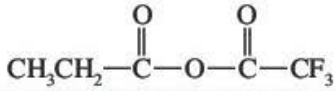
anhídrido but-2-enodioico
anhídrido maleico

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SCIENTIA MINIM FUNDADA EN 1620

Los anhídridos formados de dos ácidos diferentes se llaman **anhídridos mixtos** y se nombran usando los nombres de los ácidos correspondientes.



nombre IUPAC: anhídrido etanoico metanoico
nombre común: anhídrido acético fórmico



anhídrido trifluoroetanoico propanoico
anhídrido trifluoroacético propiónico

21-2F Nomenclatura de los compuestos multifuncionales

Con todos los grupos funcionales diferentes que hemos estudiado, no siempre es evidente cuál grupo funcional de un compuesto multifuncional es el "principal" y cuáles grupos deben nombrarse como sustituyentes. En la elección del grupo principal para la raíz del nombre, usamos las prioridades siguientes:

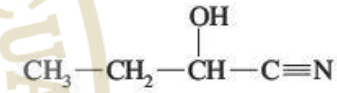
ácido > éster > amida > nitrilo > aldehído > cetona > alcohol > amina > alqueno > alquino

La tabla 21-1 resume estas prioridades, junto con los sufijos usados para los grupos principales y los prefijos usados para los sustituyentes. Los siguientes ejemplos ilustran estas prioridades en la nomenclatura de los compuestos multifuncionales:



o-cianobenzoato de etilo

2-formilciclohexanocarboxamida



2-hidroxibutanonitrilo

TABLA 21-1

Resumen de la nomenclatura de los grupos funcionales

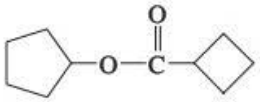
Grupo funcional	Nombre como grupo principal	Nombre como sustituyente
Grupos principales en orden de prioridad decreciente:		
ácido carboxílico	ácido -oico	carboxi
ésteres	-oato	alcoxicarbonil
amidas	-amida	amido
nitrilos	-nitrilo	ciano
aldehídos	-al	formil
cetonas	-ona	oxo
alcoholes	-ol	hidroxi
aminas	-amina	amino
alquenos	-eno	alquenil
alquinos	-ino	alquinil
alcanos	-ano	alquilo
éteres		alcoxi
haluros		halo

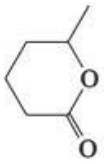
PROBLEMA 21-1

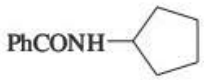
Nombre los siguientes derivados de ácidos carboxílicos, proporcionando un nombre común y un nombre IUPAC cuando sea posible.

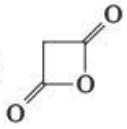
(a) $PhCOOCH_2CH(CH_3)_2$ **(b)** PhOCHO **(c)** $PhCH(CH_3)COOCH_3$
(d) $PhNHCOCH_2CH(CH_3)_2$ **(e)** $CH_3CONHCH_2Ph$ **(f)** $CH_3CH(OH)CH_2CN$
(g) $(CH_3)_2CHCH_2COBr$ **(h)** $Cl_2CHCOCl$ **(i)** $(CH_3)_2CHCOOCHO$

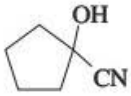
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
OMNIUM
FUNDADA EN 16
QUITO

(j) 

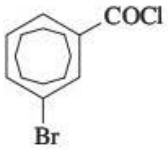
(k) 

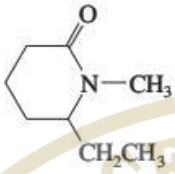
(l) 

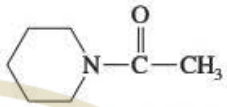
(m) 

(n) 

(o) 

(p) 

(q) 

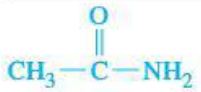
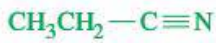
(r) 

(*Sugererencia:* nómbrelo como un derivado de la piperidina)

21-3 Propiedades físicas de los derivados de ácidos carboxílicos

21-3A Puntos de ebullición y puntos de fusión

La figura 21-2 es una gráfica de los puntos de ebullición de los derivados de ácido sencillos, graficados en función de sus masas moleculares. Se incluyen los *n*-alcanos para comparación. Observe que los ésteres y los cloruros de ácido tienen puntos de ebullición cercanos a los de los alcanos no ramificados con masas moleculares similares. Estos derivados de ácido contienen grupos carbonilos muy polares, pero la polaridad del grupo carbonilo tiene sólo un pequeño efecto en los puntos de ebullición (sección 18-4).

Ejemplos (MM 55-60)	pe (°C)
	222
	118
$CH_3CH_2CH_2OH$	97
	97
	32
$CH_3CH_2CH_2CH_3$	0

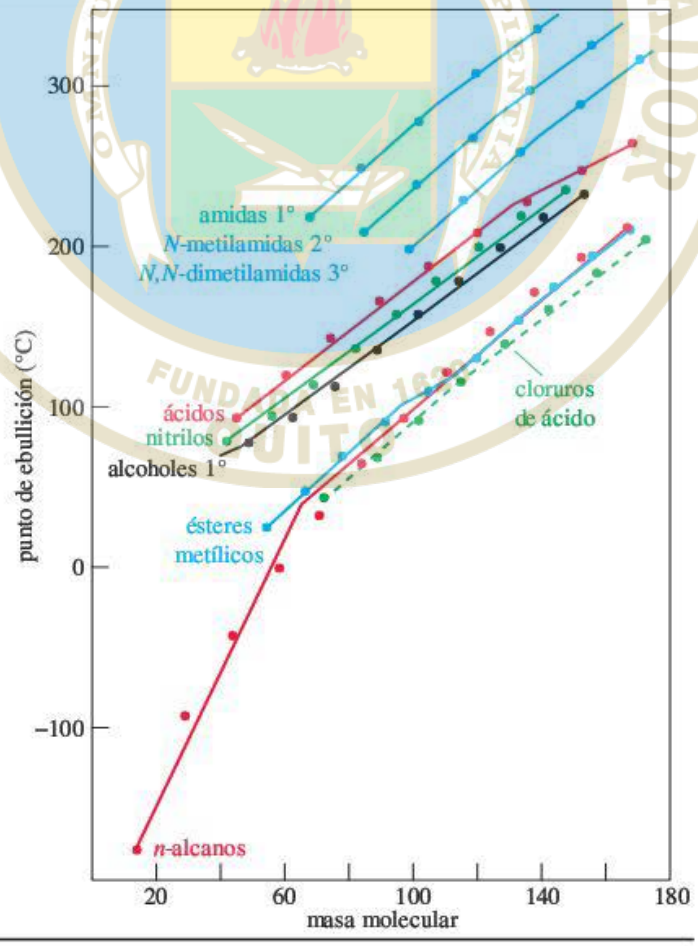
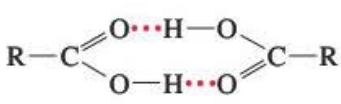
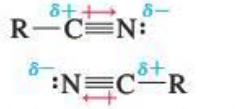


FIGURA 21-2
Puntos de ebullición de los derivados de ácidos, graficados en función de sus masas moleculares. Se incluyen los alcoholes y los alcanos no ramificados para comparación.

Los ácidos carboxílicos están fuertemente enlazados por puentes de hidrógeno en la fase líquida, lo que da como resultado puntos de ebullición elevados. El dímero enlazado por puentes de hidrógeno es estable y tiene una masa molecular real mayor, y ebulle a una temperatura más elevada. Los nitrilos también tienen puntos de ebullición más altos que los ésteres y los cloruros de ácido de masa molecular similar. Este efecto resulta de una fuerte asociación dipolar entre los grupos ciano adyacentes.



dímero de un ácido carboxílico



asociación dipolar de nitrilos

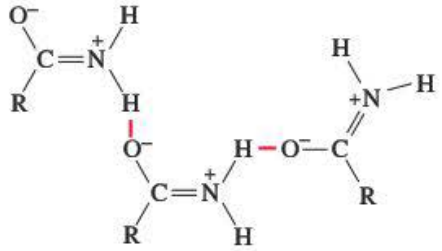
Las amidas tienen puntos de ebullición y fusión muy altos comparados con otros compuestos de masa molecular similar. Las amidas primarias y secundarias participan en enlaces por puentes de hidrógeno fuertes, mostrados en la figura 21-3. La forma resonante tiene una carga negativa parcial en el oxígeno y una carga positiva parcial en el nitrógeno. El nitrógeno con carga positiva polariza el enlace N—H, haciendo al hidrógeno fuertemente electrofílico. Los pares de electrones no enlazados del oxígeno con carga negativa son demasiado efectivos en la formación de los enlaces por puentes de hidrógeno con los hidrógenos N—H polarizados.

Las amidas terciarias carecen de enlaces N—H y no pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno entre ellos (aunque pueden aceptar un hidrógeno de otras moléculas diferentes y formar puentes de hidrógeno). No obstante, tienen puntos de ebullición altos, cercanos a los de los ácidos carboxílicos de masas moleculares similares. La figura 21-3 muestra cómo un par de moléculas son fuertemente atraídas, ayudando a estabilizar la fase líquida. La vaporización interrumpe este arreglo, por lo que es necesaria una temperatura más alta para la ebullición.

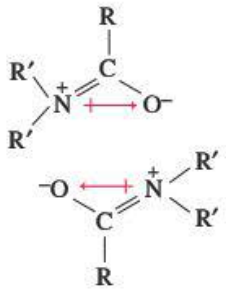
El enlace fuerte por puente de hidrógeno entre las moléculas de las amidas primarias y secundarias también da como resultado puntos de fusión inusualmente altos. Por ejemplo, la *N*-metilacetamida (secundaria, un enlace N—H) tiene un punto de fusión de 28 °C, el cual es 89 °C más alto que el punto de fusión (−61 °C) de su isómero dimetilformamida (terciaria, ningún enlace N—H). Con dos enlaces N—H que participan en el enlace por puentes de



resonancia dipolar en amidas



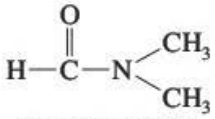
enlace fuerte por puentes de hidrógeno en amidas

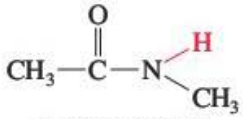


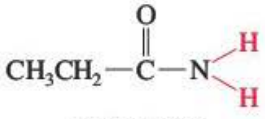
atracciones intermoleculares en amidas

FIGURA 21-3
Las formas resonantes de una amida muestran su naturaleza muy polar. Los enlaces por puentes de hidrógeno y las atracciones dipolares estabilizan la fase líquida, dando como resultado puntos de ebullición más altos.

hidrógeno, la amida primaria propionamida funde a 79 °C, aproximadamente 50 °C más alto que su isómero secundario *N*-metilacetamida.


dimetilformamida
pf −61 °C


N-metilacetamida
pf 28 °C


propionamida
pf 79 °C

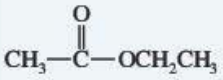
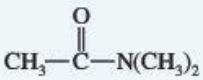
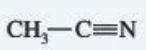
21-3B Solubilidad

Los derivados de ácido (ésteres, cloruros de ácido, anhídridos, nitrilos y amidas) son solubles en disolventes orgánicos comunes como alcoholes, éteres, alcanos clorados e hidrocarburos aromáticos. Sin embargo, los cloruros de ácido y los anhídridos no pueden usarse en disolventes nucleofílicos como el agua y alcoholes, debido a que reaccionan con estos disolventes. Muchos de los ésteres, amidas y nitrilos más pequeños son relativamente solubles en agua (tabla 21-2) debido a su polaridad alta y a su capacidad para formar enlaces por puentes de hidrógeno con el agua.

Los ésteres, amidas terciarias y nitrilos son usados con frecuencia como disolventes para reacciones orgánicas debido a que proporcionan un medio de reacción polar sin grupos O—H o N—H que pueden donar protones o actuar como nucleófilos. El acetato de etilo es un disolvente moderadamente polar con un punto de ebullición de 77 °C, conveniente para evaporarlo con facilidad de una mezcla de reacción. El acetonitrilo, la dimetilformamida (DMF) y la dimetilacetamida (DMA) son disolventes muy polares que solvatan iones casi tan bien como el agua, pero sin la reactividad de los grupos O—H o N—H. Estos tres disolventes son miscibles con el agua y se usan con el agua en mezclas de disolventes.

TABLA 21-2

Ésteres, amidas y nitrilos usados como disolventes para reacciones orgánicas

Compuesto	Nombre	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad en agua
	acetato de etilo	−83	77	10%
	dimetilformamida (DMF)	−61	153	miscible
	dimetilacetamida (DMA)	−20	165	miscible
	acetonitrilo	−45	82	miscible

21-4A Espectroscopia infrarroja

21-4

Espectroscopia de los derivados de ácidos carboxílicos

Diferentes tipos de grupos carbonilo dan absorciones intensas características en diferentes posiciones en el espectro de infrarrojo. Como resultado de esto, la espectroscopia infrarroja es con frecuencia el mejor método para detectar y diferenciar estos derivados de ácidos carboxílicos. La tabla 21-3 resume las absorciones en el IR características de los grupos funcionales carbonilo. En el capítulo 12, usamos la banda en 1710 cm^{-1} para cetonas y ácidos sencillos como un estándar de comparación. El apéndice 2 proporciona una tabla más completa de las frecuencias de IR características.

TABLA 21-3

Absorciones del estiramiento características del grupo carbonilo en el IR

Grupo funcional	Frecuencia	Comentarios
cetona	C=O, 1710 cm^{-1}	más abajo si está conjugada, más arriba si está tensionada (aldehídos 1725 cm^{-1})
ácido	C=O, 1710 cm^{-1} O—H, 2500–3500 cm^{-1}	más abajo si está conjugado amplia, en la región superior del estiramiento C—H
éster	C=O, 1735 cm^{-1}	más abajo si está conjugado, más arriba si está tensionado
amida	C=O, 1640–1680 cm^{-1} N—H, 3200–3500 cm^{-1}	 dos bandas para R—CO—NH_2, una banda para R—CO—NHR'
cloruro de ácido	C=O, 1800 cm^{-1}	frecuencia muy alta
anhídrido de ácido	C=O, 1800 and 1750 cm^{-1}	dos bandas
nitrilo	C≡N, 2200 cm^{-1}	justo arriba de 2200 cm^{-1}

Ésteres Los grupos carbonilo de ésteres absorben a frecuencias relativamente altas, alrededor de 1735 cm^{-1}. Excepto en el caso de cetonas cíclicas tensionadas, pocos grupos funcionales tienen una gran absorción en esta región. Los ésteres también tienen una absorción de estiramiento del enlace sencillo C—O entre 1000 y 1200 cm^{-1}, pero muchos otros tipos de enlaces también absorben en esta región. No consideramos esta absorción como característica para un éster, pero podemos observarla en casos inciertos.

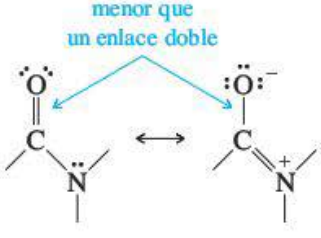
La frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo de un éster conjugado es menor. Los ésteres conjugados absorben en 1710 y 1725 cm^{-1} y puede confundirse con facilidad con las cetonas sencillas (1710 cm^{-1}) y aldehídos (1725 cm^{-1}). La presencia de *ambas*, una absorción intensa del grupo carbonilo en esta región y una absorción de C=C conjugado entre 1620 y 1640 cm^{-1} sugiere un éster conjugado. En la figura 21-4 se comparan los espectros del octanoato de etilo y del benzoato de metilo para observar estas diferencias.

PROBLEMA 21-2

¿Qué características del espectro del benzoato de metilo descartan un grupo funcional aldehído o ácido carboxílico dada la absorción en 1723 cm^{-1}?

PROBLEMA 21-3

Los aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y ésteres todos dan absorciones intensas de estiramiento del grupo carbonilo en el espectro de IR. ¿Cómo puede usar otras bandas en sus espectros de IR para distinguir entre estos cuatro grupos funcionales comunes?



Amidas Las amidas sencillas tienen frecuencias de estiramiento del grupo carbonilo mucho más bajas que las de otros derivados de ácidos carboxílicos, absorbiendo en 1640 y 1680 cm^{-1} (normalmente dos bandas cercanas). Esta absorción a baja frecuencia concuerda con las formas resonantes de la amida. El enlace C=O del grupo carbonilo de la amida no es un enlace doble completo. Debido a que éste no es tan fuerte como el enlace C=O en una cetona o un ácido carboxílico, el C=O de la amida tiene una frecuencia de estiramiento más baja.

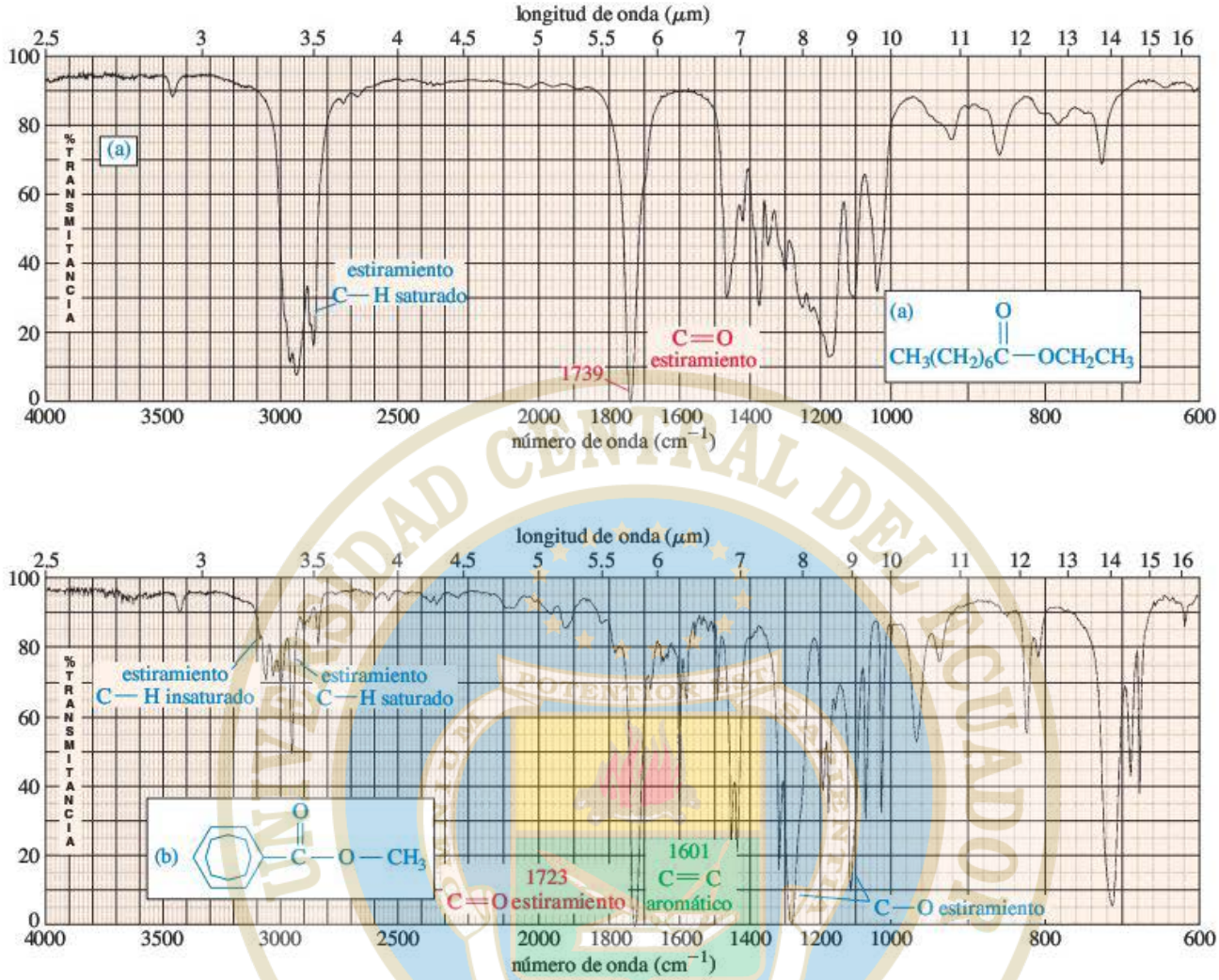
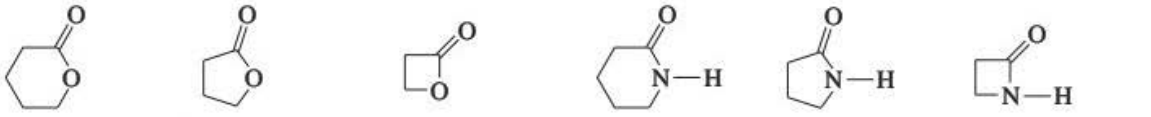


FIGURA 21-4
Espectro de infrarrojo de (a) octanoato de etilo y (b) benzoato de metilo. La frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo de ésteres sencillos es de alrededor de 1735 cm^{-1} y la de los ésteres conjugados es de alrededor de 1710-1725 cm^{-1}.

Las amidas primarias y secundarias tienen enlaces N—H que dan lugar a absorciones de estiramiento en el infrarrojo en la región de 3200 a 3500 cm^{-1}. Estas absorciones caen en la misma región que la absorción ancha del enlace O—H de un alcohol, pero las absorciones N—H de la amida por lo general son más agudas. En las amidas primarias (R—CO—NH_2), hay dos enlaces N—H, por lo que se observan dos bandas pronunciadas en la región de 3200 a 3500 cm^{-1}. Las amidas secundarias (R—CO—NHR′) tienen sólo un enlace N—H y sólo se observa una banda en la región N—H del espectro. Las amidas terciarias (R—CO—NR'_2) no tienen enlaces N—H, por lo que no existen absorciones N—H.

El espectro de infrarrojo de la butiramida aparece en la figura 12-13a (página 530) y la propanamida aparece como el compuesto 2 en la página 535. Observe la absorción intensa del estiramiento del grupo carbonilo en 1630-1660 cm^{-1} y dos absorciones de estiramiento N—H a 3350 y 3180 cm^{-1}

Lactonas y lactamas Las lactonas (ésteres cíclicos) y las lactamas (amidas cíclicas) no tensionadas absorben a frecuencias comunes para los ésteres y las amidas. Sin embargo, la tensión del anillo aumenta la frecuencia de absorción del grupo carbonilo. Recuerde que las cetonas



δ-valerolactona	γ-butirolactona	β-propiolactona	δ-valerolactama	γ-butirolactama	β-propiolactama
1735 cm^{-1}	1770 cm^{-1}	1800 cm^{-1}	1670 cm^{-1}	1700 cm^{-1}	1745 cm^{-1}
sin tensión	tensión moderada	altamente tensionada	sin tensión	tensión moderada	demasiado tensionada

■ **FIGURA 21-5**
La tensión del anillo en una lactona o lactama aumenta la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo.

cíclicas de cinco miembros o de anillos más pequeños muestran un aumento similar en la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo (sección 18-5A). La figura 21-5 muestra el efecto de la tensión del anillo en las frecuencias de estiramiento C═O de lactonas y lactamas.

Nitrilos Los nitrilos muestran una absorción de estiramiento del C≡N característica en 2200 cm^{-1} en el espectro de infrarrojo. Esta absorción puede distinguirse de la absorción C≡C del alquino por dos características: Los nitrilos por lo general absorben a frecuencias ligeramente *más altas* que 2200 cm^{-1} (a la izquierda de 2200 cm^{-1}), mientras que los alquinos por lo general absorben a frecuencias ligeramente *más bajas* que 2200 cm^{-1}; y las absorciones de los nitrilos por lo general son más intensas debido a que el enlace triple C≡N es más polar que el enlace triple C≡C del alquino.

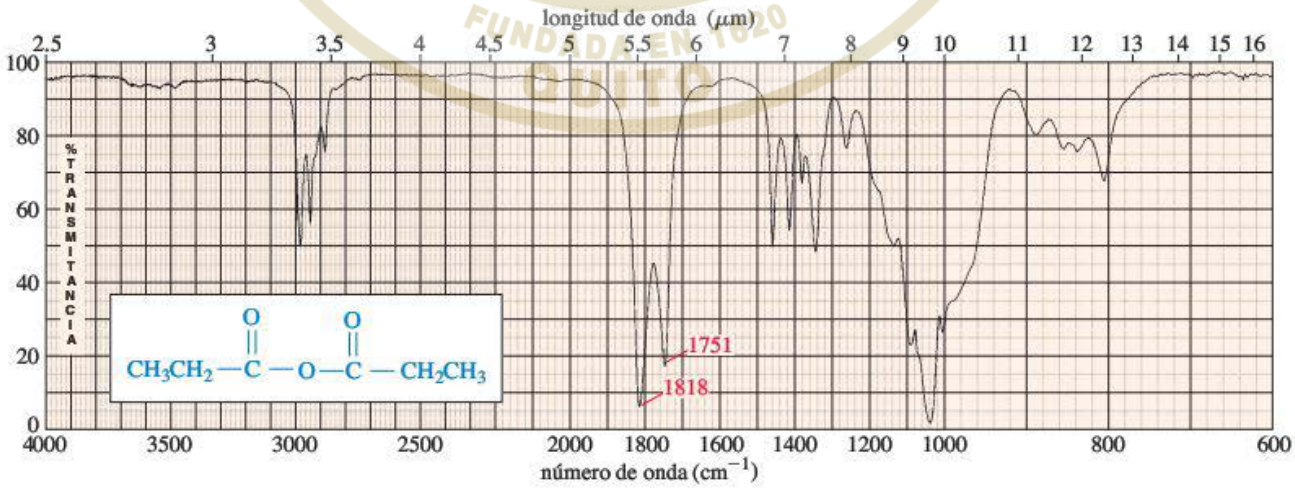
El espectro de IR del butironitrilo aparece en la figura 12-14 (página 531 del volumen 1). Observe la absorción intensa de estiramiento del enlace triple a 2249 cm^{-1}. El espectro de IR del hexanonitrilo (compuesto 3, página 536) muestra el estiramiento C≡N a 2246 cm^{-1}.

Consejo *para resolver problemas*

Las absorciones presentadas en la tabla 21-3 con frecuencia son la mejor información espectroscópica disponible para determinar el grupo funcional de un derivado de un ácido desconocido.

Haluros de ácido y anhídridos Los haluros de ácido y los anhídridos son raramente aislados como compuestos desconocidos; pero se usan como reactivos e intermediarios, y la espectroscopia infrarroja puede confirmar que un ácido ha sido convertido a un cloruro de ácido o a un anhídrido puro. La vibración de estiramiento del grupo carbonilo de un cloruro de ácido ocurre a una frecuencia alta, 1800 cm^{-1}.

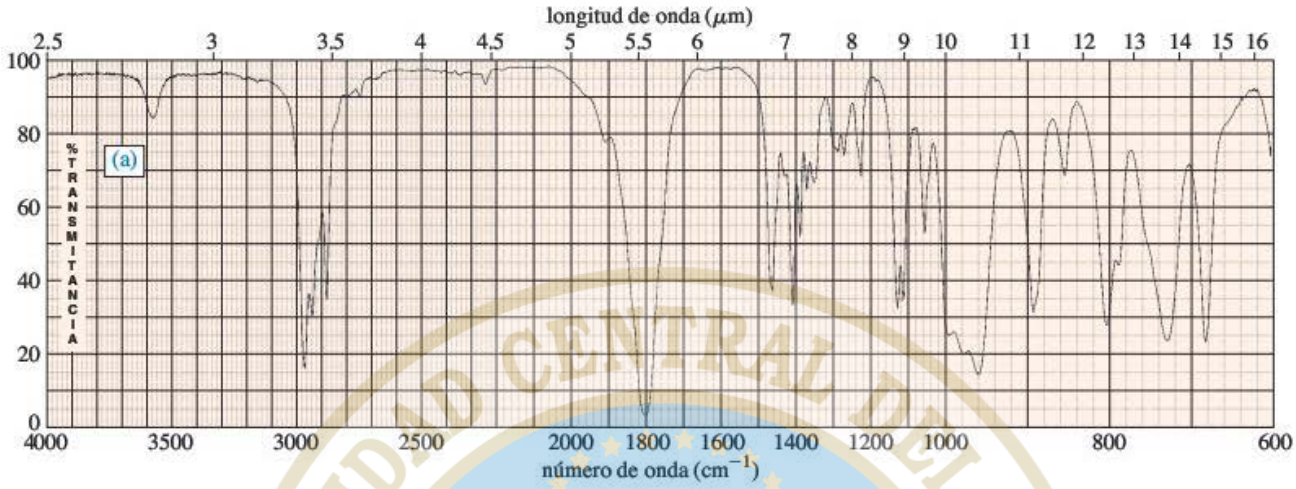
Los anhídridos producen *dos* absorciones de estiramiento del grupo carbonilo, una en 1800 cm^{-1} y en 1750 cm^{-1}. La figura 21-6 muestra el espectro del anhídrido propiónico con absorciones del grupo carbonilo a 1818 y 1751 cm^{-1}.

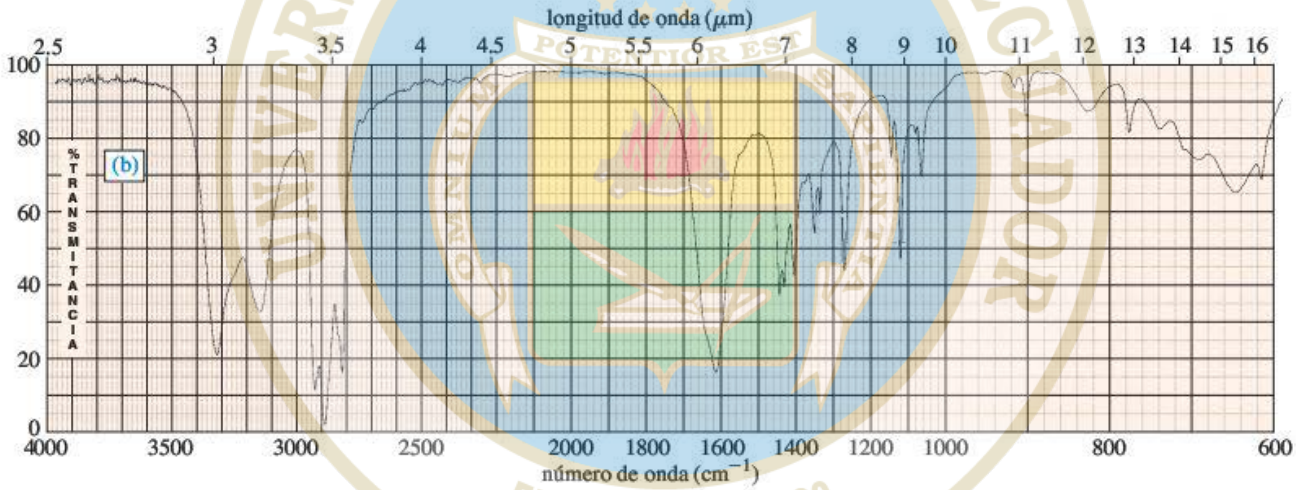


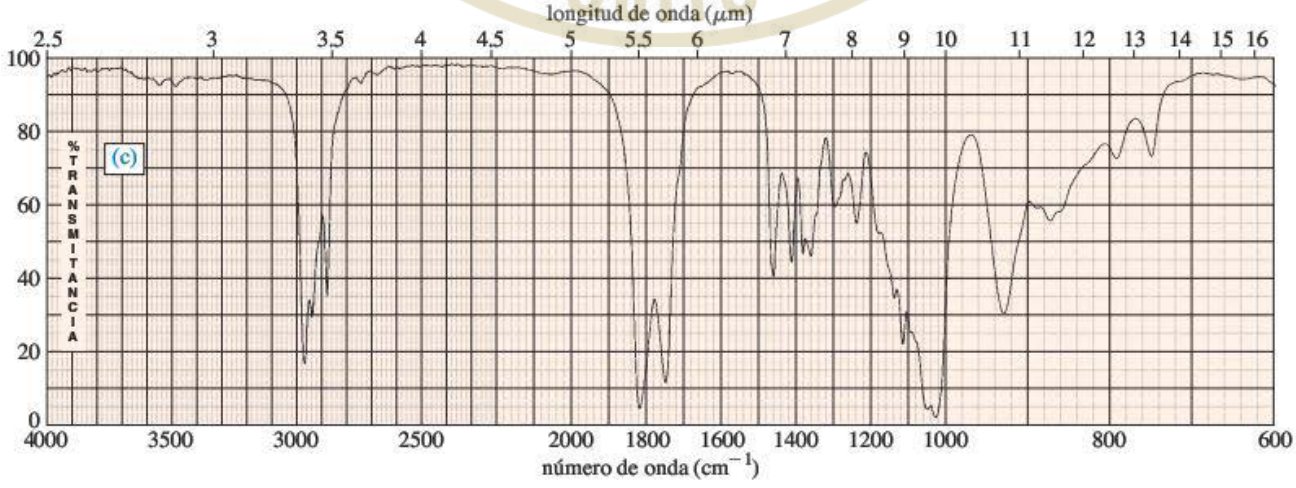
■ **FIGURA 21-6**
Espectro de infrarrojo del anhídrido propiónico, mostrando las absorciones de estiramiento C═O a 1818 y 1751 cm^{-1}.

PROBLEMA 21-4

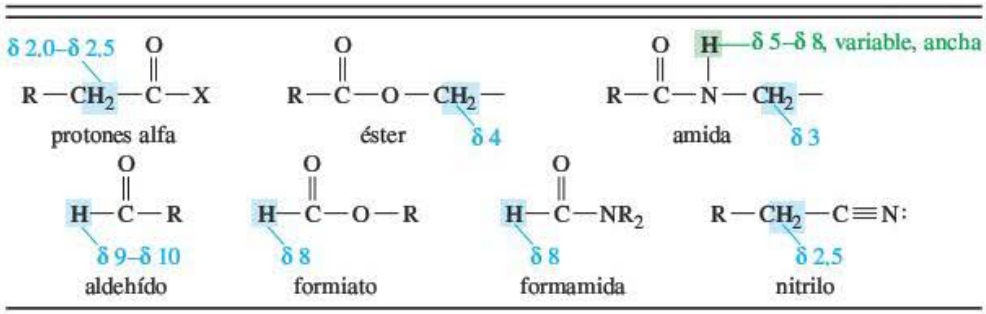
Los espectros de IR mostrados a continuación pueden ser de un ácido carboxílico, un éster, una amida, un nitrilo, un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido. Determine el grupo funcional presente para cada espectro y presente las frecuencias específicas usadas para tomar su decisión.







UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO



■ **FIGURA 21-7**
Absorciones comunes de los derivados de ácido en el espectro de RMN de protón.

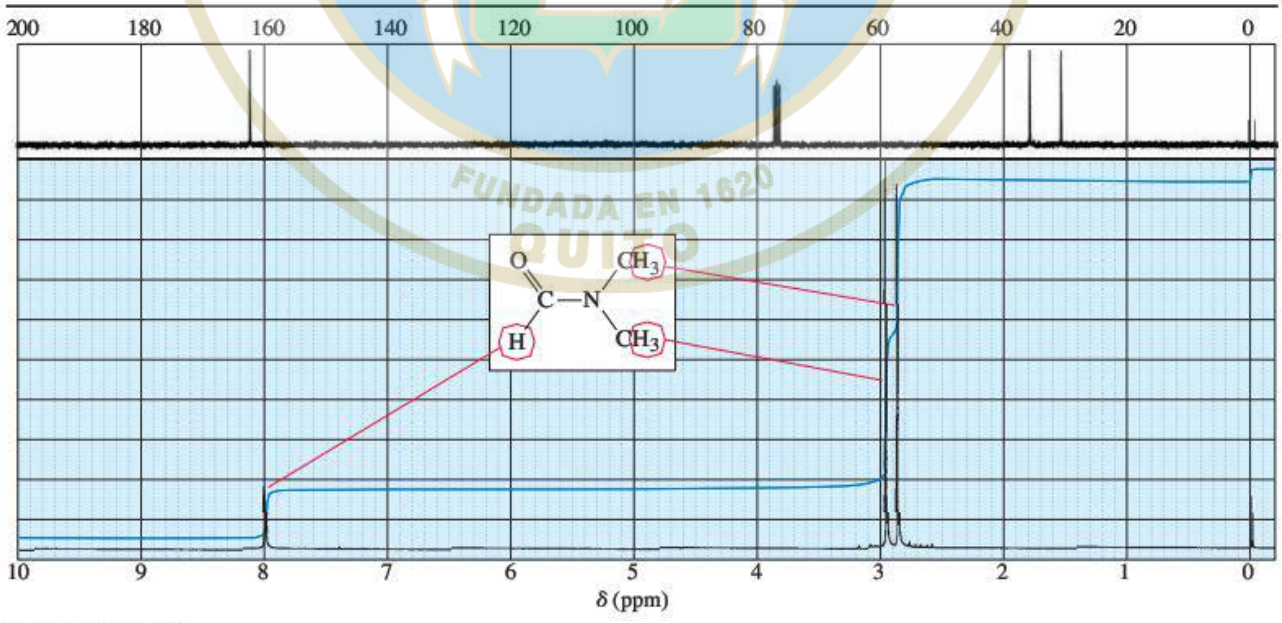
21-4B Espectroscopia de RMN

La espectroscopia de RMN de los derivados de ácido es complementaria a la espectroscopia de IR. En la mayoría de los casos, el espectro de IR proporciona información acerca de los grupos funcionales, mientras que la RMN proporciona información acerca de los grupos alquilo. En muchos casos, la combinación de IR y de RMN proporciona la información suficiente para determinar la estructura de un compuesto.

RMN de protón Los desplazamientos químicos de los protones presentes en los derivados de ácido son cercanos a los protones similares en las cetonas, aldehídos, alcoholes y aminas (figura 21-7). Por ejemplo, los protones alfa a un grupo carbonilo presentan señales entre δ 2.0 y δ 2.5 si el grupo carbonilo es parte de una cetona, aldehído, ácido, éster o amida. Los protones del carbono base de un alcohol transformado en un éster o los protones del carbono base de una amina transformada en una amida producen señales similares a las del espectro del alcohol o amina precursores.

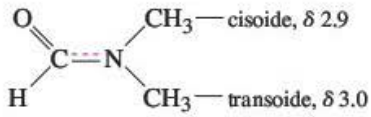
Las señales para los protones N—H de una amida pueden ser anchas, apareciendo entre δ 5 y δ 8, dependiendo de la concentración y el disolvente. La figura 13-37 (página 595) muestra el espectro de RMN de una amida con una absorción N—H ancha. El protón del *formilo* del grupo carbonilo de un éster formiato o de una formamida se parece al protón de un aldehído, pero está ligeramente más protegido y aparece en δ 8. En un nitrilo, los protones en el átomo de carbono α aparecen en δ 2.5, similar a los protones α de un grupo carbonilo.

El espectro de RMN de la *N,N*-dimetilformamida (figura 21-8) muestra el protón del formilo (H—C=O) en δ 8. Los dos grupos metilo aparecen como dos singuletes (no como un

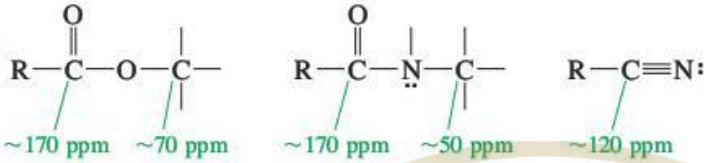


■ **FIGURA 21-8**
Los espectros de RMN de protón y de carbono de la *N,N*-dimetilformamida muestran dos singuletes para los grupos metilo como resultado de la rotación impedida alrededor del enlace amida. En ambos espectros el grupo metilo que es transoide al grupo carbonilo aparece a campo más bajo que el grupo metilo cisoide.

doblete debido a un desdoblamiento espín-espín) entre δ 2.9 y δ 3.0. Los dos singuletes resultan de la rotación impedida alrededor del enlace amida. Los grupos metilo cisoide y transoide se interconvierten lentamente con respecto a la escala de tiempo de la RMN.



RMN de carbono Los carbonos del grupo carbonilo de los derivados de ácido aparecen a desplazamientos entre 170 y 180 ppm, ligeramente más protegidos que los carbonos del grupo carbonilo de las cetonas y aldehídos. Los átomos de carbono α absorben entre 30 y 40 ppm. Los carbonos con hibridación sp^3 enlazados al oxígeno en los ésteres absorben entre 60 y 80 ppm, y aquellos enlazados al nitrógeno en las amidas absorben entre 40 y 60 ppm. El carbono del grupo ciano de un nitrilo absorbe a 120 ppm.

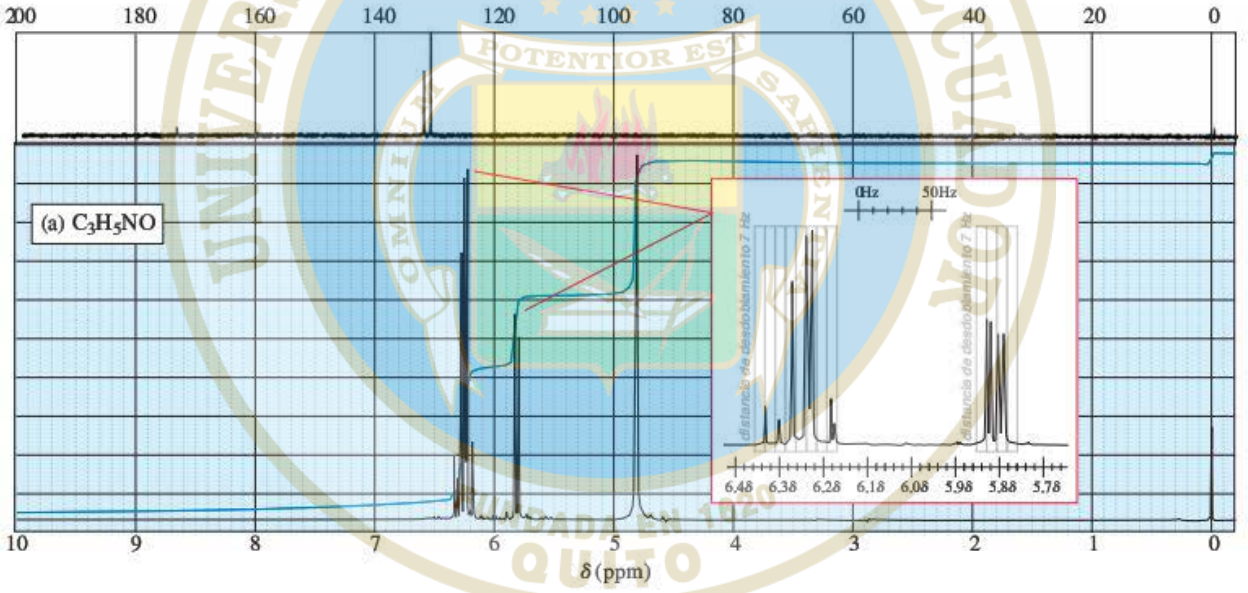


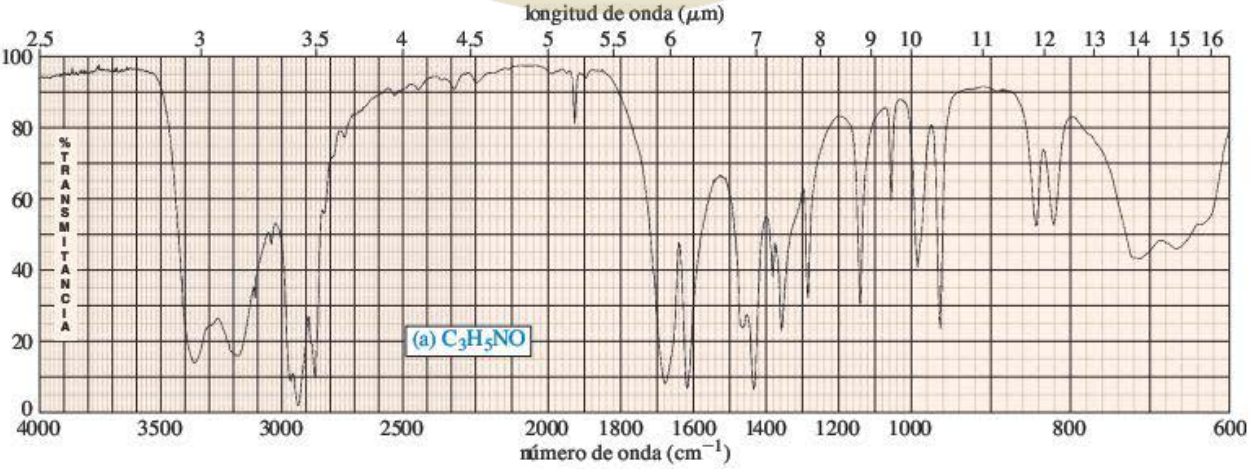
La figura 21-8 también muestra el espectro de RMN de carbono de la *N,N*-dimetilformamida (DMF). Observe el átomo de carbono del grupo carbonilo a 162 ppm y los dos carbonos de los metilos cisoide y transoide a 31 y 36 ppm, respectivamente.

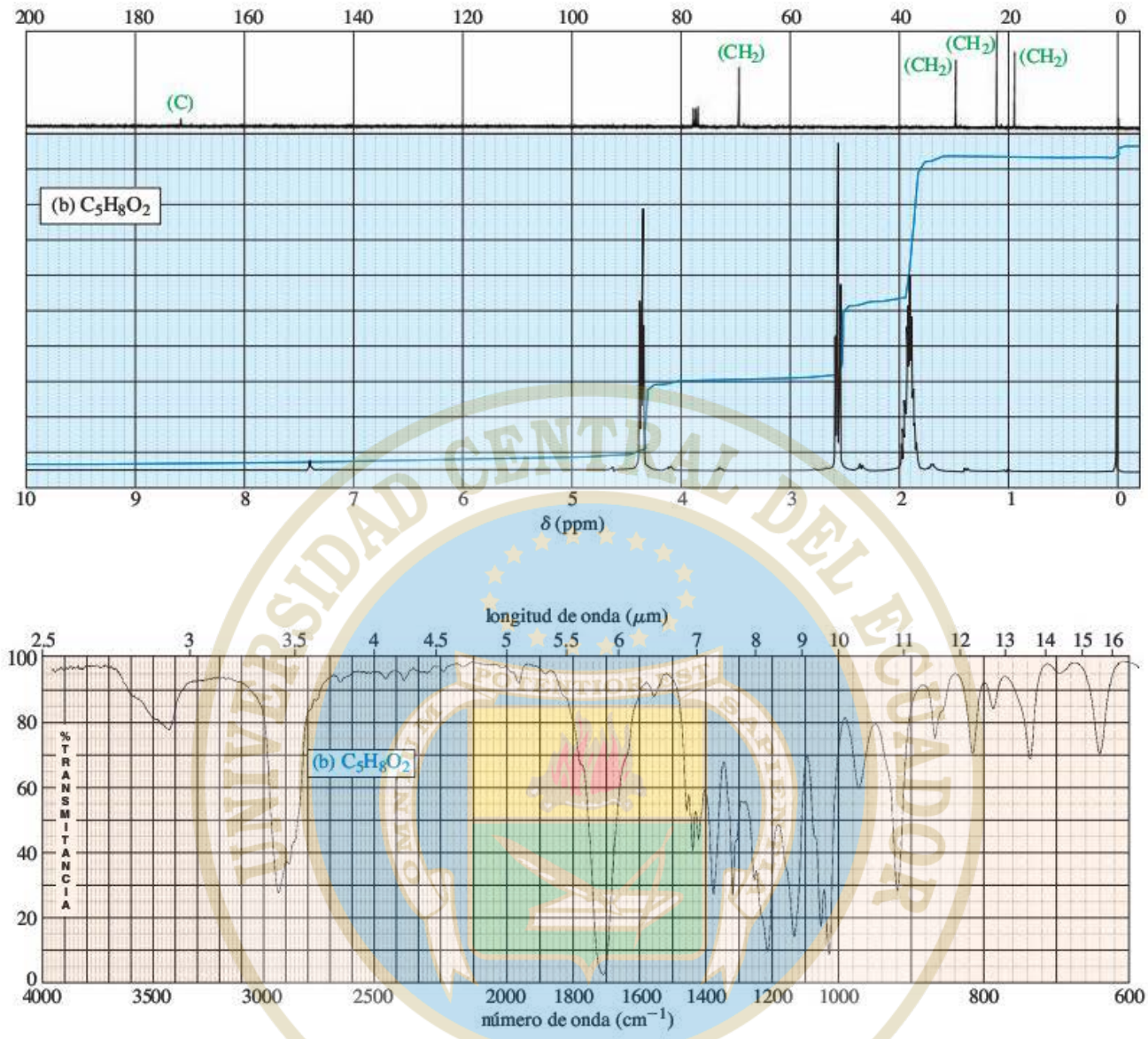
PROBLEMA 21-5

Para cada conjunto de espectros de IR y de RMN, determine la estructura de los compuestos desconocidos. Explique cómo propondría la estructura que corresponda con los espectros.

(a) C_3H_5NO **(b)** $C_5H_8O_2$







UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

21-5 Interconversión de los derivados de ácido por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Avance Los derivados de ácido reaccionan con una amplia variedad de reactivos nucleofílicos en condiciones básicas y ácidas. La mayoría de estas reacciones involucran **sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo**, siguiendo mecanismos de reacción similares. En cada caso, se adicionan los reactivos nucleofílicos al grupo carbonilo para producir un intermediario tetraédrico, el cual elimina al grupo saliente para regenerar el grupo carbonilo. A través de este proceso de adición-eliminación, el reactivo nucleofílico sustituye al grupo saliente. En las secciones siguientes consideramos varios ejemplos de estas reacciones, primero en condiciones básicas y después en condiciones ácidas. En cada caso, observaremos las similitudes con otras reacciones que siguen esta misma vía de adición-eliminación.

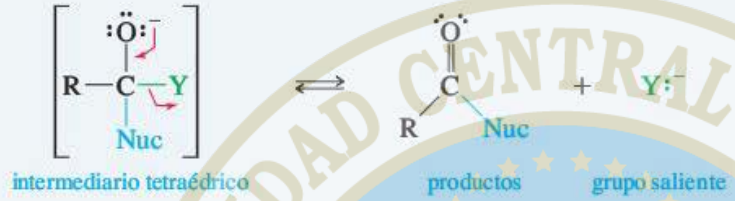
Las sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo también se llaman reacciones de **transferencia del grupo acilo** debido a que se transfiere el grupo acilo del grupo saliente al nucleófilo atacante. Lo que sigue es un **mecanismo de adición-eliminación** general para la sustitución nucleofílica de grupos acilo en condiciones básicas.

MECANISMO CLAVE 21-1 Mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica de grupos acilo

Paso 1: la adición del nucleófilo produce un intermediario tetraédrico.

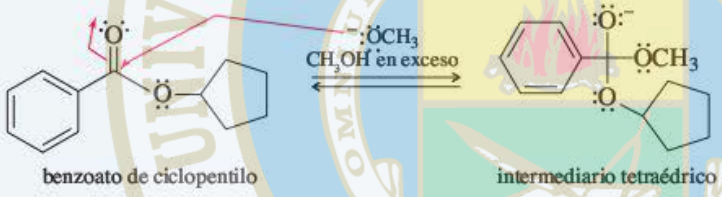


Paso 2: la eliminación del grupo saliente regenera el grupo carbonilo.

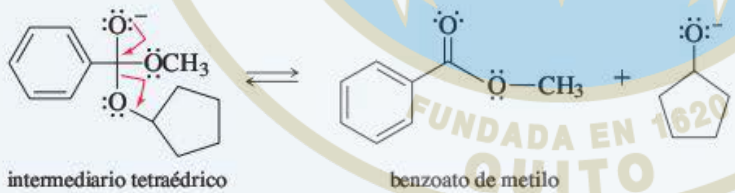


EJEMPLO: transesterificación catalizada por base de un éster, el benzoato de ciclopentilo.

Paso 1: la adición del nucleófilo produce un intermediario tetraédrico.



Paso 2: la eliminación del grupo saliente regenera el grupo carbonilo.



PREGUNTA: la reacción en el ejemplo anterior sólo necesita una cantidad catalítica del ion metóxido. Muestre cómo se regenera el catalizador.

Consejo *para resolver problemas*

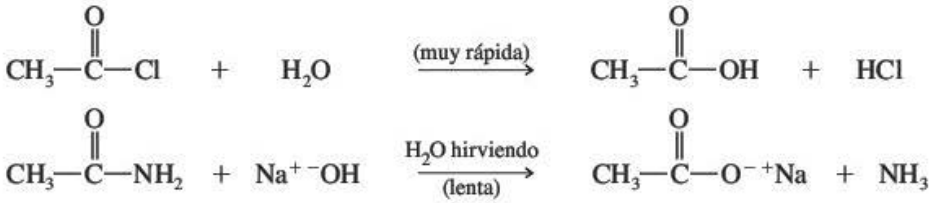
Este mecanismo aplica para la mayoría de las reacciones en este capítulo.

Dependiendo del nucleófilo y el grupo saliente, podemos imaginar la conversión de cualquier derivado de ácido en otro cualquiera. Sin embargo, no todas estas reacciones son prácticas. Las reacciones favorables por lo general convierten un derivado de ácido más reactivo en uno menos reactivo. La predicción de estas reacciones requiere un conocimiento de la reactividad relativa de los derivados de ácido.

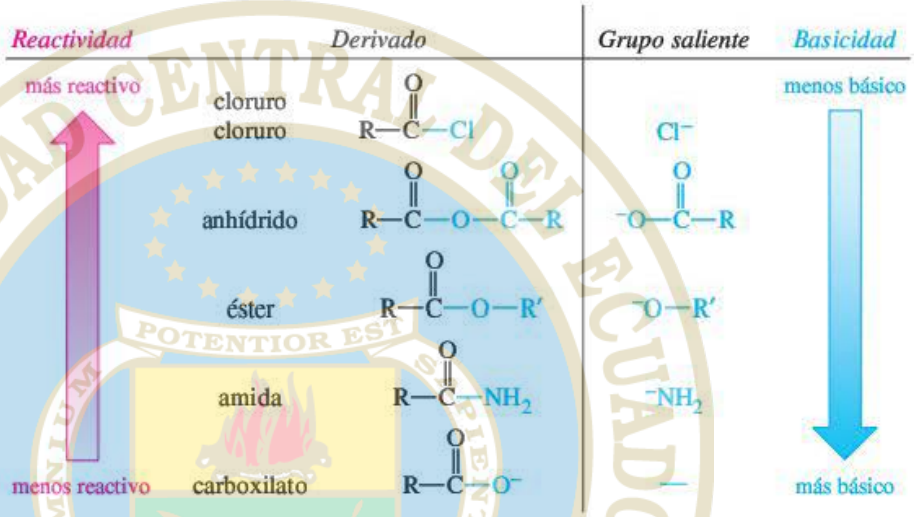
21-5A Reactividad de los derivados de ácido

Los derivados de ácido difieren en gran medida en su reactividad hacia la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Por ejemplo, el cloruro de acetilo reacciona con agua en una reacción

exotérmica violenta, mientras la acetamida es estable en agua hirviendo. La acetamida se hidroliza sólo por ebullición con un ácido o con una base fuerte por varias horas.

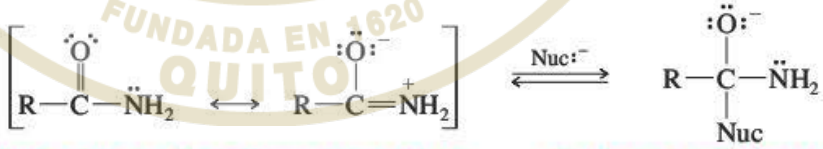


La reactividad de los derivados de ácido hacia el ataque nucleofílico depende de su estructura y de la naturaleza del nucleófilo atacante. En general, la reactividad sigue este orden:



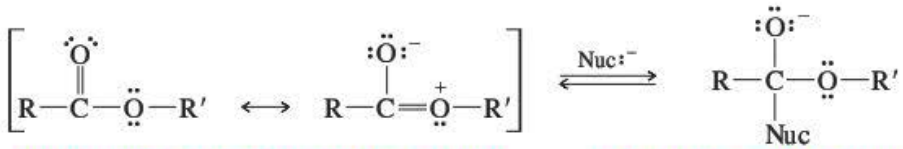
Este orden de reactividad se debe en parte a la basicidad de los grupos salientes. Las bases fuertes no son buenos grupos salientes y la reactividad de los derivados disminuye a medida que los grupos salientes se vuelven más básicos.

La estabilización por resonancia también afecta la reactividad de los derivados de ácido. Por ejemplo, en las amidas, se pierde la estabilización por resonancia cuando ocurre un ataque nucleofílico.



mayor estabilización por resonancia en las amidas — no hay estabilización por resonancia

Una estabilización menor está presente en los ésteres.



menor estabilización por resonancia en los ésteres — no hay estabilización por resonancia

La estabilización por resonancia de un anhídrido es como la de un éster, pero la estabilización se comparte entre dos grupos carbonilo. Cada grupo carbonilo recibe menos estabilización que el grupo carbonilo del éster.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SCIENTIA
FUNDADA EN 1620 QUITO

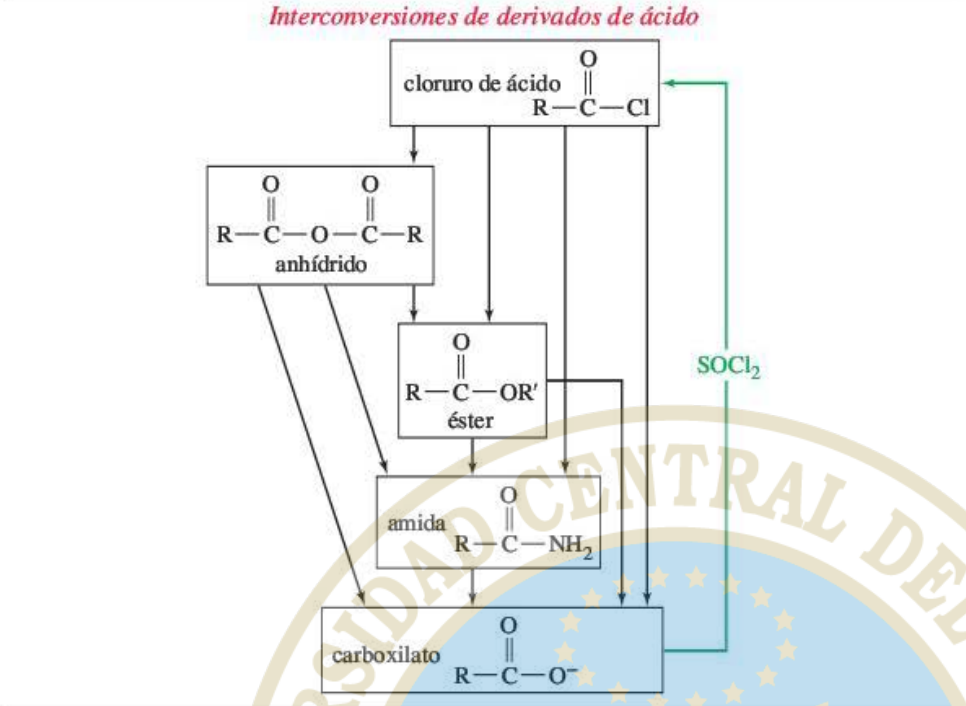
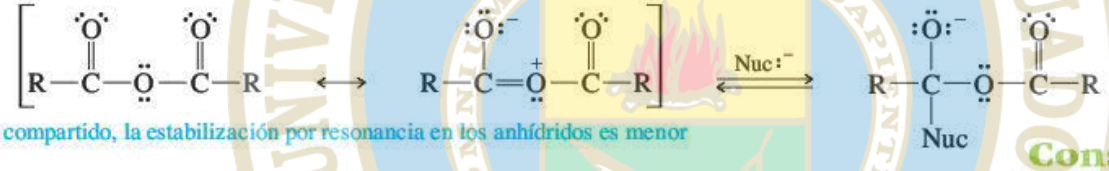


FIGURA 21-9
Los derivados de ácido más reactivos se convierten con facilidad en los derivados menos reactivos. Una reacción "favorable" (cuesta abajo)

de a

por lo general requiere de Z^- o H—Z como el nucleófilo para la sustitución nucleofílica en el grupo acilo.



compartido, la estabilización por resonancia en los anhídridos es menor

Hay una estabilización pequeña por resonancia en un cloruro de ácido, y éste es bastante reactivo.

En general, podemos llevar a cabo con más facilidad sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo que convertir derivados más reactivos en menos reactivos. Por tanto, un cloruro de ácido se convierte con facilidad en un anhídrido, en un éster o en una amida. Un anhídrido se convierte con facilidad en un éster o en una amida. Un éster se convierte con facilidad en una amida, pero una amida puede solamente hidrolizarse al ácido o al ion carboxilato (en condiciones básicas). La figura 21-9 resume de manera gráfica estas conversiones. Observe que el cloruro de tionilo ($SOCl_2$) convierte a un ácido en su derivado más reactivo, el cloruro de ácido (sección 20-15).

A medida que estudiemos estas conversiones de derivados de ácido, podrá parecernos que están involucrados muchos mecanismos individuales. Pero todos esos mecanismos son variaciones de un solo tema: el mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo (mecanismo clave 21-1). Esas reacciones difieren sólo en la naturaleza del nucleófilo, el grupo saliente y las transferencias de protones necesarios antes o después de la sustitución real. A medida que estudiemos estos mecanismos, veremos esas diferencias y no será necesario aprenderse cada mecanismo específico.

21-5B Interconversiones favorables de los derivados de ácido

Los cloruros de ácido son los derivados de ácido más reactivos, por lo que se convierten con facilidad en cualquiera de los otros derivados de ácido. Los cloruros de ácido se usan con frecuencia para sintetizar anhídridos, ésteres y amidas. Los cloruros de ácido reaccionan con ácidos carboxílicos (o sus sales, los carboxilatos) para formar anhídridos. Cualquiera de los dos átomos de oxígeno del ácido puede atacar el grupo carbonilo muy electrofílico del cloruro de ácido para formar un intermediario tetraédrico. La pérdida del ion cloruro y un protón produce el anhídrido.

Consejo *para resolver problemas*

Casi todas las reacciones en este capítulo son sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo que siguen el mecanismo de adición-eliminación en condiciones ácidas o básicas.

En condiciones básicas, el nucleófilo ataca al carbono del grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. Después el intermediario elimina al grupo saliente para regenerar el grupo carbonilo.

En condiciones ácidas, el catalizador ácido protona al oxígeno del grupo carbonilo por lo que se puede adicionar un nucleófilo débil sobre el átomo de carbono del grupo carbonilo. En la mayoría de los casos, el grupo saliente se protona antes de que salga, por lo que sale como una base débil en lugar que como una base fuerte.

Use estas dos condiciones de reacción y trate de reconocer cuándo se emplea cada una. Ésta es una mejor estrategia que tratar de memorizar los mecanismos individuales.

MECANISMO 21-2 Conversión de un cloruro de ácido en un anhídrido

Este mecanismo sigue el mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar el producto final.

Paso 1: adición del nucleófilo. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente. ***Paso 3:*** pérdida de un protón.



Ejemplo



Los cloruros de ácido reaccionan con rapidez con los alcoholes para producir ésteres en una reacción muy exotérmica. Esta reacción requiere como precaución mantener la temperatura baja para evitar la deshidratación del alcohol.

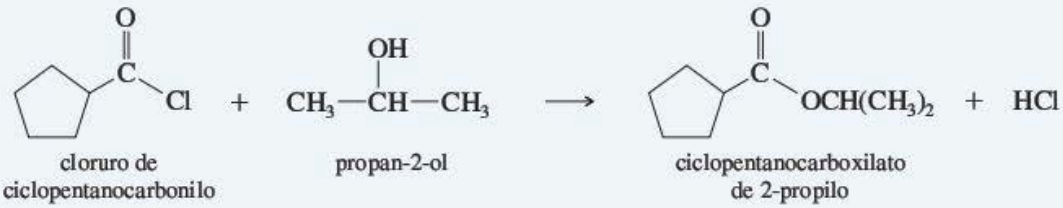
MECANISMO 21-3 Conversión de un cloruro de ácido en un éster

Ésta es otra reacción que sigue el mecanismo de adición-eliminación general, terminando con la pérdida de un protón para formar el producto final.

Paso1: adición del nucleófilo. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente. ***Paso 3:*** pérdida de un protón.



Ejemplo

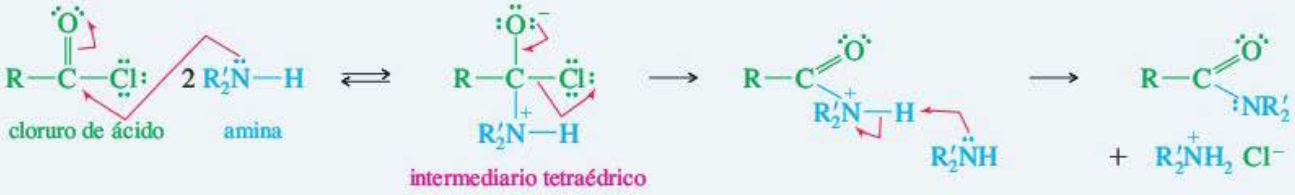


Los cloruros de ácido reaccionan con rapidez con amoniaco y aminas para formar amidas. El HCl generado por la reacción puede protonar a la amina usada como materia prima, por lo que se requiere un exceso de la amina, 2 moles. De manera alterna, una base como la piridina o el NaOH puede adicionarse junto con la amina para neutralizar el HCl y evitar el uso de un gran exceso de la amina.

MECANISMO 21-4 Conversión de un cloruro de ácido en una amida

Esta reacción también sigue los pasos del mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar la amida.

Paso 1: adición del nucleófilo. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente. ***Paso 3:*** pérdida de un protón.



La reacción de un cloruro de ácido con amoniaco forma una amida primaria. Con una amina primaria, esta reacción produce una amida secundaria; y con una amina secundaria, produce una amida terciaria.

Ejemplo

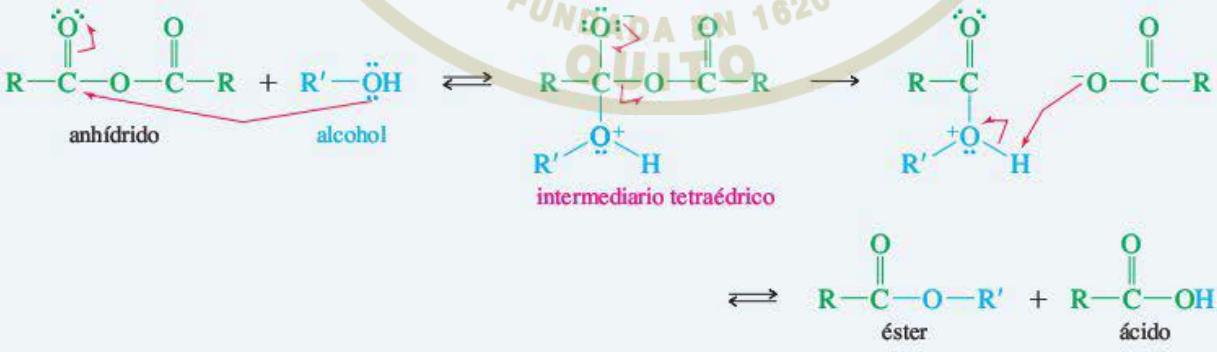


Los anhídridos de ácido no son tan reactivos como los cloruros de ácido, pero están todavía activados hacia la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Un anhídrido reacciona con un alcohol para formar un éster. Observe que una de las dos unidades de ácido del anhídrido se elimina como el grupo saliente.

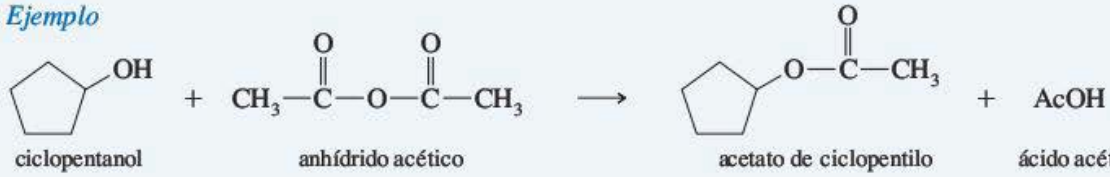
MECANISMO 21-5 Conversión de un anhídrido de ácido en un éster

Esta reacción sigue el mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar el éster.

Paso 1: adición del nucleófilo. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente. ***Paso 3:*** pérdida de un protón.



Ejemplo

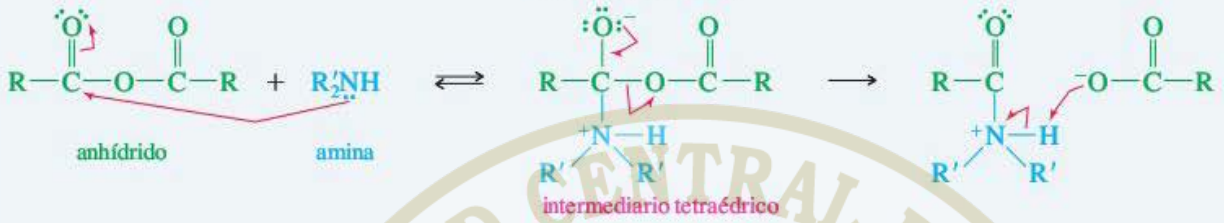


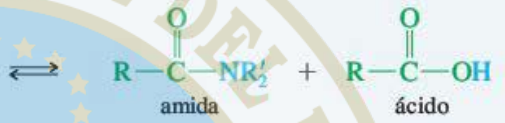
Los anhídridos reaccionan con rapidez con el amoniaco y con las aminas. La reacción de un anhídrido con amoniaco forma una amida primaria. Un anhídrido reacciona con una amina primaria para formar una amida secundaria, y con una amina secundaria para formar una amida terciaria.

MECANISMO 21-6 Conversión de un anhídrido de ácido en una amida

Esta reacción sigue el mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar la amida.

Paso 1: adición del nucleófilo. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente. ***Paso 3:*** pérdida de un protón.





Ejemplo



Los ésteres son menos reactivos que los anhídridos, pero pueden convertirse en amidas por medio del calentamiento con amoniaco o con una amina. A esta reacción se le llama **amonólisis**, que significa "lisis (ruptura) por una amina". La amonólisis con amoniaco forma amidas primarias. Las aminas primarias reaccionan para formar amidas secundarias y las aminas secundarias reaccionan (con frecuencia lentamente) para formar amidas terciarias. En cada caso, el grupo acilo del éster se transfiere del átomo de oxígeno del alcohol al átomo de nitrógeno de la amina.

MECANISMO 21-7 Conversión de un éster en una amida (amonólisis de un éster)

Éste es otro mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar la amida.

Paso 1: adición del nucleófilo. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente. ***Paso 3:*** pérdida de un protón.



Ejemplo



formiato de etilo | ciclohexilamina | *N*-ciclohexilformamida (90%) | etanol

PROBLEMA 21-6

(a) Proponga un mecanismo para la reacción del alcohol bencílico con cloruro de acetilo para formar acetato de bencilo.

(b) Proponga un mecanismo para la reacción del ácido benzoico con cloruro de acetilo para formar anhídrido acético benzoico.

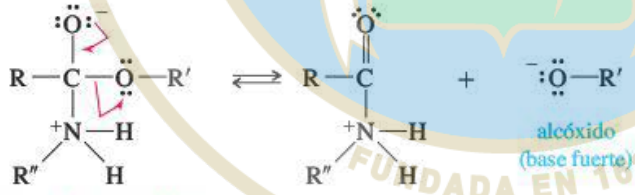
(c) Proponga un *segundo* mecanismo para la reacción de ácido benzoico con cloruro de acetilo para formar anhídrido acético benzoico. Esta vez, deje que sea el *otro* oxígeno del ácido benzoico el que actúe como el nucleófilo atacante al grupo carbonilo del cloruro de acetilo. Debido a que la transferencia de protones es rápida entre estos átomos de oxígeno, es difícil diferenciar entre estos dos mecanismos de manera experimental.

(d) Proponga un mecanismo para la reacción de la anilina con anhídrido acético para formar acetanilida.

(e) Proponga un mecanismo para la reacción de la anilina con acetato de etilo para formar acetanilida. ¿Cuál es el grupo saliente en su mecanismo propuesto? ¿Podría ser un buen grupo saliente para una reacción S_N2?

21-5C Grupos salientes en sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo

La pérdida de un ion alcóxido como un grupo saliente en el segundo paso de la amonólisis de un éster podría asombrarle.



intermediario tetraédrico

En nuestro estudio de la sustitución de alquilos y las reacciones de eliminación (S_N1, S_N2, E1, E2), explicamos que las bases fuertes como el hidróxido y el alcóxido son malos grupos salientes para estas reacciones. La figura 21-10 compara el mecanismo de adición-eliminación sobre el grupo acilo con el mecanismo S_N2. Las diferencias en el mecanismo explican por qué las bases fuertes pueden actuar como grupos salientes en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo, aun cuando no pueden hacerlo en la sustitución al alquilo.

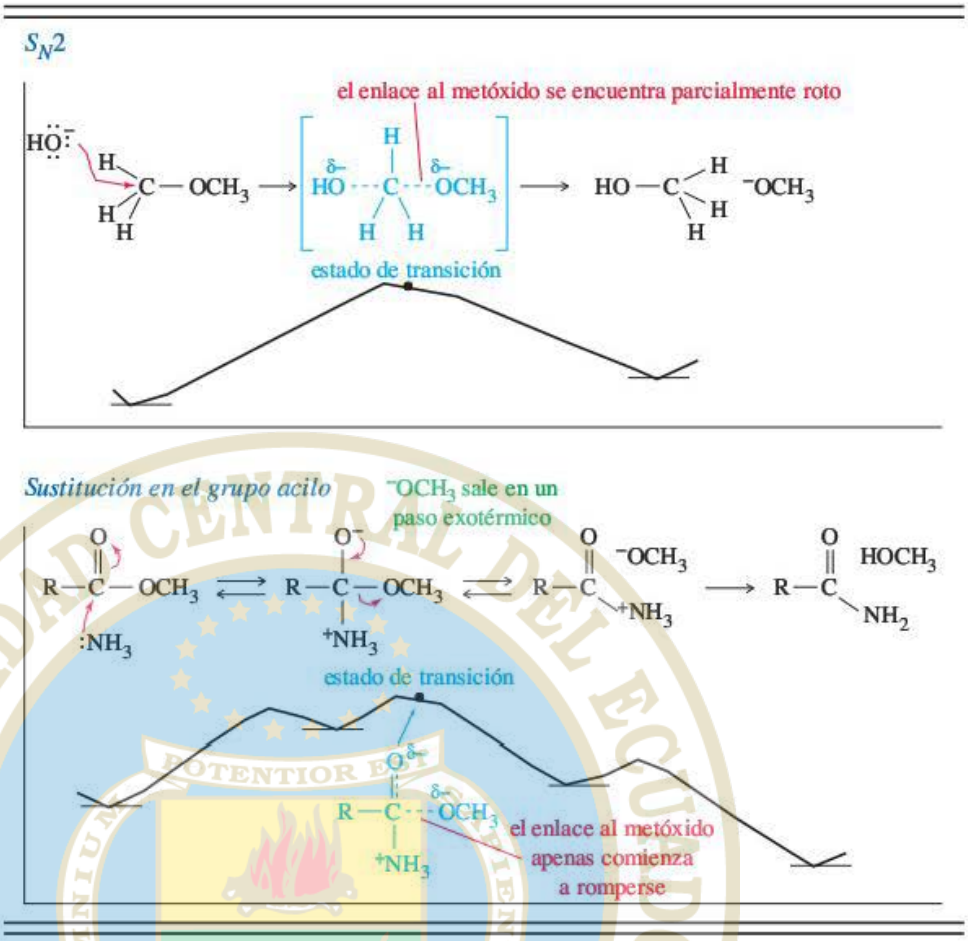
El mecanismo de un solo paso de la reacción S_N2 no es muy endotérmico o exotérmico. El enlace del grupo saliente se encuentra parcialmente roto en el estado de transición, por lo que la rapidez de reacción es sensible a la naturaleza del grupo saliente. Con un mal grupo saliente como el alcóxido, esta reacción es bastante lenta.

En la sustitución en el grupo acilo, el grupo saliente sale en un segundo paso independiente. Este segundo paso es muy exotérmico y el postulado de Hammond (sección 4-14) predice que el estado de transición es parecido al del reactivo: el intermediario tetraédrico. En este estado de transición, el enlace al grupo saliente apenas comienza a romperse. La energía del estado de transición (y por tanto la rapidez de reacción) no es muy sensible a la naturaleza del grupo saliente.

Consejo *para resolver problemas*

Una base fuerte puede actuar como un grupo saliente si ésta sale en un paso muy exotérmico, por lo general convirtiendo un intermediario inestable con carga negativa en una molécula estable.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1620 QUITO



■ **FIGURA 21-10**
Comparación de las reacciones S_N2 y de adición-eliminación en el grupo acilo con metóxido como el grupo saliente. En la S_N2 que es concertada, el metóxido sale en un paso ligeramente endotérmico y el enlace al metóxido se rompe en gran medida en el estado de transición. En la sustitución en el grupo acilo, el metóxido sale en un segundo paso exotérmico con un estado de transición parecido al reactivo: El enlace al metóxido apenas comienza a romperse en el estado de transición.

La sustitución nucleofílica en el grupo acilo es nuestro primer ejemplo de una reacción con bases fuertes como grupos salientes. Explicaremos muchos ejemplos adicionales de tales reacciones. En general, una base fuerte puede actuar como un grupo saliente si éste sale en un paso muy exotérmico, por lo general convirtiendo un intermediario inestable con carga negativa en una molécula estable.

PROBLEMA 21-7

¿Cuál de las siguientes reacciones propuestas podría llevarse a cabo con rapidez en condiciones moderadas?

(a) $CH_3CNH_2 + NaCl \longrightarrow CH_3CCl + NaNH_2$

(b) $PhCCl + CH_3NH_2 \longrightarrow PhCNHCH_3 + HCl$

(c) $(CH_3)_2CHCNH_2 + CH_3OH \longrightarrow (CH_3)_2CHCOCH_3 + NH_3$

(d) $CH_3CH_2CCl + CH_3COH \longrightarrow CH_3CH_2COCCH_3 + HCl$

(e) $CH_3COCCH_3 + CH_3NH_2 \longrightarrow CH_3CNHCH_3 + CH_3COOH$

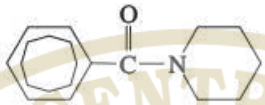
PROBLEMA 21-8

Muestre cómo podría sintetizar los siguientes ésteres a partir de los cloruros de acilo y alcoholes apropiados.

(a) propionato de etilo
(b) 3-metilhexanoato de fenilo
(c) benzoato de bencilo
(d) ciclohexanocarboxilato de ciclopropilo
(e) acetato de *ter*-butilo
(f) succinato de dialilo

PROBLEMA 21-9

Muestre cómo podría sintetizar las siguientes amidas a partir de los cloruros de acilo y aminas apropiados.

(a) *N,N*-dimetilacetamida
(b) acetanilida ($PhNHCOCH_3$)
(c) ciclohexanocarboxamida
(d) 

PROBLEMA 21-10

(a) Muestre cómo podría usar anhídrido acético y un alcohol o amina apropiados para sintetizar (i) acetato de bencilo, (ii) *N,N*-dietilacetamida.
(b) Proponga un mecanismo para cada síntesis del inciso (a).

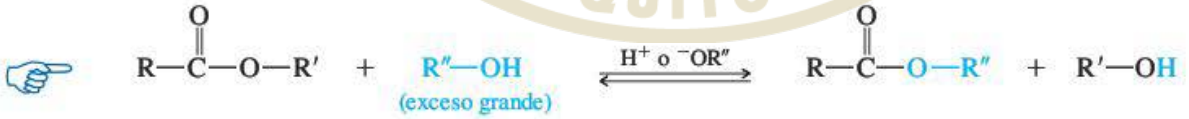
PROBLEMA 21-11

Proponga un mecanismo para la reacción del acetato de bencilo con metilamina. Señale el nucleófilo atacante y el grupo saliente, y dibuje el estado de transición en el cual se muestre la eliminación del grupo saliente.

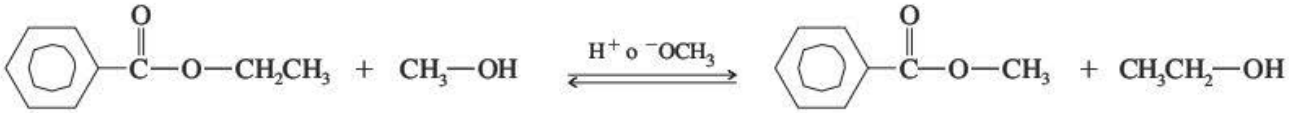
21-6 Transesterificación

Los ésteres experimentan **transesterificación**, en la cual un grupo alcoxi se sustituye por otro, en condiciones ácidas o básicas. Cuando un éster de un alcohol se trata con un alcohol diferente en presencia de ácido o base, los dos grupos alcohol pueden intercambiarse. Resulta un equilibrio y el equilibrio puede conducir hacia el éster deseado usando un gran exceso del alcohol deseado o eliminando el otro alcohol.

Transesterificación



Ejemplo



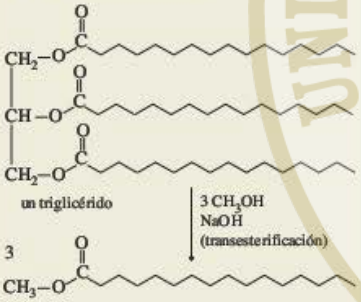
benzoato de etilo — metanol — benzoato de metilo — etanol

La transesterificación es posiblemente el mejor y más sencillo ejemplo de los mecanismos de sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por un ácido o por una base, debido a que éste es un equilibrio reversible con mecanismos idénticos para las reacciones directa e inversa.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

La transesterificación catalizada por base es el proceso que convierte los residuos de aceite de cocina en combustible biodiesel. La mayoría de los motores a base de diesel pueden funcionar con aceite de cocina una vez que está caliente, pero el aceite de cocina no es lo suficientemente volátil para encender un motor a base de diesel si está frío.

Las grasas y aceites son triésteres del glicerol (**triglicéridos**), con tres ácidos grasos de cadena larga que proporcionan a la molécula una masa molecular alta y volatilidad baja. La transesterificación catalizada por base (usando el metanol como el alcohol y NaOH como el catalizador) convierte las grasas y los aceites en los ésteres de metilo de los tres ácidos grasos individuales. Con masas moleculares de alrededor de un tercio del triglicérido original, estos ésteres de metilo son más volátiles y funcionan bien en los motores a base de diesel. A la mezcla de ésteres de metilo de los ácidos grasos se le llama **biodiesel**.



La conversión de residuos de aceite de cocina en biodiesel es un ejemplo excelente del reciclaje químico convirtiendo un residuo en un producto valioso. Por otro lado, convertir grasas y aceites de grado alimentario nuevos en biodiesel es tecnológica y ecológicamente poco sólido. A falta de subsidios, la venta de los aceites de grado alimentario es varias veces mayor que el precio del combustible diesel. Las regulaciones que requiere el biodiesel en los combustibles han creado una gran demanda para los aceites vegetales, en especial el aceite de palma que ha fomentado la conversión de áreas enormes de selva tropical en plantaciones de aceite de palma.

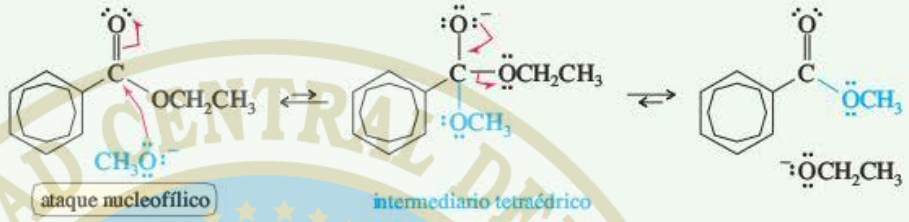
ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

En vez de sólo mostrar los mecanismos para la transesterificación catalizada por ácido y por base, vamos a considerar cómo se podrían trabajar estos mecanismos como en un problema.

Transesterificación catalizada por base

Primero considere la transesterificación catalizada por base del benzoato de etilo con metanol. Éste es un ejemplo clásico de sustitución nucleofílica en el grupo acilo por el mecanismo de adición-eliminación. El ion metóxido es suficientemente nucleofílico para atacar al grupo carbonilo del éster. El ion etóxido actúa como un grupo saliente en un segundo paso muy exotérmico.



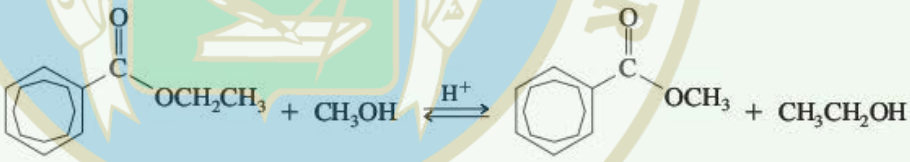
Ahora proponga un mecanismo catalizado por base para el problema 21-12.

PROBLEMA 21-12

Cuando el 4-hidroxibutirato de etilo se calienta en presencia de trazas de un catalizador básico (acetato de sodio), uno de los productos es una lactona. Proponga un mecanismo para la formación de esta lactona.

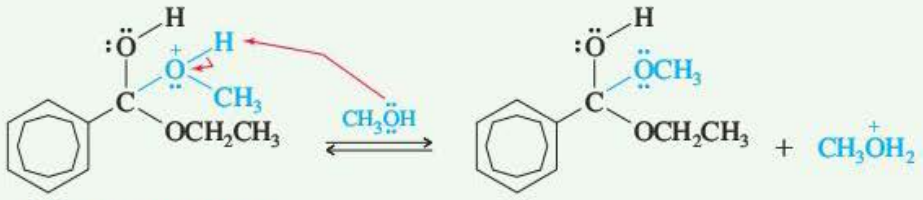
Transesterificación catalizada por ácido

La reacción catalizada por ácido sigue un mecanismo similar, pero es más complicado debido a la transferencia de protones adicional. Usamos un procedimiento paso a paso para proponer un mecanismo para la reacción siguiente, en la cual el metanol reemplaza al etanol.



1. **Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y los productos, e identifique cuáles átomos de carbono en los productos provienen de los átomos de carbono de los reactivos.**
   En este caso, un grupo etoxilo se reemplaza por un grupo metoxilo.
2. **Considere si cualquiera de los reactivos es un electrófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin activarse. Si no es así, considere cómo uno de los reactivos que es una base de Lewis puede convertirse en un buen electrófilo por medio de la protonación.**
   El grupo carbonilo del éster no es un electrófilo lo suficientemente bueno para reaccionar con metanol. La protonación lo convierte en un buen electrófilo (mostrado en el paso 3).
3. **Considere cómo un sitio nucleofílico de otro reactivo puede atacar a un buen electrófilo para formar un enlace presente en el producto.**
   El metanol tiene un átomo de oxígeno nucleofílico que puede atacar al grupo carbonilo activado para formar el nuevo enlace C—O presente en el producto.



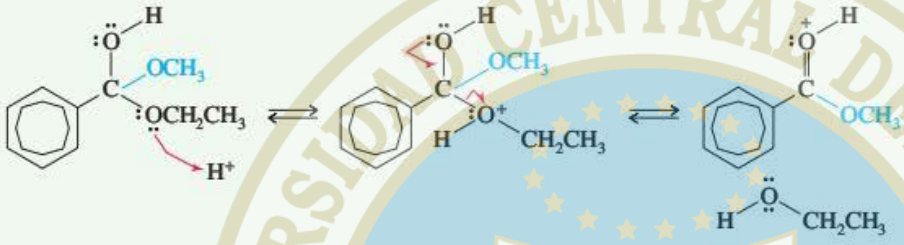


intermediario tetraédrico

4. Considere cómo el producto del ataque nucleofílico puede convertirse en el producto final o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.

Lo importante aquí es romper enlaces, no formarlos. Debe eliminarse el grupo etoxilo (OCH_2CH_3). El mecanismo más común para la eliminación de un grupo en condiciones ácidas es protonándolo (para hacerlo un buen grupo saliente), y después eliminarlo. De hecho, la pérdida del grupo etoxilo es exactamente el mecanismo inverso usado para adicionar el grupo metoxilo.

La protonación prepara al grupo etoxilo como buen grupo saliente. Cuando sale el etanol, el producto obtenido es el producto final protonado.



5. Dibuje todos los pasos del mecanismo, usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

Una vez más, se proporciona este resumen para ayudarle a revisar el mecanismo.

PROBLEMA 21-13

Complete el mecanismo para esta transesterificación catalizada por ácido dibujando todos los pasos individuales. Dibuje todas las estructuras resonantes más importantes para cada intermediario que esté estabilizado por resonancia.

PROBLEMA 21-14

Proponga un mecanismo para la siguiente transesterificación de apertura de anillo. Use el mecanismo del problema 21-13 como un modelo.



Consejo *para resolver problemas*

La sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácido por lo general difiere de la reacción catalizada por base en dos maneras principales:

1. El grupo carbonilo debe protonarse para activarlo hacia el ataque por un nucleófilo débil.
2. En condiciones ácidas, los grupos salientes están por lo general protonados, después se eliminan como moléculas neutras.

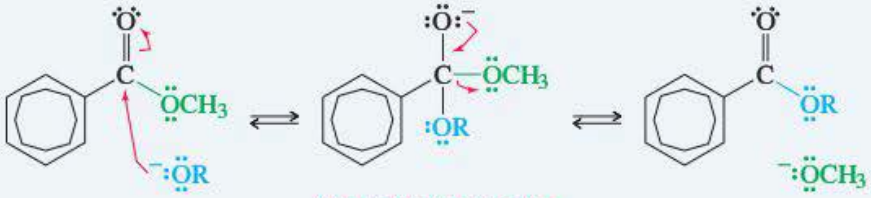
MECANISMO 21-8 Transesterificación

El siguiente es un resumen del mecanismo de transesterificación en condiciones básicas y ácidas.

Catalizada por base

La transesterificación catalizada por base es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo sencilla en dos pasos:

Paso 1: adición del nucleófilo. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente.



intermediario tetraédrico

(Continúa)

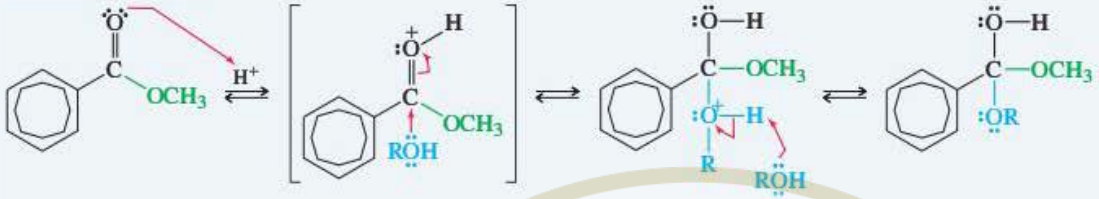
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OPTIMUM POTENTIUM EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

Catalizada por ácido

La transesterificación catalizada por ácido requiere la transferencia de protones previa antes y después de los pasos principales. La reacción total tiene lugar en dos pasos. La primera mitad de la reacción involucra la adición del nucleófilo catalizada por ácido, y la segunda mitad involucra la eliminación del grupo saliente catalizada por ácido.

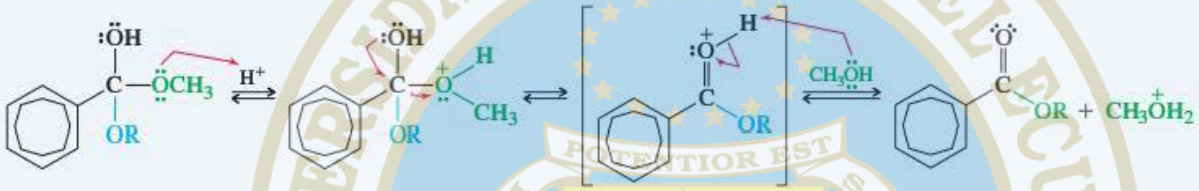
Primera mitad: adición del nucleófilo catalizada por ácido.

Paso 1: protonación del grupo carbonilo. ***Paso 2:*** ataque nucleofílico. ***Paso 3:*** desprotonación.

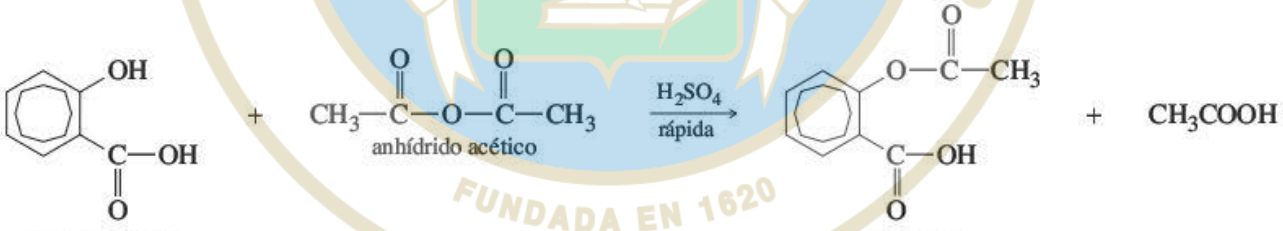


Segunda mitad: eliminación del grupo saliente catalizada por ácido.

Paso 1: protonación del grupo saliente. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente. ***Paso 3:*** desprotonación.



Algunas reacciones que pueden realizarse como sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo en condiciones básicas en la actualidad funcionan mucho mejor con un catalizador ácido. Por ejemplo, la aspirina se prepara a partir del ácido salicílico y anhídrido acético. Cuando estos reactivos se mezclan, la reacción procede de manera lenta. La adición de una gota de ácido sulfúrico acelera la reacción, y se completa en uno o dos minutos.



PROBLEMA 21-15

(a) Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por ácido del ácido salicílico con anhídrido acético.

(b) Explique por qué una sola gota de ácido sulfúrico aumenta en forma drástica la rapidez de reacción.

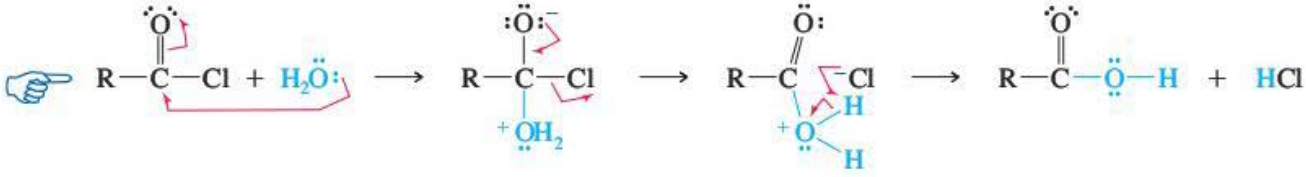
21-7 Hidrólisis de los derivados de ácidos carboxílicos

Todos los derivados de ácido se hidrolizan para formar ácidos carboxílicos. En la mayoría de los casos, la hidrólisis ocurre en condiciones ácidas o básicas. La reactividad de los derivados de ácido hacia la hidrólisis varía de los haluros de acilo muy reactivos a las amidas poco reactivas.

21-7A Hidrólisis de los haluros de ácido y anhídridos

Los haluros de ácido y los anhídridos son tan reactivos que se hidrolizan en condiciones neutras. La hidrólisis de un haluro de ácido o de un anhídrido es por lo general una reacción secundaria molesta que ocurre al exponerlos al aire húmedo. La hidrólisis puede evitarse almacenando los

haluros de ácido y los anhídridos en nitrógeno anhidro (seco) y usando disolventes anhidros (secos) y reactivos.



21-7B Hidrólisis de ésteres

La hidrólisis de un éster catalizada por ácido es simplemente la reacción inversa en el equilibrio de la esterificación de Fischer. La adición de agua en exceso conduce al equilibrio hacia el ácido y el alcohol.

La hidrólisis básica de ésteres, llamada **saponificación**, evita el equilibrio que se presenta en la esterificación de Fischer. El ion hidróxido ataca al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. La eliminación del ion alcóxido forma el ácido, y una transferencia de protón rápida produce el ion carboxilato y el alcohol. Esta transferencia de protón tan exotérmica conduce a la **saponificación** hasta su terminación. Se consume un mol completo de la base para desprotonar el ácido.

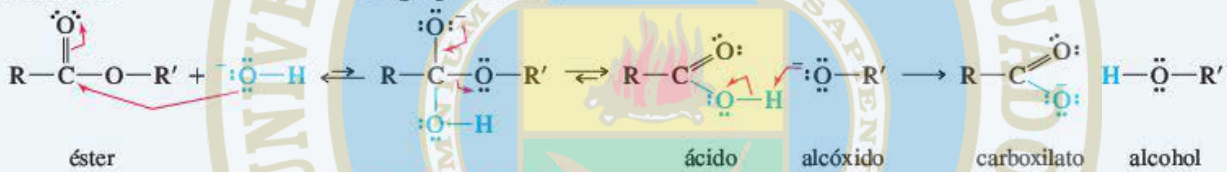
MECANISMO 21-9 Saponificación de un éster

Éste es otro mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la transferencia de un protón para formar el producto final.

Paso 1: adición del nucleófilo.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.

Paso 3: transferencia de protón.



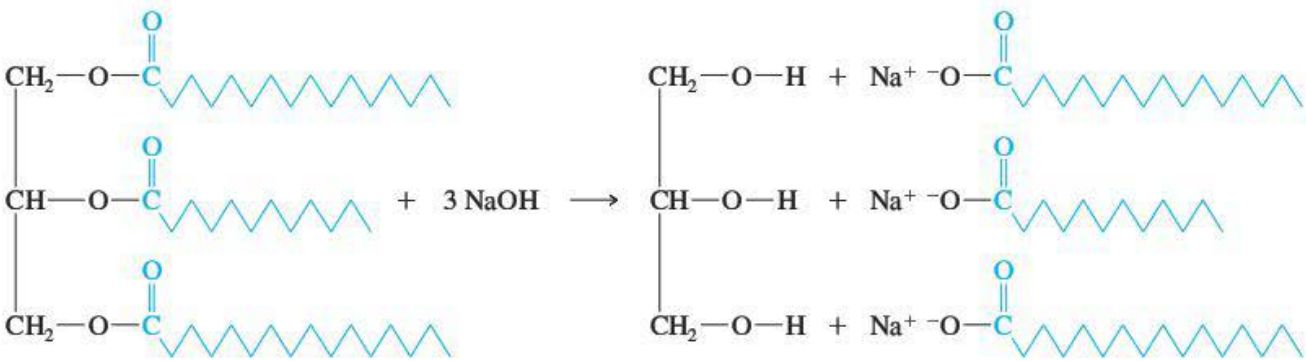
éster — intermediario tetraédrico — ácido — alcóxido — carboxilato — alcohol

Ejemplo



propionato de etilo — propionato de sodio — etanol

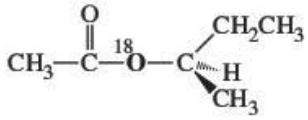
El término *saponificación* (del latín, *saponis*, "jabón") literalmente significa "preparación de jabón". El jabón se prepara por la hidrólisis básica de las grasas, las cuales son ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga (*ácidos grasos*) con el triol glicerol. Cuando el hidróxido de sodio hidroliza una grasa, las sales de carboxilato de sodio de cadena larga resultantes son lo que conocemos como jabón. En el capítulo 25 se explicarán con más detalle los jabones y detergentes.



una grasa (triéster de glicerol) — glicerol — jabón (sales de ácidos grasos)

PROBLEMA 21-16

Suponga que tiene acetato de (*R*)-2-butilo ópticamente puro que ha sido "marcado" con el isótopo pesado ^{18}O en un átomo de oxígeno como se muestra.



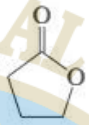
(a) Dibuje un mecanismo para la hidrólisis de este compuesto en condiciones básicas. Prediga cuál de los productos tendrá el ^{18}O marcado. También prediga si el producto butan-2-ol será (*R*) puro, (*S*) puro o se racemizó (mezcla racémica.
(b) Repita el inciso (a) para la hidrólisis catalizada por ácido de este compuesto.
(c) Explique cómo podría probar de manera experimental cuáles son los productos que están marcados con ^{18}O (el ^{18}O no es radiactivo).

PROBLEMA 21-17

(a) Explique por qué hablamos de la hidrólisis ácida de un éster como *catalizada por ácido*, pero de la hidrólisis básica como *promovida por base*.
(b) La fabricación del jabón siempre usa una base para hidrolizar las grasas y nunca un ácido. Sugiera dos razones para preferir la hidrólisis básica.

PROBLEMA 21-18

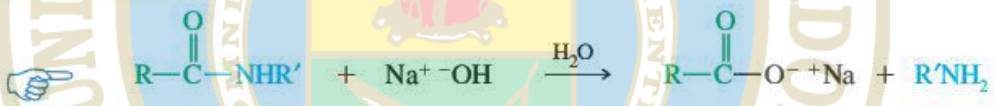
Proponga un mecanismo para la hidrólisis promovida por base de la γ-butirolactona:



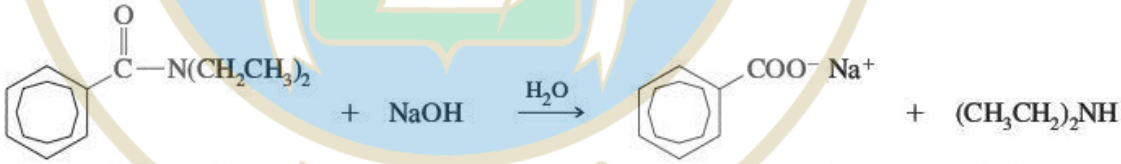
21-7C Hidrólisis de amidas

Las amidas se hidrolizan a ácidos carboxílicos en condiciones ácidas y básicas. Las amidas son los derivados de ácido más estables y se requieren condiciones más fuertes para su hidrólisis que para la hidrólisis de un éster. Las condiciones de hidrólisis comunes involucran el calentamiento prolongado con HCl 6 M o NaOH acuoso al 40 por ciento.

Hidrólisis básica

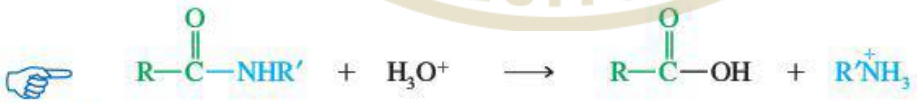


Ejemplo

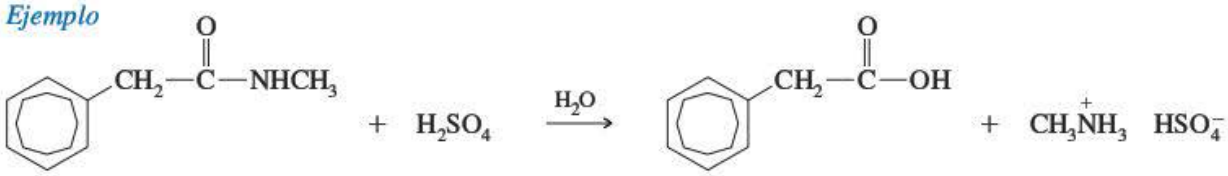


N,*N*-dietilbenzamida — benzoato de sodio — dietilamina

Hidrólisis ácida



Ejemplo



N-metil-2-fenilacetamida — ácido fenilacético — sulfato ácido de metilamonio

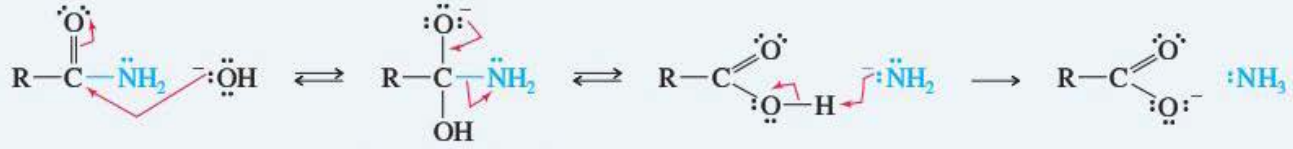
El mecanismo de la hidrólisis básica (mostrado a continuación para una amida primaria) es similar al de la hidrólisis de un éster. El hidróxido ataca al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. La eliminación de un ion amiduro produce un ácido carboxílico, el cual es desprotonado con rapidez para formar la sal del ácido y amoniaco.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR OMNIUM SCIENTIA SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

MECANISMO 21-10 Hidrólisis básica de una amida

Éste es otro mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la transferencia de un protón para formar los productos finales.

Paso 1: adición del nucleófilo. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente. ***Paso 3:*** transferencia de protón.



intermediario tetraédrico

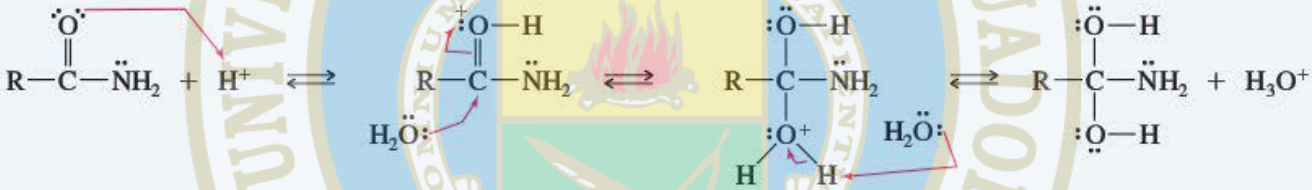
En condiciones ácidas, el mecanismo de la hidrólisis de la amida se parece a la hidrólisis catalizada por ácido de un éster. La protonación del grupo carbonilo lo activa hacia el ataque nucleofílico del agua para formar un intermediario tetraédrico. La protonación del grupo amino le permite salir como la amina. La transferencia de protón exotérmica y rápida produce el ácido y la amina protonada.

MECANISMO 21-11 Hidrólisis ácida de una amida

Este mecanismo se lleva a cabo en dos pasos.

Primera mitad: adición del nucleófilo (agua) catalizada por ácido.

Paso 1: protonación del carbonilo. ***Paso 2:*** adición del nucleófilo. ***Paso 3:*** pérdida de un protón.



Segunda mitad: eliminación del grupo saliente catalizada por ácido.

Paso 1: protonación del grupo saliente. ***Paso 2:*** eliminación del grupo saliente. ***Paso 3:*** desprotonación.



PROBLEMA 21-19

Dibuje las estructuras resonantes más importantes para ambos cationes estabilizados por resonancia en el mecanismo para la hidrólisis de una amida catalizada por ácido.

PROBLEMA 21-20

Proponga un mecanismo para la hidrólisis de *N,N*-dimetilacetamida
(a) en condiciones básicas **(b)** en condiciones ácidas

PROBLEMA 21-21

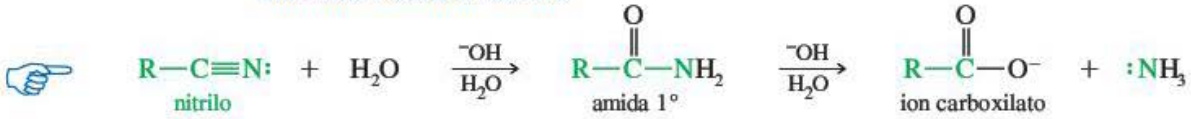
El equilibrio para la hidrólisis de amidas, en condiciones ácidas y básicas, se favorece hacia los productos. Use sus mecanismos para la hidrólisis de *N,N*-dimetilacetamida para mostrar cuáles pasos son lo suficientemente exotérmicos para conducir las reacciones hasta su terminación.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA FUNDADA EN 1622 QUITO

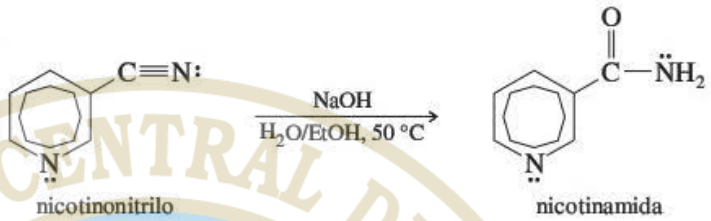
21-7D Hidrólisis de nitrilos

Los nitrilos se hidrolizan a amidas y posteriormente a ácidos carboxílicos, por calentamiento con ácido o base en medio acuoso. Las condiciones moderadas pueden hidrolizar un nitrilo sólo hasta la amida. Las condiciones más fuertes pueden hidrolizarlos hasta el ácido carboxílico.

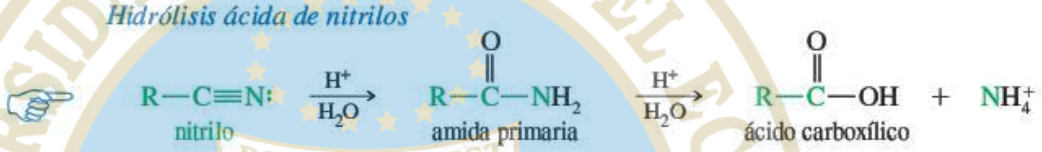
Hidrólisis básica de nitrilos



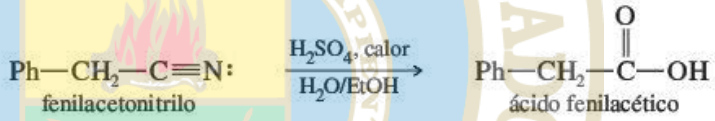
Ejemplo



Hidrólisis ácida de nitrilos



Ejemplo

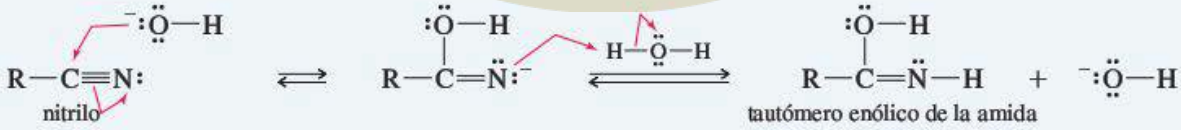


El mecanismo para la hidrólisis básica comienza con el ataque del hidróxido al carbono electrofílico del grupo ciano. La protonación forma el tautómero enólico inestable de una amida. La eliminación de un protón del oxígeno y la reprotonación en el nitrógeno forma la amida. La hidrólisis posterior de la amida a la sal de carboxilato involucra el mismo mecanismo promovido por base que ya se explicó.

MECANISMO 21-12 Hidrólisis de un nitrilo catalizada por base

Paso 1: adición del ion hidróxido al carbono del grupo ciano.

Paso 2: la protonación conduce al enol de una amida.



Paso 3: la eliminación y la adición de un protón (tautomerismo) conduce a la amida.



PROBLEMA 21-22

Proponga un mecanismo para la hidrólisis básica del benzonitrilo al ion benzoato y amoniaco.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

PROBLEMA 21-23

El mecanismo para la hidrólisis ácida de un nitrilo se parece a la hidrólisis básica, excepto que el nitrilo se protona primero, activándose hacia el ataque por un nucleófilo débil (agua). En condiciones ácidas, la transferencia de protones (tautomerismo) involucra la protonación en el nitrógeno seguida por la desprotonación en el oxígeno. Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del benzonitrilo a la benzamida.

21-8 Reducción de derivados de ácido

Los ácidos carboxílicos y sus derivados pueden reducirse a alcoholes, aldehídos y aminas. Debido a que son relativamente difíciles de reducir, los derivados de ácido por lo general requieren un agente reductor fuerte como el hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$).

21-8A Reducción a alcoholes

El hidruro de litio y aluminio reduce ácidos, cloruros de ácido y ésteres a alcoholes primarios. (La reducción de ácidos se estudió en la sección 20-13).



Ejemplo

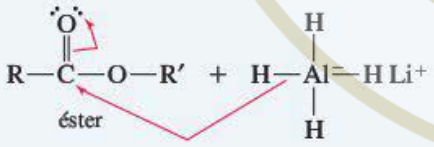


Los ésteres y los cloruros de ácido reaccionan a través de un mecanismo de adición-eliminación para formar aldehídos, los cuales se reducen con rapidez a alcóxidos. Después de que se completa la reducción, se adiciona un ácido diluido para protonar el alcóxido.

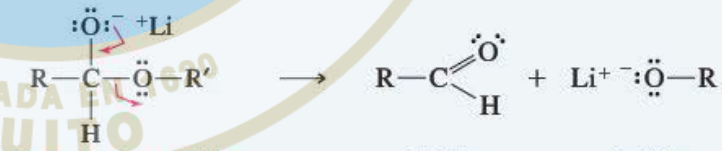
MECANISMO 21-13 Reducción de un éster por medio de hidruro

La sustitución nucleofílica en el grupo acilo forma un aldehído, el cual se reduce posteriormente al alcohol.

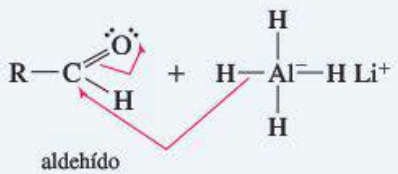
Paso 1: adición del nucleófilo (hidruro).



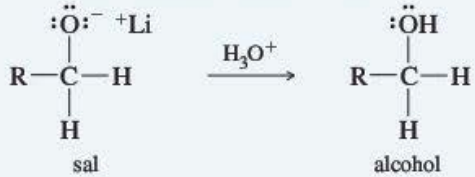
Paso 2: eliminación del alcóxido.



Paso 3: adición de un segundo ion hidruro.



Paso 4: adición de un ácido al final de la reacción para protonar el alcóxido.



PROBLEMA 21-24

(a) ¿En cuál(es) paso(s) de la reducción de un éster por medio de hidruro el compuesto experimenta la reducción? (*Sugerencia*: cuente los enlaces carbono-oxígeno).

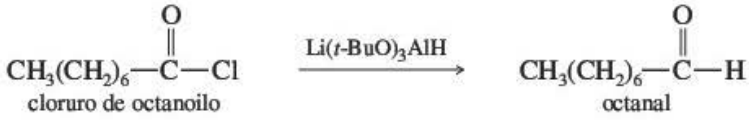
(b) Proponga un mecanismo para la reducción del cloruro de octanoilo con hidruro de litio y aluminio.

21-8B Reducción a aldehídos

Los cloruros de ácido son más reactivos que otros derivados de ácido y se reducen a aldehídos por medio de agentes reductores moderados como el hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio. Esta reducción la explicamos en las secciones 18-11 y 20-14.

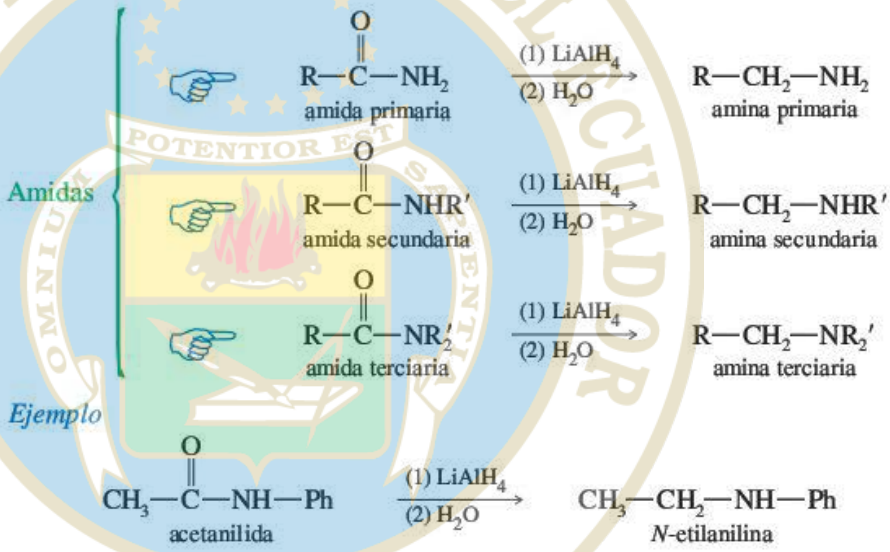


Ejemplo



21-8C Reducción a aminas

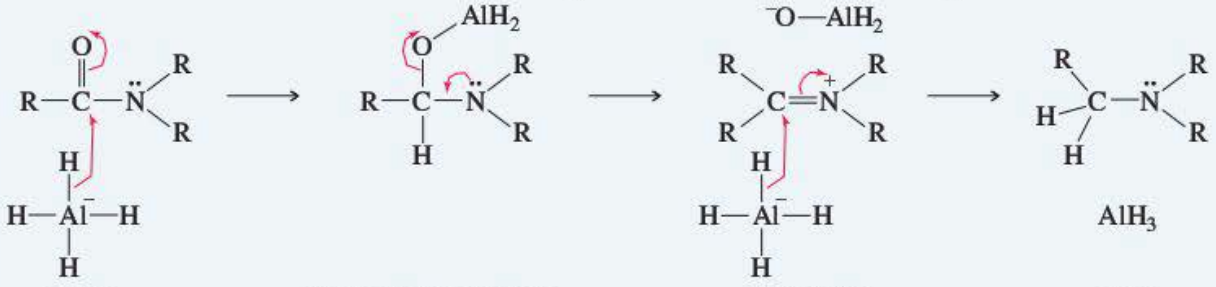
El hidruro de litio y aluminio reduce amidas y nitrilos a aminas, siendo una de las mejores rutas sintéticas para aminas (secciones 19-20 y 19-21B). Las amidas primarias y los nitrilos se reducen a aminas primarias. Las amidas secundarias se reducen a aminas secundarias, y las amidas terciarias se reducen a aminas terciarias.



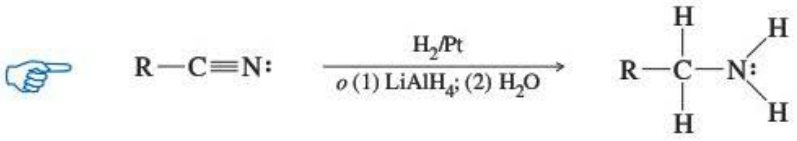
El mecanismo de esta reducción comienza como una sustitución nucleofílica en el grupo acilo típica, con la adición de un ion hidruro al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. Sin embargo, el átomo de nitrógeno es un mal grupo saliente y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, formando un complejo con aluminio, es un buen grupo saliente. El átomo de oxígeno sale, formándose una imina o una sal de iminio que se reduce rápidamente a la amina.

MECANISMO 21-14 Reducción de una amida a una amina

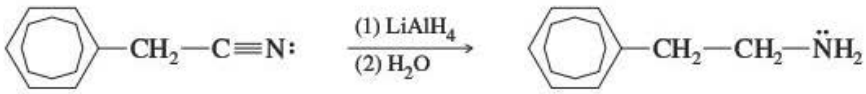
Paso 1: adición del hidruro. ***Paso 2:*** sale el oxígeno. ***Paso 3:*** adición del segundo hidruro.



Los nitrilos se reducen a aminas primarias.



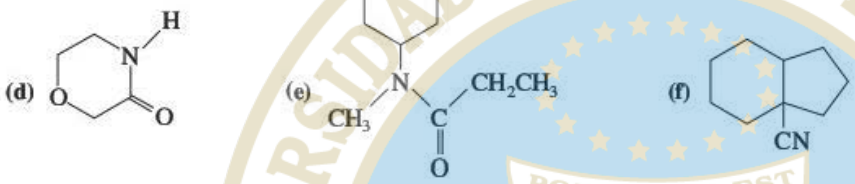
Ejemplo



PROBLEMA 21-25

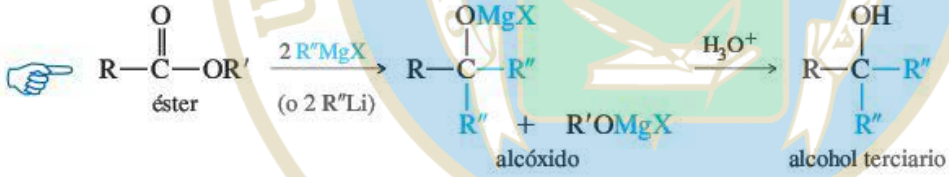
Escriba los productos esperados de la reducción por medio de hidruro de litio y aluminio de los siguientes compuestos (seguida por hidrólisis).

(a) butironitrilo **(b)** *N*-ciclohexilacetamida **(c)** ε-caprolactama



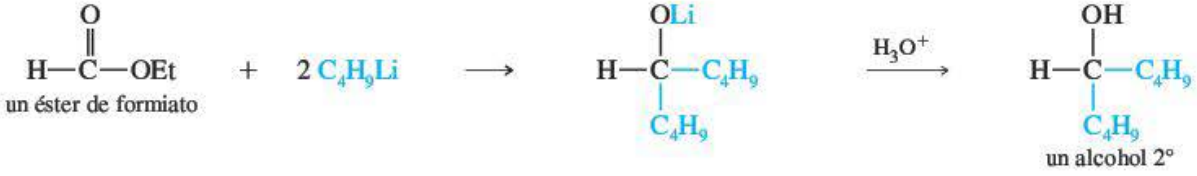
21-9 Reacciones de derivados de ácido con reactivos organometálicos

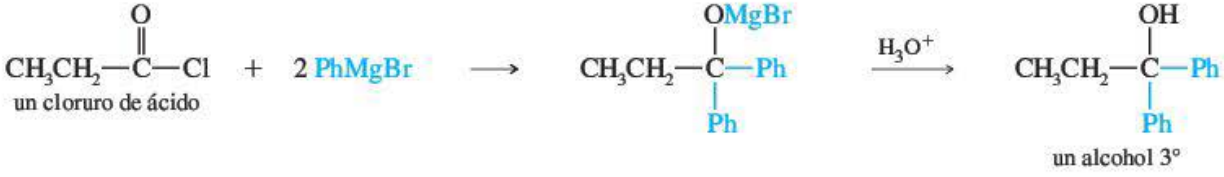
Ésteres y cloruros de ácido Los reactivos de Grignard y los organolitio se adicionan dos veces a los cloruros de ácido y a los ésteres para formar alcóxidos (sección 10-9D). La protonación de los alcóxidos produce alcoholes.



Ejemplos





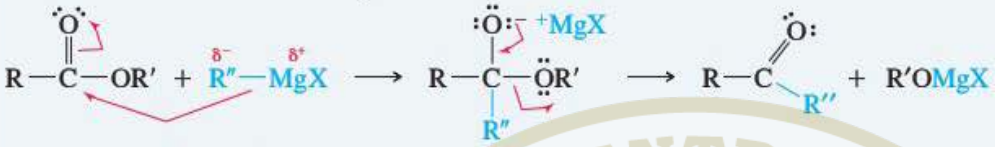


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
FUNDADA EN 1620
QUITO

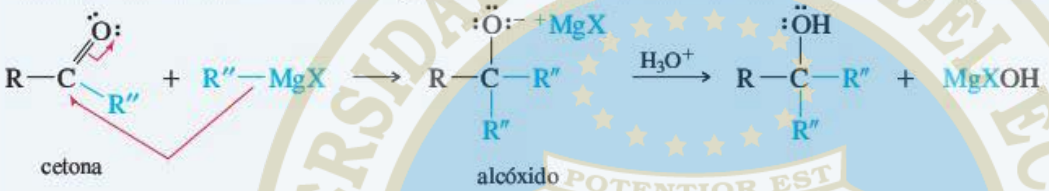
El mecanismo involucra una sustitución nucleofílica sobre el átomo de carbono del grupo acilo. El ataque por el reactivo organometálico, un carbanión, seguido por la eliminación del alcóxido (de un éster) o del cloruro (de un cloruro de ácido), forma una cetona. Se adiciona un segundo equivalente del reactivo organometálico a la cetona para formar el alcóxido. La hidrólisis produce alcoholes terciarios, a menos que el éster original sea un formiato (R = H), el cual forma un alcohol secundario. En cada caso, dos de los grupos en el producto son iguales, derivados del reactivo organometálico.

MECANISMO 21-15 Reacción de un éster con dos moles de un reactivo de Grignard

Paso 1: adición del reactivo de Grignard. ***Paso 2:*** eliminación del alcóxido.

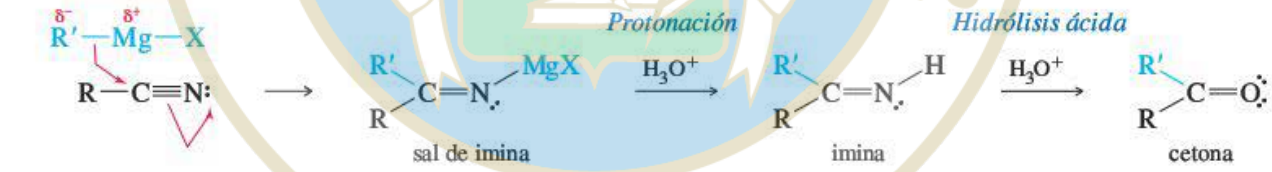


Paso 3: adición de otro reactivo de Grignard. ***Fin de la reacción:*** adición de un ácido para protonar el alcóxido.

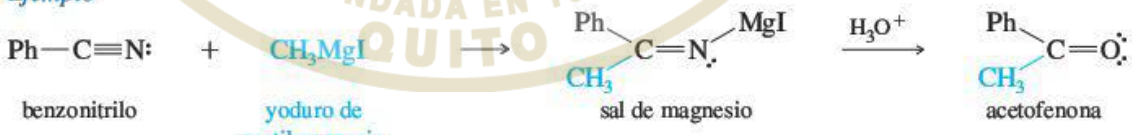


Nitrilos Un reactivo de Grignard o de organolitio ataca al grupo ciano electrofílico para formar la sal de una imina. La hidrólisis ácida de la sal (en un paso posterior) forma la imina, la cual se hidroliza más tarde a una cetona (sección 18-10).

Ataque al grupo ciano electrofílico *Protonación* *Hidrólisis ácida*



Ejemplo



Consejo *para resolver problemas*

Se adicionan reactivos de Grignard a ésteres y cloruros de ácidos para obtener alcoholes terciarios, que tienen un grupo proveniente del éster o del cloruro de ácido y dos grupos idénticos provenientes del reactivo de Grignard. Los ésteres de *formiato* forman alcoholes secundarios, con un hidrógeno proveniente del éster y dos grupos idénticos proveniente del reactivo de Grignard.

PROBLEMA 21-26

Dibuje un mecanismo para la hidrólisis ácida de la sal de magnesio mostrada antes para dar la acetofenona.

PROBLEMA 21-27

Dibuje un mecanismo para la reacción del cloruro de propanoilo con 2 moles de bromuro de fenilmagnesio.

PROBLEMA 21-28

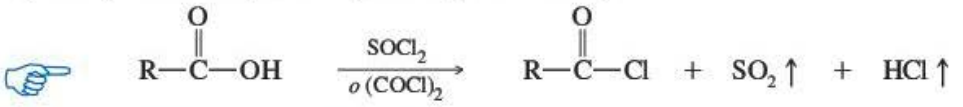
Indique qué reactivo de Grignard y cuál éster o nitrilo usaría para sintetizar
(a) 4-fenilheptan-4-ol **(b)** heptan-4-ol **(c)** pentan-2-ona

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

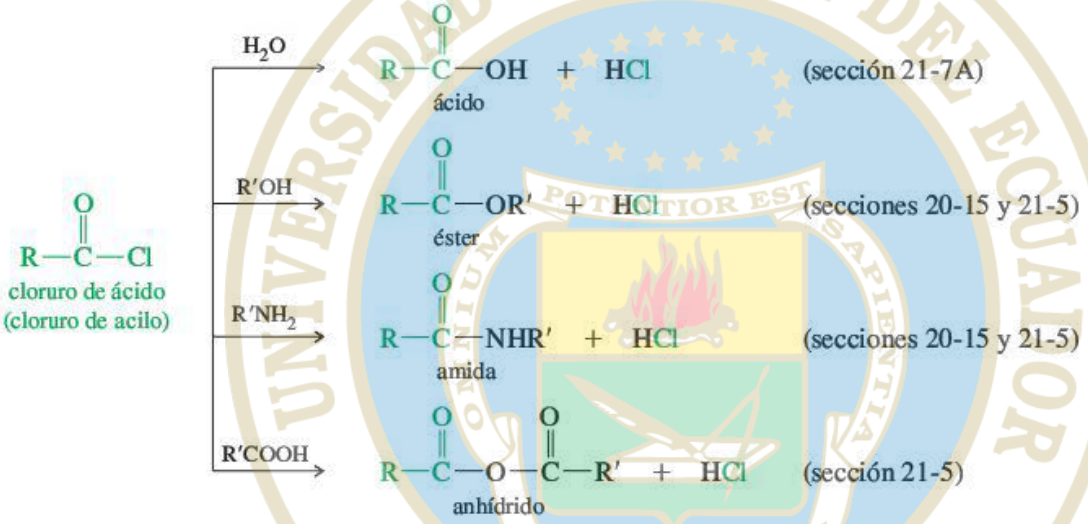
21-10 Resumen de la química de los cloruros de ácido

Habiendo explicado las reacciones y los mecanismos característicos de todos los derivados de ácido comunes, ahora repasamos la síntesis y las reacciones de cada tipo de compuesto. Además, estas secciones estudian cualquier reacción que sea peculiar para cada clase específica de derivados de ácido.

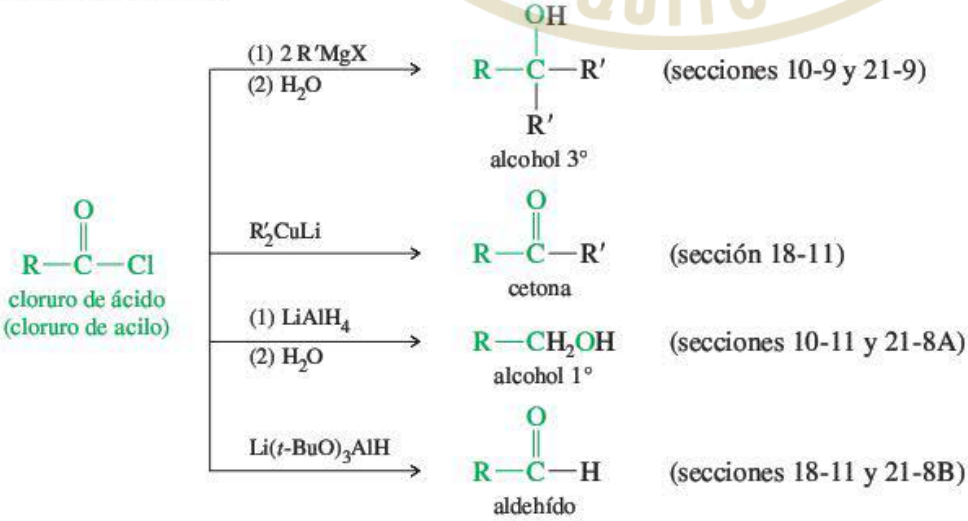
Síntesis de cloruros de ácido Los cloruros de ácido (cloruros de acilo) se sintetizan a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes usando una variedad de reactivos. El cloruro de tionilo ($SOCl_2$) y el cloruro de oxalilo ($COCl)_2$ son los reactivos más convenientes debido a que sólo producen subproductos gaseosos (sección 20-15).



Reacciones de los cloruros de ácido Los cloruros de ácido reaccionan rápidamente con agua y otros nucleófilos, y por tanto no se encuentran en la naturaleza. Debido a que son los derivados de ácido más reactivos, los cloruros de ácido se convierten con facilidad en otros derivados de ácido. Con frecuencia, la mejor ruta sintética para un éster, un anhídrido o una amida involucra el uso de un cloruro de acilo como un intermediario.



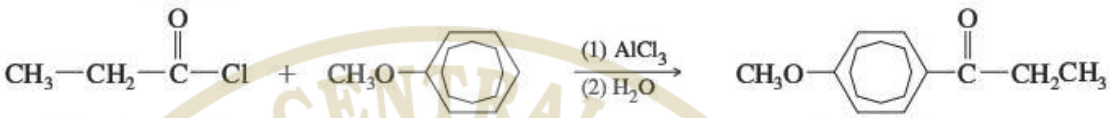
Los reactivos de Grignard y los organolitio se adicionan dos veces a los cloruros de ácido para obtener alcoholes 3° (después de la hidrólisis). Los dialquilcupratos de litio sólo se adicionan una vez para obtener cetonas. El hidruro de litio y aluminio adiciona dos veces un hidruro a los cloruros de ácido, reduciéndolos a alcoholes 1° (después de la hidrólisis). Los cloruros de ácido reaccionan con un agente reductor más débil, hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio, para formar aldehídos.



Acilación de Friedel-Crafts de anillos aromáticos En presencia de cloruro de aluminio, los haluros de acilo acilan al benceno, a los halobencenos y a los derivados de benceno activados. La acilación de Friedel-Crafts se explica con detalle en la sección 17-11.



Ejemplo



cloruro de propionilo — anisol — *p*-metoxipropiofenona (producto principal)

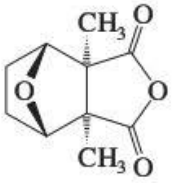
PROBLEMA 21-29

Dibuje un mecanismo para la acilación de anisol con cloruro de propionilo. Recuerde que la acilación de Friedel-Crafts involucra un ion acilio como el electrófilo en la sustitución electrofílica aromática.

PROBLEMA 21-30

Muestre cómo podría usarse la acilación de Friedel-Crafts para sintetizar los siguientes compuestos.
(a) acetofenona **(b)** benzofenona **(c)** *n*-butilbenceno

21-11 Resumen de la química de anhídridos

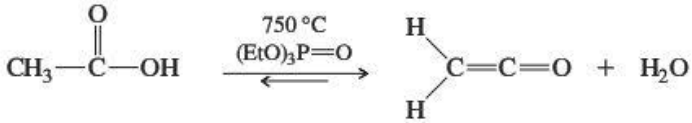


cantaridina

Como los cloruros de ácido, los anhídridos son derivados de ácido activados y con frecuencia se usan para los mismos tipos de acilaciones. Los anhídridos no son tan reactivos como los cloruros de ácido, y en ocasiones se encuentran en la naturaleza. Por ejemplo, la cantaridina es un compuesto tóxico presente en la "mosca española", la cual se usa como un vesicante ("que ocasiona quemaduras y ampollas") para eliminar verrugas en la piel.

Debido a que los anhídridos no son tan reactivos como los cloruros de ácido, con frecuencia son más selectivos en sus reacciones. Los anhídridos son valiosos cuando el cloruro de ácido necesario es muy reactivo, no existe o es más costoso que el anhídrido correspondiente.

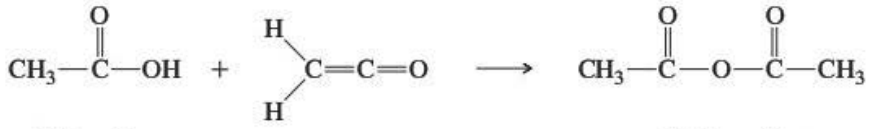
Anhídrido acético El anhídrido acético es el anhídrido de ácido carboxílico más importante. Se producen casi 4 mil millones de libras por año, principalmente para la síntesis de plásticos, fibras y fármacos. (Vea la síntesis de la aspirina en la página 1008.) El anhídrido acético consiste de dos moléculas de ácido acético, menos una molécula de agua. La síntesis industrial más común comienza con la deshidratación del ácido acético para formar la cetena.



ácido acético — cetena

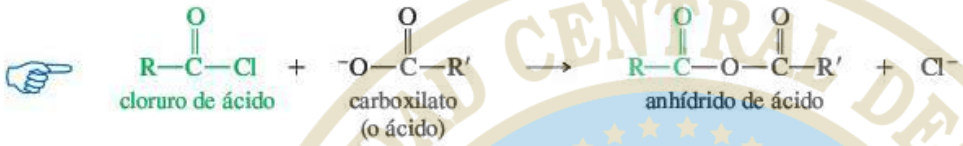
Esta deshidratación es muy endotérmica ($\Delta H = +147$ kJ/mol $= +35$ kcal/mol), pero hay un gran incremento en la entropía al formarse dos moléculas a partir de una. Por tanto, a una temperatura lo suficientemente alta (750 °C es común), el equilibrio favorece a los productos. El fosfato de trietilo se adiciona como catalizador para mejorar la rapidez de la reacción.

La cetena (un gas a temperatura ambiente) se adiciona directamente al ácido acético, reaccionando de manera rápida y cuantitativa para formar anhídrido acético. Esta preparación económica a gran escala hace que el anhídrido acético sea un reactivo de acilación conveniente y económico.



ácido acético cetena anhídrido acético

Síntesis general de anhídridos Los otros anhídridos se prepararan por medio de métodos menos especiales. El método más general para la preparación de anhídridos es la reacción de un cloruro de ácido con un ácido carboxílico o una sal de carboxilato.



cloruro de ácido carboxilato (o ácido) anhídrido de ácido

Ejemplos

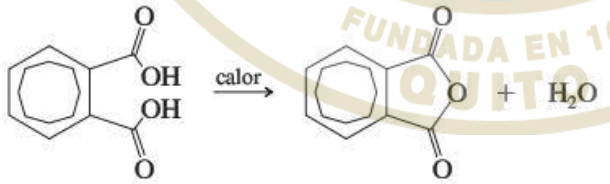


cloruro de acetilo ácido benzoico anhídrido acético benzoico piridina · HCl

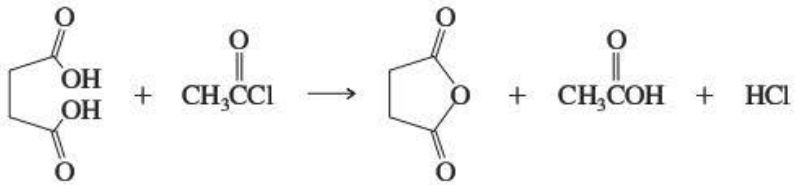


cloruro de acetilo formiato de sodio anhídrido acético fórmico

Algunos anhídridos cíclicos se preparan sólo calentando el diácido correspondiente. En ocasiones se adiciona un agente deshidratante, como el cloruro de acetilo o el anhídrido acético, para acelerar esta reacción. Debido a que los anhídridos cíclicos con cinco y seis miembros son muy estables, el equilibrio favorece a los productos cíclicos.



ácido ftálico anhídrido ftálico (vapor)

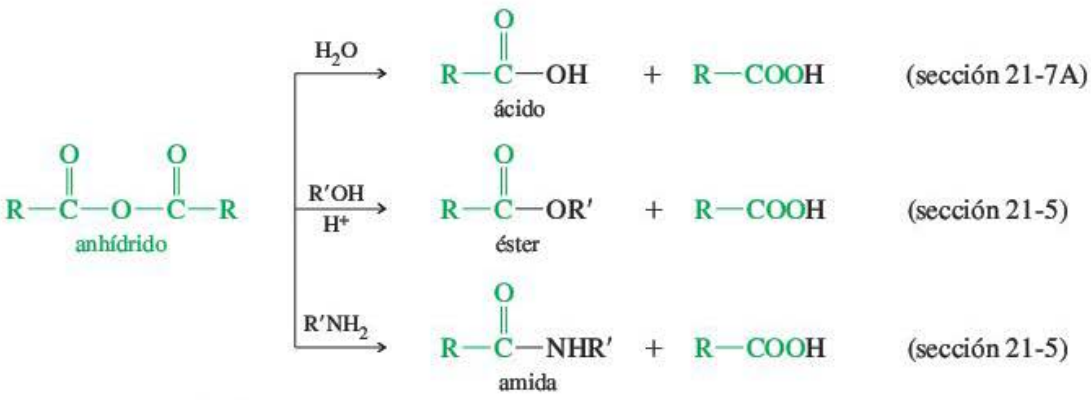


ácido succínico anhídrido succínico

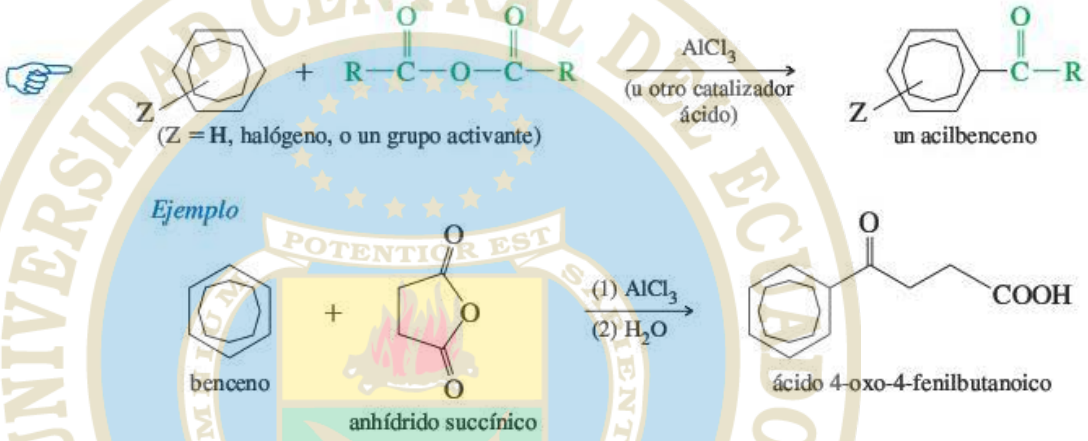


La cantárida segrega cantaridina, un vesicante poderoso. Aplastar una cantárida entre los dedos causa ampollas severas en la piel. Cuando los caballos comen heno que contiene cantáridas, con frecuencia mueren de gastroenteritis y falla renal debido al envenenamiento por cantaridina.

Reacciones de los anhídridos Los anhídridos experimentan muchas de las mismas reacciones que los cloruros de ácido. Como los cloruros de ácido, los anhídridos se convierten con facilidad en derivados de ácido menos reactivos.

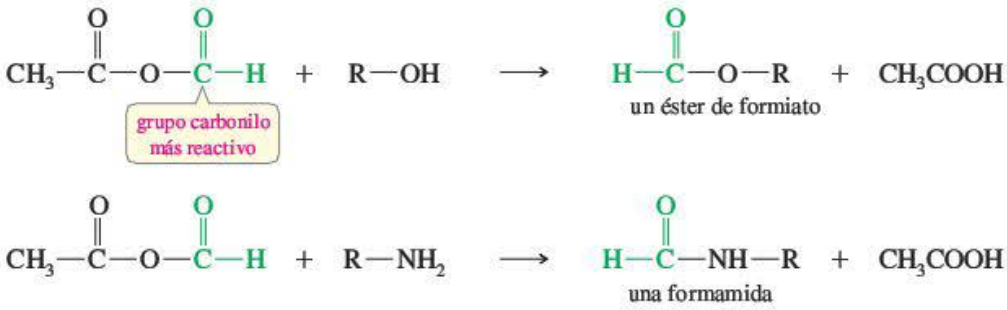


Como los cloruros de ácido, los anhídridos participan en la acilación de Friedel-Crafts. El catalizador puede ser cloruro de aluminio, ácido polifosfórico (PPA) u otros compuestos ácidos. Los anhídridos cíclicos dan una funcionalidad adicional en la cadena lateral del producto aromático.



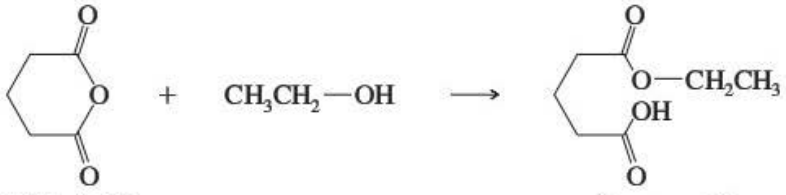
La mayoría de las reacciones de los anhídridos involucran la pérdida de una de las dos moléculas de ácido como un grupo saliente. Si se necesita activar un ácido valioso, convertirlo al anhídrido permitiría que sólo la mitad de los grupos ácidos reaccionara. Convertir el ácido en un cloruro de ácido sería más eficiente debido a que permitiría que todos los grupos ácidos reaccionaran. Sin embargo, existen tres ejemplos específicos donde se prefieren los anhídridos.

1. *Uso del anhídrido acético.* El anhídrido acético es económico y conveniente de usar, y con frecuencia da mejores rendimientos que el cloruro de acetilo para la acetilación de alcoholes (para preparar ésteres de acetato) y aminas (para preparar acetamidas).
2. *Uso del anhídrido acético fórmico.* El cloruro de formilo (el cloruro de ácido del ácido fórmico) no puede usarse para la formilación debido a que se descompone con rapidez a CO y HCl. El anhídrido acético fórmico, preparado a partir de formiato de sodio y cloruro de acetilo, reacciona principalmente en el grupo formilo. La falta de un grupo alquilo voluminoso y donador de densidad electrónica hace que el grupo formilo esté menos impedido y sea más electrofílico que el grupo acetilo. Los alcoholes y las aminas son formilados por el anhídrido acético fórmico para formar ésteres de formiato y formamidas, respectivamente.



3. *Uso de anhídridos cíclicos para preparar compuestos difuncionales.* Con frecuencia es necesario convertir sólo un grupo ácido de un diácido en un éster o una amida. Esta transformación se logra con facilidad usando un anhídrido cíclico.

Cuando un alcohol o una amina reaccionan con un anhídrido cíclico, sólo uno de los grupos carboxilo en el anhídrido se convierte en un éster o una amida. El otro sale como un ion carboxilato y resulta un derivado monofunctionalizado.



anhídrido glutárico éster monoetílico

PROBLEMA 21-31

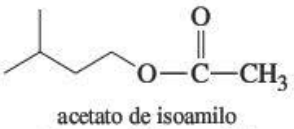
(a) Indique cuáles son los productos esperados cuando el anhídrido acético fórmico reacciona con (i) anilina y (ii) alcohol bencílico.
(b) Proponga un mecanismo para estas reacciones.

PROBLEMA 21-32

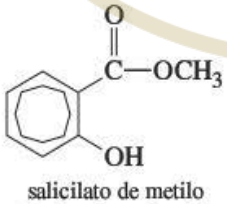
Muestre cómo usaría anhídridos para sintetizar los siguientes compuestos. En cada caso, explique por qué podría preferirse un anhídrido que un cloruro de ácido.
(a) formiato de *n*-octilo **(b)** acetato de *n*-octilo
(c) monoamida del ácido ftálico **(d)** éster monometílico del ácido succínico

21-12 Resumen de la química de los ésteres

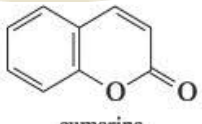
Los ésteres están entre los derivados de ácido más comunes. Se encuentran en los aceites de las plantas, donde dan los aromas a las frutas que asociamos con la madurez de las mismas. Por ejemplo, el olor de los plátanos maduros proviene principalmente del acetato de isoamilo. El aceite de gaulteria contiene salicilato de metilo, el cual también ha sido usado como una medicina. El aceite de lavanda y el trébol dulce contienen pequeñas cantidades de cumarina, la cual da profundidad y longevidad a sus olores. Los cachalotes usan esperma de ballena, un éster ceroso, para regular su flotabilidad en el agua y posiblemente como una cámara de resonancia para la comunicación bajo el agua.



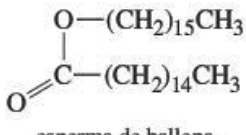
acetato de isoamilo
(acetato de isopentilo)



salicilato de metilo
(aceite de gaulteria)



cumarina



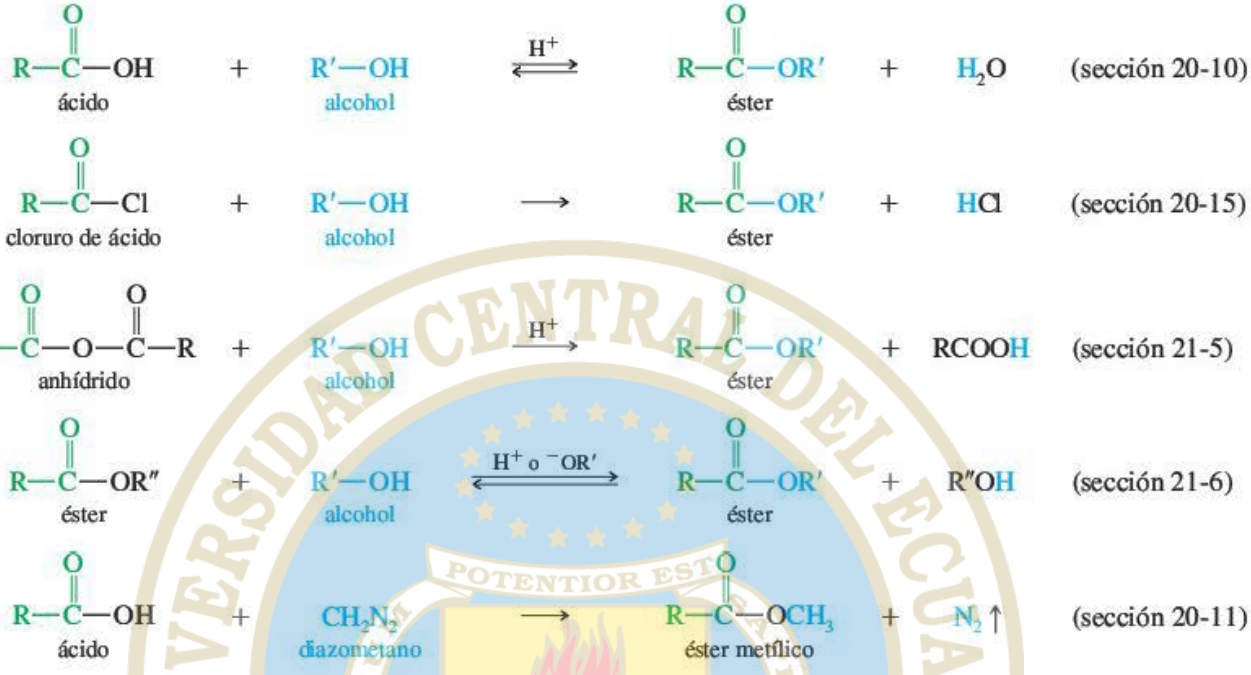
esperma de ballena
(palmitato de cetilo)

Los ésteres se usan mucho como disolventes en la industria. El acetato de etilo es un buen disolvente para una amplia variedad de compuestos, y su toxicidad es baja en comparación con otros disolventes. El acetato de etilo también se encuentra en productos domésticos como limpiadores, líquidos para pulir, pegamentos y acabados en aerosol. El butirato de etilo y el butirato de butilo fueron muy usados alguna vez como disolventes para pinturas y acabados, incluyendo el "barniz de butirato" que se rociaba sobre la estructura que cubre las alas de los aviones para hacerlas más fuertes y rígidas. Los poliésteres (que se estudiarán más adelante en esta sección y en el capítulo 26) están entre los polímeros más comunes, usados en telas (Dacrón®), películas (cintas VCR) y plásticos sólidos (botellas de refresco).

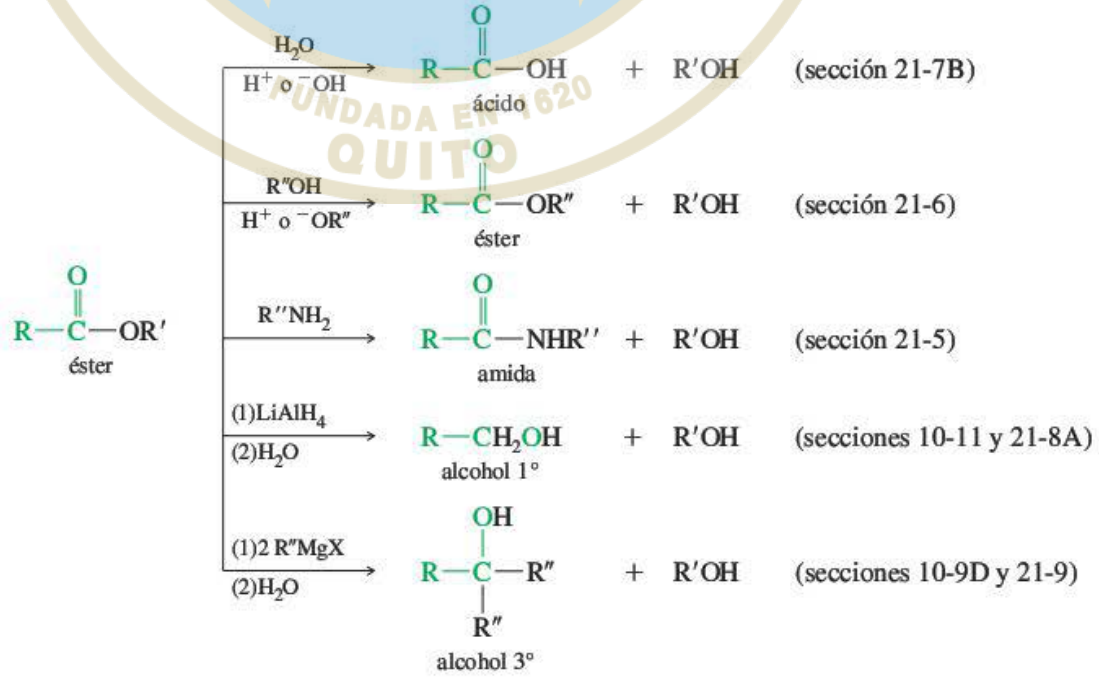
La cumarina es un anticoagulante que retarda la coagulación de la sangre, produciendo hemorragias. Su aroma es similar a la vainilla, por lo que en ocasiones se encuentra como un adulterante en el saborizante de vainilla importado. Su ingestión puede ser fatal.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1620 QUITO

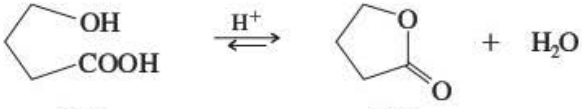
Síntesis de ésteres Los ésteres se sintetizan por lo general por medio de la esterificación de Fischer de un ácido con un alcohol o por medio de la reacción de un cloruro (o anhídrido) de ácido con un alcohol. Los ésteres metílicos pueden prepararse tratando el ácido con diazometano. El grupo alcohol en un éster puede cambiarse por medio de una transesterificación, la cual puede ser catalizada por un ácido o por una base.



Reacciones de los ésteres Los ésteres son mucho más estables que los anhídridos y los cloruros de ácido. Por ejemplo, la mayoría de los ésteres no reaccionan con agua en condiciones neutras. Sin embargo, se hidrolizan en condiciones ácidas o básicas, y una amina puede desplazar el grupo alcoxilo para formar una amida. El hidruro de litio y aluminio reduce los ésteres a alcoholes primarios, y los reactivos de Grignard y los organolitios se adicionan dos veces para obtener alcoholes (después de la hidrólisis).



Formación de lactonas Las lactonas sencillas que contienen anillos de cinco y seis miembros con frecuencia son más estables que los hidroxiácidos de cadena abierta. Estas lactonas se forman de manera espontánea en condiciones ácidas (por medio de la esterificación de Fischer).



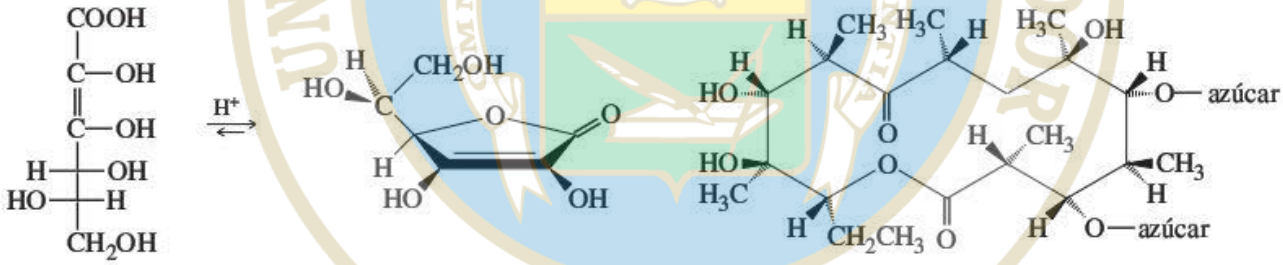
27% 73%

Las lactonas que no están favorecidas por su energía pueden sintetizarse desplazando el equilibrio hacia los productos. Por ejemplo, la lactona del ácido 9-hidroxinonanoico de diez miembros se forma al reaccionar en una disolución diluida de benceno que contiene una traza de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción se desplaza hacia la lactona destilando el azeótropo de benceno/agua para eliminar el agua y desplazar el equilibrio a la derecha.

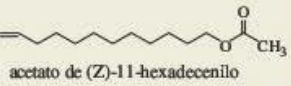


ácido 9-hidroxinonanoico — lactona del ácido 9-hidroxinonanoico (95%) — (eliminada)

Las lactonas son comunes entre los productos naturales. Por ejemplo, el ácido L-ascórbico (vitamina C) es necesario en la dieta humana para evitar la enfermedad del tejido conectivo conocida como escorbuto. En disoluciones ácidas, el ácido ascórbico está como una mezcla en equilibrio de las formas cíclica y acíclica, pero la forma cíclica predomina. La eritromicina es un miembro del grupo de los antibióticos macrólidos (lactonas de anillos grandes), la cual se aísla a partir de la *Streptomyces erythraeus*. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas, por tanto detiene el crecimiento y el desarrollo bacteriano. La eritromicina es efectiva contra una gama amplia de enfermedades, incluyendo los estafilococos, los estreptococos, la clamidia y la enfermedad del legionario.



ácido L-ascórbico (vitamina C) — eritromicina



acetato de (Z)-11-hexadecenilo

Los insectos por lo regular usan *feromonas* como señales químicas para identificar su especie, como señal de alarma o para encontrar pareja. Los ésteres, en particular los de acetato, son algunas de las feromonas sexuales de insectos más comunes.

La polilla de la manzana, *Argyresthia conjugella*, es una plaga que atraviesa las manzanas inmaduras y se las come desde adentro. Una de sus feromonas sexuales es el acetato de (Z)-11-hexadecenilo, el cual se usa para atrapar insectos adultos. Los atrayentes de insectos son sustancias químicas importantes debido a que las trampas creadas con estas feromonas están permitidas para el control de insectos de acuerdo con las reglas de la agricultura "orgánica".



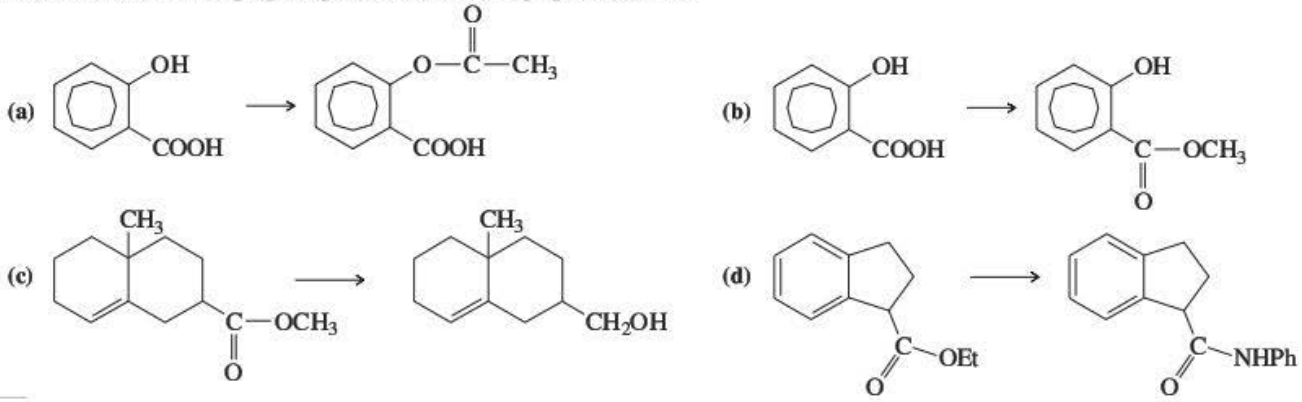
polilla de la manzana

PROBLEMA 21-33

Proponga un mecanismo para la formación de la lactona del ácido 9-hidroxinonanoico, mostrada en la figura anterior.

PROBLEMA 21-34

Sugiera el reactivo más apropiado para cada síntesis y explique su elección.





Prueba de inflación de un satélite Echo en un hangar de dirigibles en Weeksville, NC, el 5 de agosto de 1965.

PROBLEMA 21-35

Muestre cómo sintetizaría cada compuesto, comenzando con un éster que no tenga más de ocho átomos de carbono. Puede usarse cualquier otro reactivo necesario.

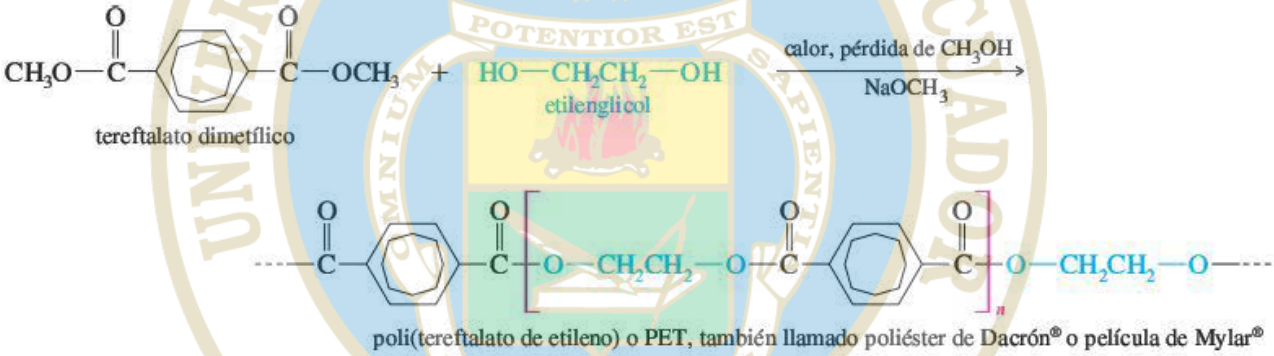
(a) Ph_3C-OH (b) $(PhCH_2)_2CHOH$ (c) $PhCONHCH_2CH_3$

(d) Ph_2CHOH (e) $PhCH_2OH$ (f) $PhCOOH$

(g) $PhCH_2COOCH(CH_3)_2$ (h) $PhCH_2-C(CH_2CH_3)_2$ (con OH) (i) $HO-(CH_2)_8-OH$

Poliésteres En este momento, es probable que esté usando al menos cinco cosas que estén hechas de poliésteres. Su ropa quizá tenga algo de la fibra del poliéster Dacrón®, y seguramente están cosidas con hilo de Dacrón®. Su computadora usa discos floppy hechos de Mylar® y la película óptica en su DVD está hecha de Mylar®. Algunos de los componentes electrónicos de su teléfono celular probablemente están protegidos (cubiertos y aislados de descargas eléctricas) con la resina del poliéster Glyptal®. El refresco que tiene en su mano viene en una botella de plástico que fue moldeada por soplado a partir de una resina del poli(tereftalato de etileno), mejor conocida como PET.

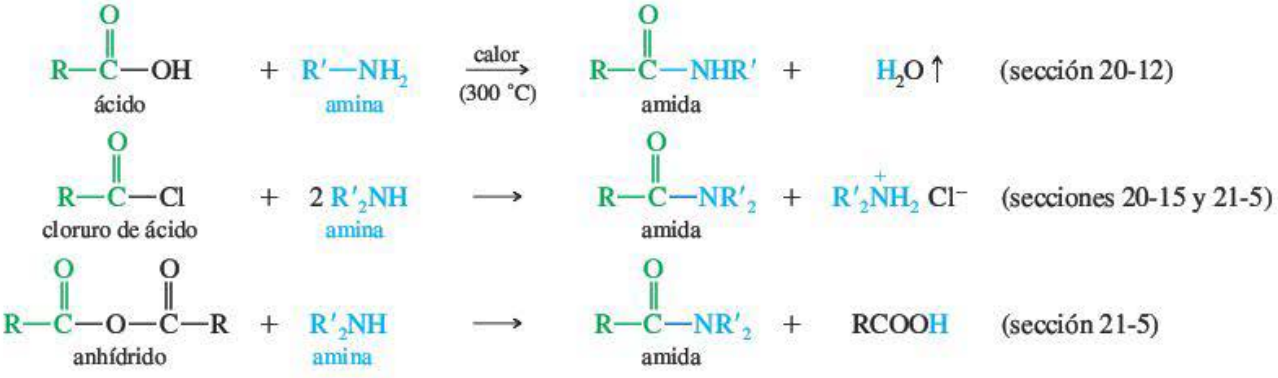
Todos estos plásticos son el mismo compuesto, y están formados por ácido tereftálico (ácido *para*-ftálico) esterificado con etilenglicol. Este poliéster se produce por medio de una transesterificación catalizada por base del tereftalato de dimetilo con etilenglicol a una temperatura de alrededor de 150 °C. A esta temperatura, el metanol escapa como un gas, haciendo que la reacción se complete totalmente. En el capítulo 26 estudiaremos con más detalles los poliésteres y otros polímeros.

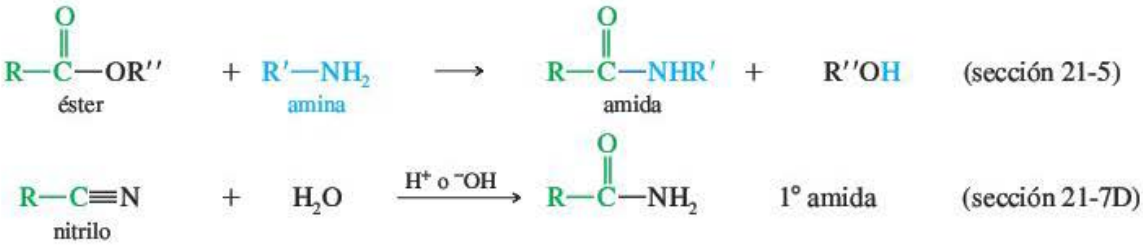


poli(tereftalato de etileno) o PET, también llamado poliéster de Dacrón® o película de Mylar®

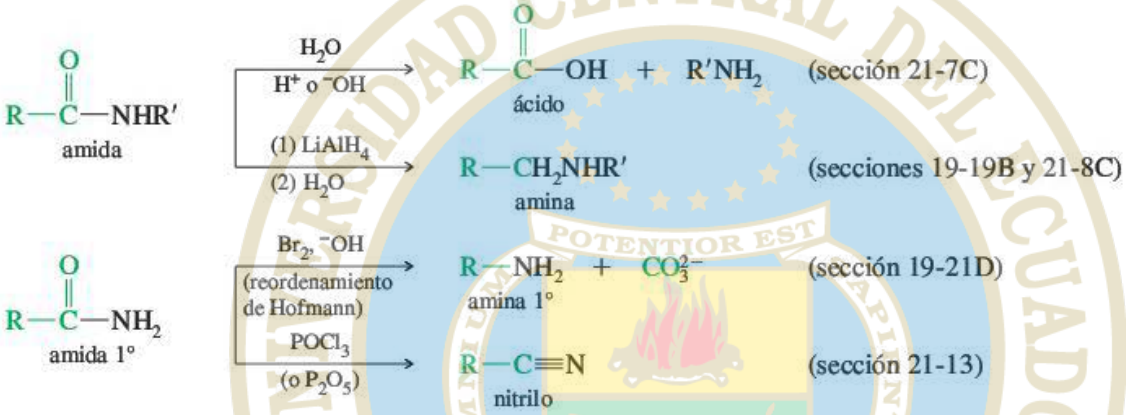
21-13 Resumen de la química de las amidas

Síntesis de amidas Las amidas son los derivados de ácido menos reactivos y pueden producirse a partir de cualquiera de los demás. En el laboratorio, las amidas por lo común se sintetizan por medio de la reacción de un cloruro (o anhídrido) de ácido con una amina. La síntesis industrial más común involucra el calentamiento de un ácido con una amina (a temperaturas altas, en ausencia de oxígeno) para eliminar el agua y favorecer la condensación. Esta técnica industrial sencilla rara vez funciona bien en el laboratorio, pero puede tener éxito si se usa un reactivo de acoplamiento (sección 24-11). Los ésteres reaccionan con aminas y amoniaco para formar amidas y la hidrólisis parcial de los nitrilos también forma amidas.

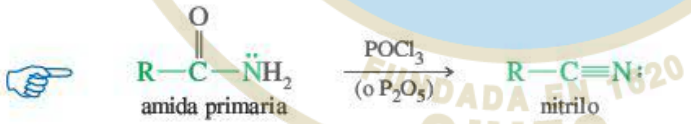




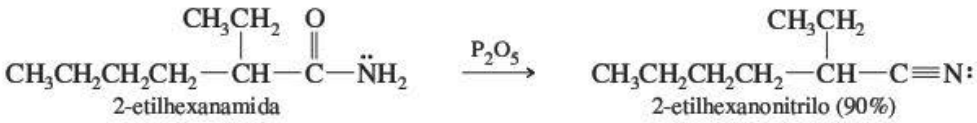
Reacciones de las amidas Debido a que las amidas son los derivados de ácido más estables, no se convierten con facilidad a otros derivados por medio de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Desde el punto de vista sintético, su reacción más importante es la reducción a aminas, la cual es uno de los mejores métodos para sintetizar aminas. El reordenamiento de Hofmann (sección 19-19C) convierte a las amidas en aminas, con la pérdida de un átomo de carbono. Las amidas se hidrolizan con un ácido fuerte o una base fuerte. Así como los nitrilos se hidrolizan a amidas, las amidas pueden deshidratarse para formar nitrilos.



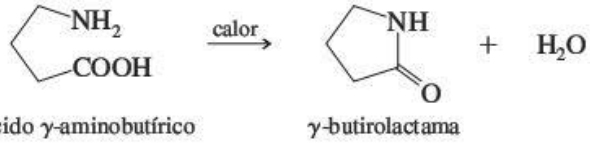
Deshidratación de amidas a nitrilos Los agentes deshidratantes fuertes pueden eliminar agua de una amida primaria para formar un nitrilo. La deshidratación de amidas es uno de los métodos más comunes para la síntesis de nitrilos. El pentóxido de fósforo (P_2O_5) es el reactivo tradicional para esta deshidratación, pero el oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) en ocasiones da mejores rendimientos.



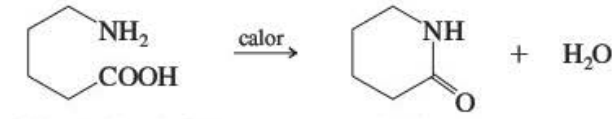
Ejemplo



Formación de lactamas Las lactamas de cinco miembros (γ-lactamas) y las lactamas de seis miembros (δ-lactamas) se forman con frecuencia al calentar o al adicionar un agente deshidratante a los γ- y δ-aminoácidos correspondientes. Las lactamas que contienen anillos más pequeños o más grandes no se forman de manera rápida en estas condiciones.

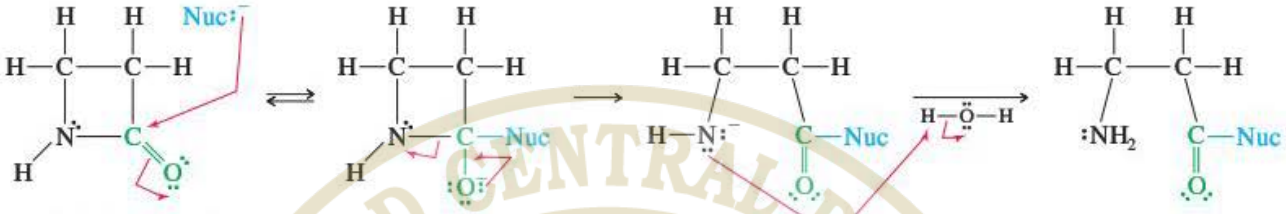


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST LUMEN SAPIENTIAE
FUNDADA EN 1620
QUITO



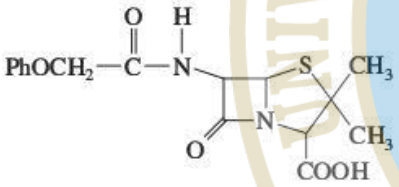
ácido δ-aminovalérico — δ-valerolactama

Reactividad biológica de las β-lactamas Las β-lactamas por lo general son amidas reactivas y son capaces de acilar a una gran variedad de nucleófilos. La tensión grande en el anillo de cuatro miembros es la fuerza motriz para la reactividad inusual de las β-lactamas. Cuando una β-lactama acila a un nucleófilo, el anillo se abre y se libera la tensión del anillo.

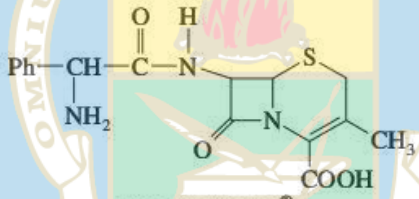


β-propiolactama

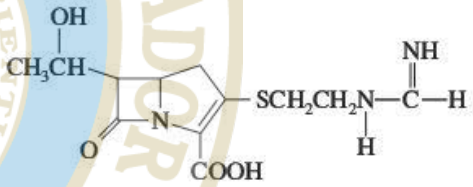
El anillo de β-lactama se encuentra en tres clases importantes de antibióticos, todos aislados de hongos. Las *penicilinas* tienen un anillo de β-lactama fusionado con un anillo de cinco miembros que contiene un átomo de azufre. Las *cefalosporinas* tienen un anillo de β-lactama fusionado con un anillo de seis miembros insaturado que contiene un átomo de azufre. Los *carbapenemos* tienen un anillo de β-lactama fusionado con un anillo de cinco miembros insaturado con un átomo de azufre enlazado al anillo. Las estructuras de la penicilina V, la cefalexina y el imipenemo ejemplifican estas tres clases de antibióticos.



penicilina V, una penicilina



cefalexina (Keflex®), una cefalosporina



imipenemo (Primaxin®), un carbapenemo

Estos antibióticos β-lactámicos es muy probable que funcionen interfiriendo la síntesis de las paredes celulares bacterianas. La figura 21-11 muestra cómo el grupo carbonilo de la β-lactama acila un grupo hidroxilo (de un residuo de serina) en una de las enzimas involucradas en la formación de la pared celular. La enzima acilada se inactiva para la síntesis de la proteína de la pared celular. Este paso de acilación es inusual debido a que convierte una amida en un éster, una reacción desfavorecida (cuesta arriba) ya que es endotérmica. Sin embargo, la β-lactama libera la tensión del anillo de cuatro miembros activando a la amida lo suficiente para acilar a un alcohol y formar un éster; este paso es exotérmico porque libera energía.

Las bacterias resistentes a los fármacos inactivan los antibióticos β-lactámicos hidrolizando el enlace amida del anillo de la lactama. El Augmentin® es una mezcla de un antibiótico β-lactámico (amoxicilina) y clavulanato de potasio, un compuesto que bloquea a la enzima responsable de la hidrólisis. Esta combinación permite que la amoxicilina no sea desactivada por la enzima.

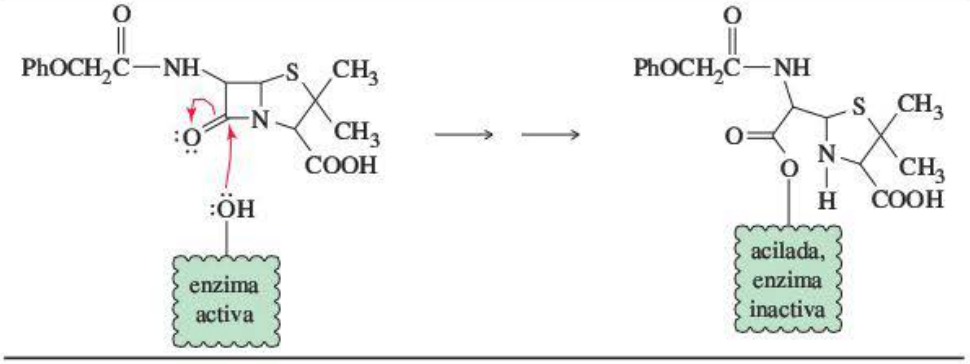


FIGURA 21-11
Acción de los antibióticos β-lactámicos. Los antibióticos β-lactámicos funcionan por medio de la acilación e inactivación de una de las enzimas necesarias para formar la pared celular bacteriana.

PROBLEMA 21-36

Muestre cómo lograría las siguientes transformaciones sintéticas. Puede usar cualquier reactivo necesario.

(a) *N*-etilbenzamida → benciletilamina
(b) benzoato de etilo → *N*-etilbenzamida
(c) pirrolidina → *N*-acetilpirrolidina
(d) ácido γ-aminobutírico → pirrolidina

PROBLEMA 21-37

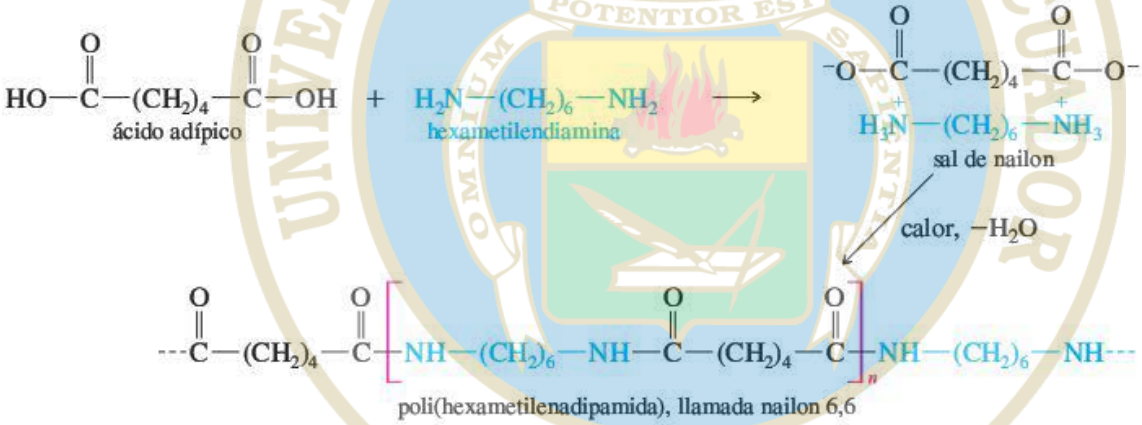
Muestre cómo lograría las siguientes síntesis usando amidas como intermediarios. Puede usar cualquier reactivo necesario.

(a) ácido benzoico → bencildimetilamina
(b) pirrolidina → *N*-etilpirrolidina
(c) ácido ciclopentanocarboxílico → ciclopentanocarbonitrilo



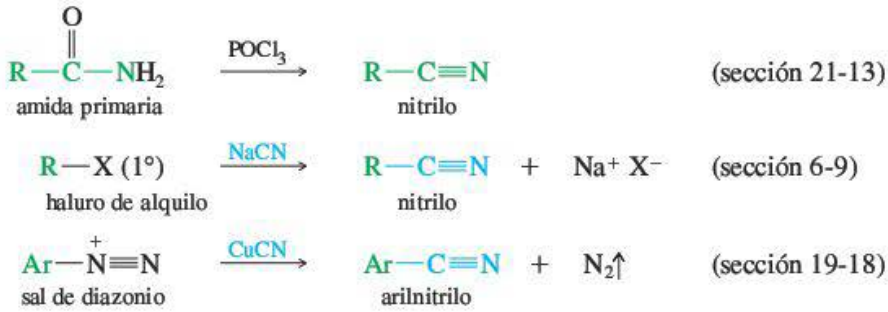
Producción de filamentos continuos de nailon.

Poliamidas: nailon El descubrimiento del nailon en 1938 hizo posible la fabricación de muchas fibras, telas y plásticos altamente resistentes, que usamos en la actualidad. A la forma más común del nailon se le llama nailon 6,6 debido a que está formado por un diácido de seis carbonos y una diamina de seis carbonos en unidades repetidas. El nailon 6,6 se forma mezclando ácido adípico y hexano-1,6-diamina (nombre común: *hexametilendiamina*) para formar la *sal de nailon*, después se calienta la sal para eliminar el agua y formar los enlaces de amida. El producto fusionado se extrude en filamentos continuos y se estira para alinear las cadenas del polímero. La combinación de las cadenas del polímero alineadas en la fibra, más los enlaces por puentes de hidrógeno fuertes de las amidas entre las cadenas, da a las fibras de nailon una gran resistencia. En el capítulo 26 consideramos la química del nailon con más detalle.



21-14 Resumen de la química de los nitrilos

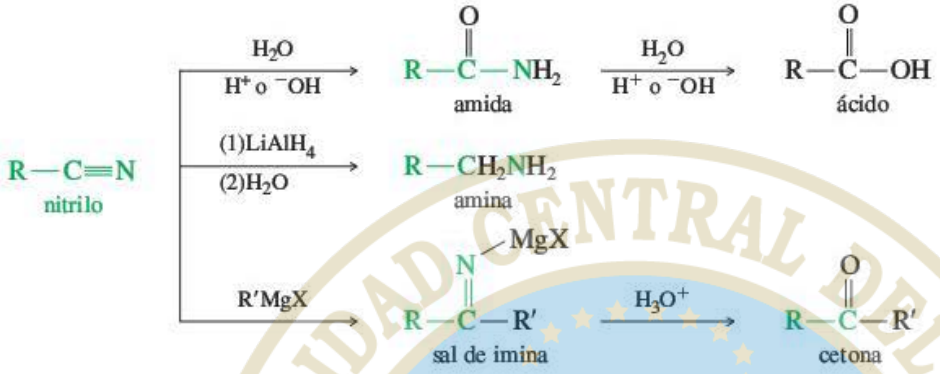
Aunque los nitrilos carecen de un grupo acilo, se consideran derivados de ácido debido a que se hidrolizan a ácidos carboxílicos. Los nitrilos con frecuencia se forman a partir de ácidos carboxílicos (con el mismo número de carbonos) por medio de la transformación a amidas primarias seguida por deshidratación. También se forman a partir de haluros y tosilatos de alquilo primarios (adicionando un carbono) por medio de la sustitución nucleofílica con el ion cianuro. Los cianuros de arilo se forman por medio de la reacción de Sandmeyer de una sal de arildiazonio con cianuro cuproso. Los α-hidroxinitrilos (cianohidrinas) se forman por medio de la reacción de cetonas y aldehídos con HCN.





(sección 18-15)

Reacciones de los nitrilos Los nitrilos experimentan hidrólisis ácida o básica para formar amidas, las cuales puede hidrolizarse posteriormente a ácidos carboxílicos. La reducción de un nitrilo por medio de hidruro de litio y aluminio forma una amina primaria y la reacción con un reactivo de Grignard produce una imina que se hidroliza a una cetona.



PROBLEMA 21-38

Muestre cómo convertiría las siguientes materias primas a los nitrilos indicados:
(a) ácido fenilacético → fenilacetonitrilo
(b) ácido fenilacético → 3-fenilpropionitrilo
(c) *p*-cloronitrobenceno → *p*-clorobenzonitrilo

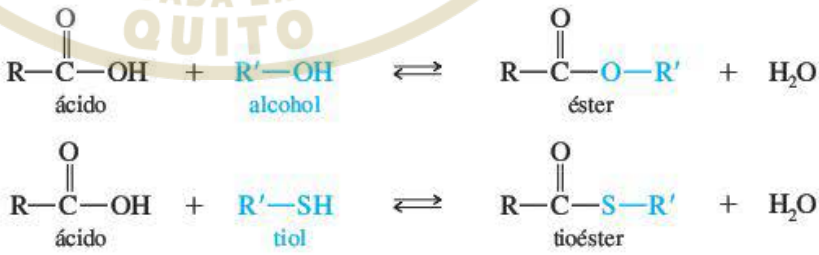
La presencia de nitrilos en la atmósfera de otros planetas es importante debido a que pueden ser precursores para las moléculas biológicas. Por ejemplo, los nitrilos pueden dar origen a los aminoácidos (sección 24-5D), los cuales dan lugar a las proteínas.

PROBLEMA 21-39

Muestre cómo puede efectuar cada transformación usando un nitrilo como intermediario. Puede usar cualquier reactivo necesario.
(a) hexan-1-ol → heptan-1-amina
(b) ciclohexanocarboxamida → ciclohexil etil cetona
(c) octan-1-ol → decan-2-ona

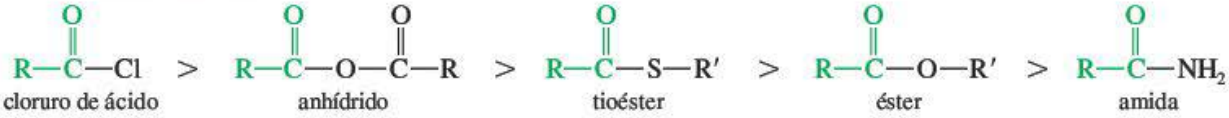
21-15 Tioésteres

La mayoría de los ésteres carboxílicos están compuestos de ácidos carboxílicos y alcoholes. Un **tioéster** se forma a partir de un ácido carboxílico y un tiol. A los tioésteres también se les llaman *tiol ésteres* para enfatizar que son derivados de los tioles.



Los tioésteres son más reactivos hacia la sustitución nucleofílica de los grupos acilos que los ésteres normales, pero menos reactivos que los cloruros y anhídridos de ácido. Si adicionamos a los tioésteres al orden de reactividad, tenemos la siguiente secuencia:

Reactividad relativa



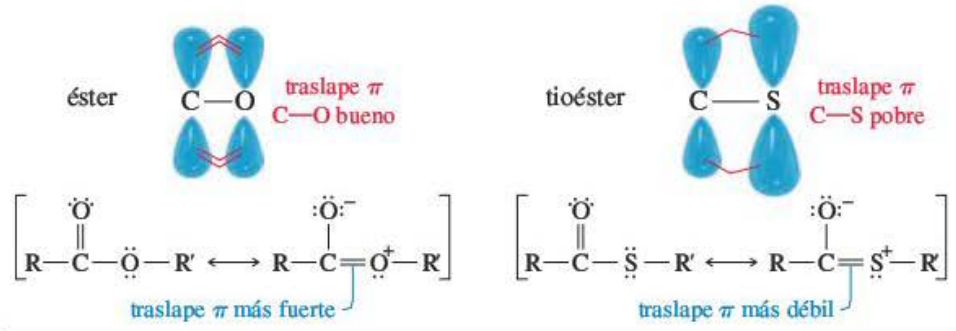


FIGURA 21-12
El traslape de los orbitales para la resonancia de un tioéster no es tan efectivo como en un éster.

La mayor reactividad de los tioésteres resulta por dos razones principales. Primero, la estabilización por resonancia de un tioéster es menor que la de un éster. En el tioéster, la segunda forma resonante involucra un traslape entre un orbital 2*p* del carbono y un orbital 3*p* del azufre (figura 21-12). Estos orbitales son de tamaños diferentes y están localizados a distancias diferentes de los núcleos. El traslape es débil y poco efectivo, dejando al enlace C—S de un tioéster más débil que el enlace C—O de un éster.

La segunda diferencia está en los grupos salientes: el anión de un alquilsulfuro ($^{-}:\ddot{S}—R$) es un mejor grupo saliente que un anión alcóxido ($^{-}:\ddot{O}—R$) debido a que el sulfuro es menos básico que un alcóxido, y el átomo de azufre que es más grande distribuye la carga negativa alrededor de un volumen espacial mayor. El azufre también es más polarizable que el oxígeno, lo que permite que esté más enlazado a medida que el anión de alquilsulfuro está saliendo (sección 6-11A).

Los sistemas vivos necesitan reactivos de acilación, pero los haluros y los anhídridos de ácido son muy reactivos para la acilación selectiva. Además, se hidrolizarían en las condiciones acuosas encontradas en los organismos vivos. Los tioésteres son menos propensos a la hidrólisis, sin embargo, son excelentes reactivos de acilación selectiva. Por estas razones, los tioésteres son agentes de acilación comunes en los sistemas vivos. Muchas de las acilaciones bioquímicas involucran la transferencia de grupos acilo a partir de los tioésteres de la coenzima A (CoA). La figura 21-13 muestra la estructura de la acetil coenzima A, junto con el mecanismo para la transferencia del grupo acetilo a un nucleófilo. De hecho, la acetil CoA actúa como un equivalente estable en el agua del cloruro de acetilo (o del anhídrido acético) en los sistemas vivos.

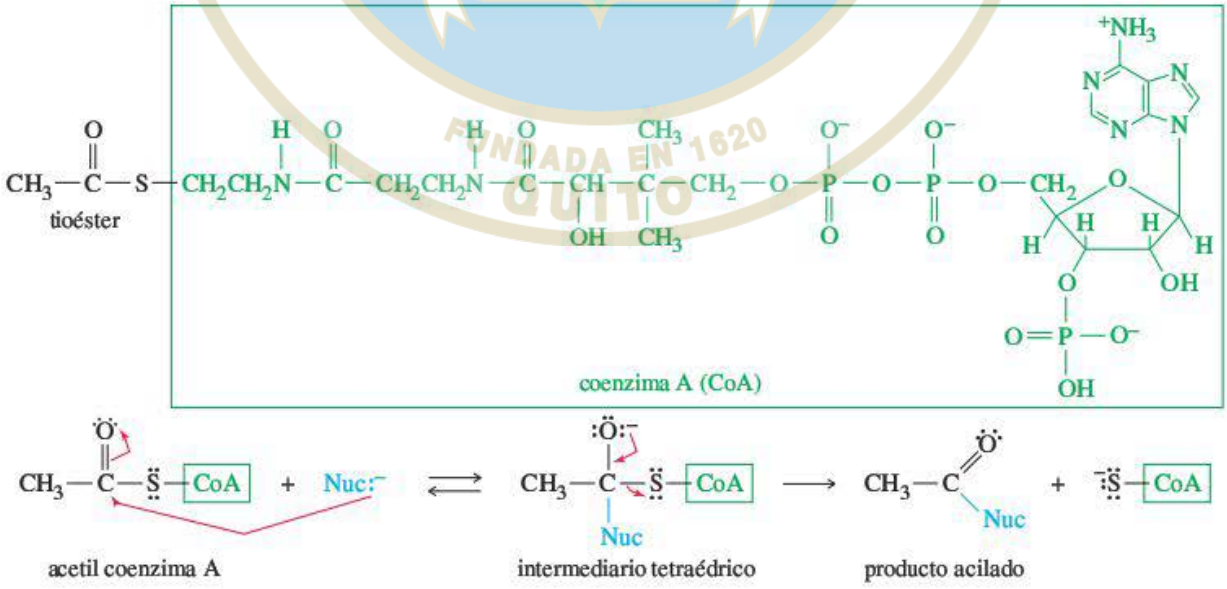


FIGURA 21-13
La coenzima A (CoA) es un tiol cuyos tioésteres actúan como reactivos para la transferencia bioquímica de grupos acilo. La acetil CoA transfiere un grupo acetilo a un nucleófilo, siendo la coenzima A el grupo saliente.

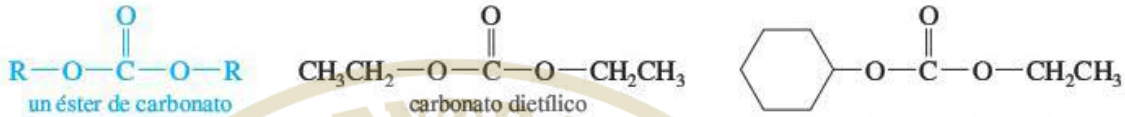
21-16 Ésteres y amidas del ácido carbónico

El **ácido carbónico** (H_2CO_3) se forma de manera reversible cuando el dióxido de carbono se disuelve en agua. Todas las bebidas carbonatadas contienen ácido carbónico en equilibrio con CO_2 y agua.



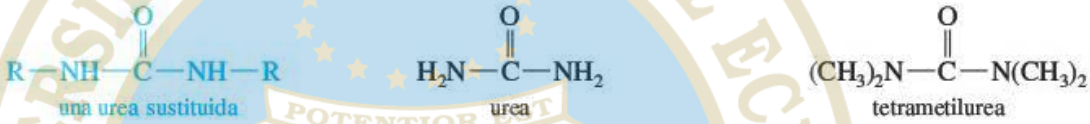
ácido carbónico (inestable)

Aunque el ácido carbónico en sí siempre está en equilibrio con dióxido de carbono y agua, tiene varios derivados estables importantes. Los **ésteres de carbonato** son diésteres del ácido carbónico, con dos grupos alcoxi que reemplazan a los grupos hidroxilo del ácido carbónico.



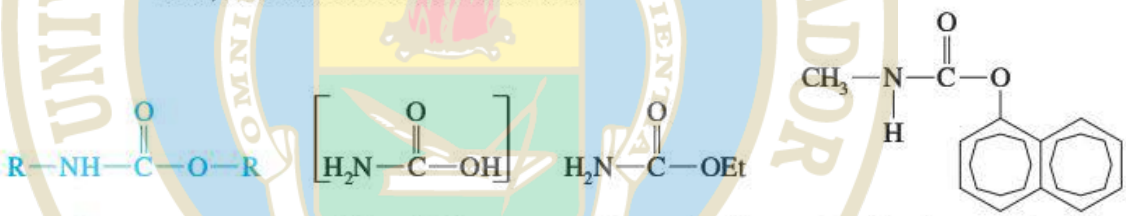
un éster de carbonato — carbonato dietílico — carbonato de ciclohexil etilo

Las **ureas** son diamidas del ácido carbónico, con dos átomos de nitrógeno enlazados al grupo carbonilo. La urea no sustituida, llamada simplemente *urea*, es el producto de desecho excretado por los mamíferos a partir del metabolismo de las proteínas en exceso.



una urea sustituida — urea — tetrametilurea

Los **ésteres de carbamato (uretanos)** son los ésteres estables del **ácido carbámico** inestable, la monoamida del ácido carbónico.

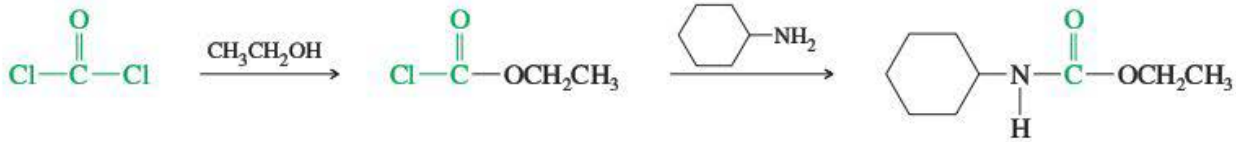


un carbamato o uretano — ácido carbámico (inestable) — carbamato de etilo — *N*-metilcarbamato de 1-naftilo (insecticida Sevin®)

Muchos de estos derivados pueden sintetizarse por medio de la sustitución nucleofílica de los grupos acilo del fosgeno, el cloruro de ácido del ácido carbónico.



fosgeno — carbonato dietílico

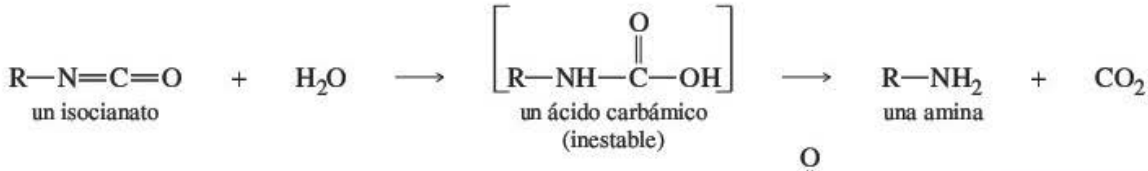


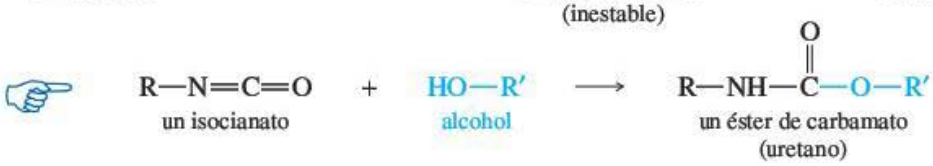
carbamato de etil *N*-ciclohexilo



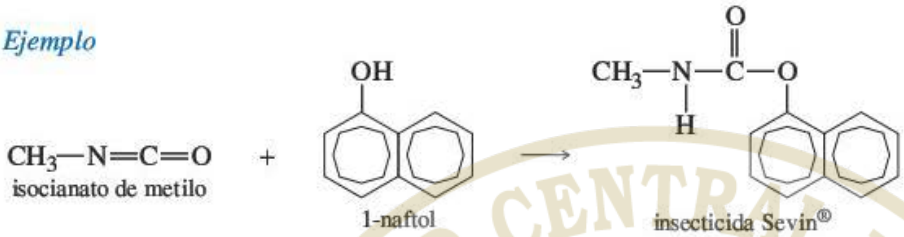
tetrametilurea

Otra manera de preparar uretanos es tratar un alcohol o un fenol con un **isocianato**, el cual es un anhídrido de un ácido carbámico. Aunque el ácido carbámico es inestable, el uretano es estable. De esta manera se prepara el insecticida Sevin®.

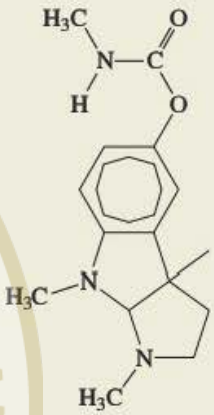




Ejemplo



El desarrollo de los insecticidas Sevin® y compuestos relacionados resultó de los estudios sobre el alcaloide fisoestigmina, el cual tiene un carbamato de metilo. Estos estudios también condujeron al desarrollo de los gases que atacan al sistema nervioso muy activos como el Sarín™.



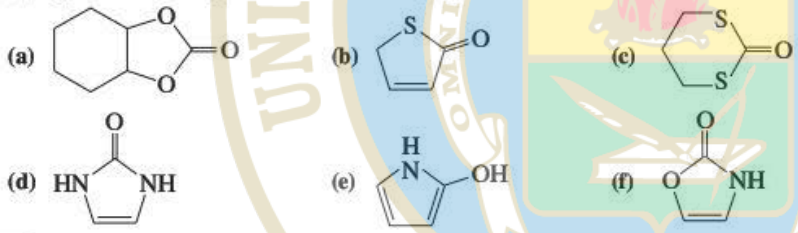
PROBLEMA 21-40

Proponga un mecanismo para la reacción del isocianato de metilo con el 1-naftol para formar el insecticida Sevin®.

PROBLEMA 21-41

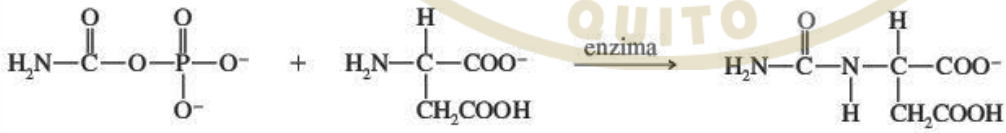
Para cada compuesto heterocíclico,

(i) Explique qué tipo de derivado de ácido está presente.
(ii) Muestre qué compuestos resultarían de la hidrólisis completa.
(iii) ¿Es aromático alguno de los anillos? Explique.

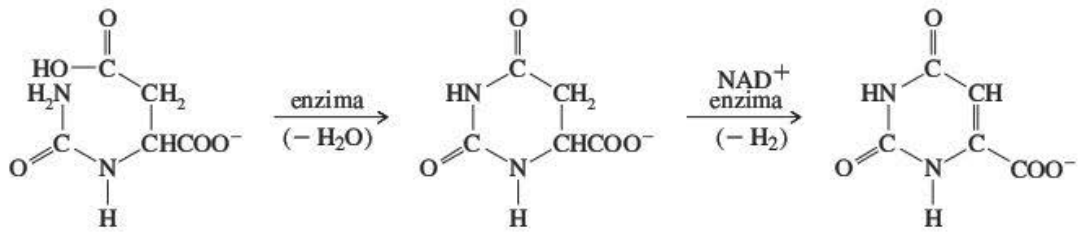


PROBLEMA 21-42

La biosíntesis de las bases pirimidínicas usadas en el ADN se lleva a cabo por medio del *N*-carbamoilaspartato, el cual se forma de la siguiente manera:



El *N*-carbamoilaspartato se cicla mediante una enzima, dando dihidroorotato, el cual se deshidrogena a orotato, un precursor directo de las bases pirimidínicas. (En la sección 23-21 se muestran las estructuras de las bases pirimidínicas).



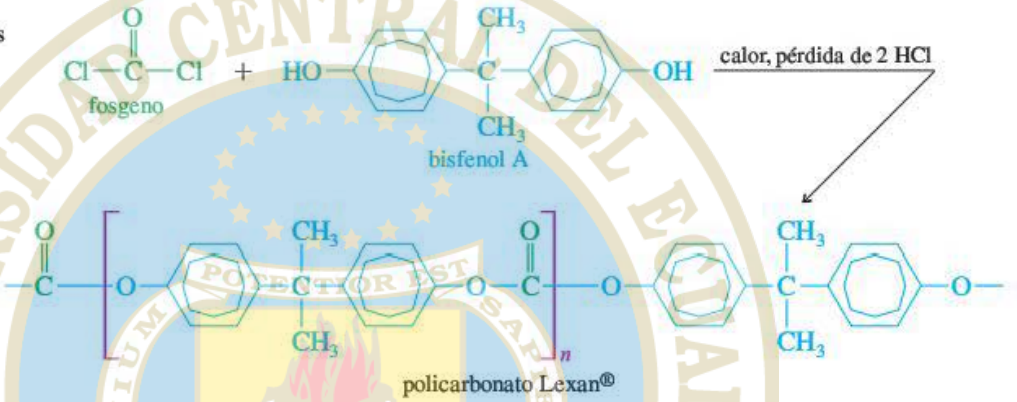
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO



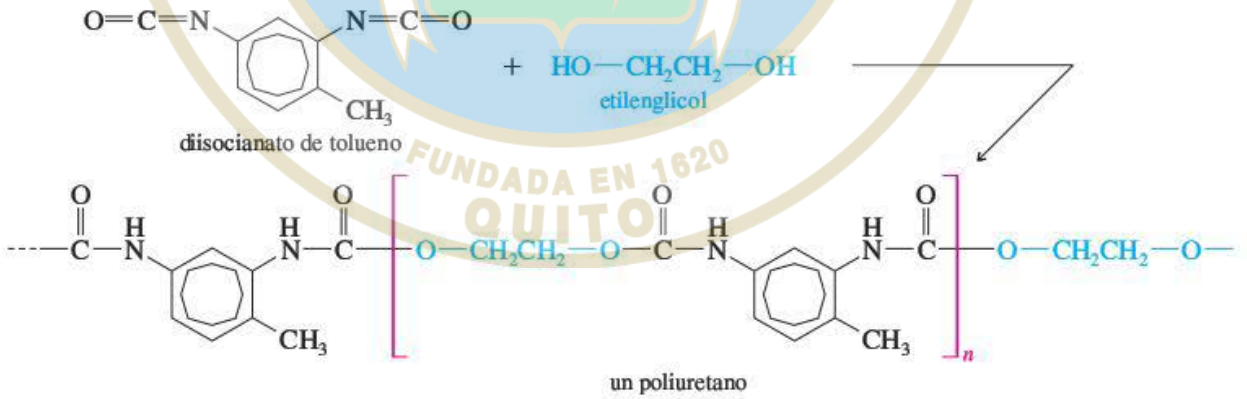
Antes del desarrollo de las ruedas de poliuretano resistentes y duras, los patines para la calle usaban ruedas de acero que se paraban en seco cuando golpeaban una piedrita o al pasar por las grietas en el pavimento. Los patines en línea no existirían sin la tecnología de los polímeros, usados en las ruedas y en el plástico ABS resistente usado en la parte superior de los mismos.

(a) ¿Qué tipo de compuesto es el fosfato de carbamoilo? ¿Esperaría que dicho compuesto reaccione con una amina para formar una amida?
(b) ¿Qué tipo especial de amida es el *N*-carbamoilaspartato?
(c) ¿Qué tipo de reacción es la ciclación del *N*-carbamoilaspartato al dihidroorotato?
(d) ¿El orotato es aromático? Dibuje la estructura de la pirimidina. ¿Por qué al orotato se le considera una "base pirimidínica"? (*Sugerencia:* considere los tautómeros).

Policarbonatos y poliuretanos La química de los derivados del ácido carbónico es muy importante debido a que dos grandes clases de polímeros están enlazados por uniones que contienen estos grupos funcionales: los **policarbonatos** y los **poliuretanos**. Los policarbonatos son polímeros enlazados por el enlace éster del carbonato, y los poliuretanos son polímeros enlazados por el enlace éster del carbamato. El policarbonato Lexan® es un polímero transparente resistente usado en las ventanas a prueba de balas y en los cascos para motociclistas. El diol usado para preparar el Lexan® es un fenol llamado *bisfenol A*, una materia prima común en la síntesis de poliéster y poliuretano.

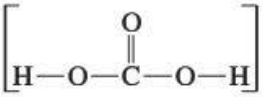


Cuando un diol reacciona con un diisocianato el resultado es un poliuretano, un compuesto con dos grupos isocianato. Un compuesto común del poliuretano se prepara por medio de la reacción del etilenglicol con el *diisocianato de tolueno*.



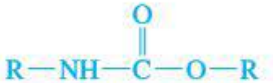
21 Glosario

ácido carbónico Ácido dicarboxílico con un átomo de carbono, HOCOOH. El ácido carbónico es inestable y está en equilibrio constante con dióxido de carbono y agua. Sin embargo, sus ésteres y amidas son estables. (p. 1030)

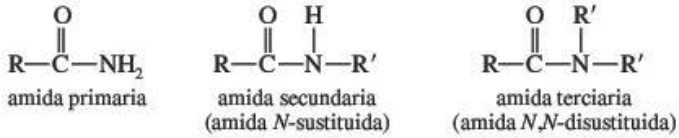

ácido carbónico (inestable)


un éster de carbonato


una urea sustituida

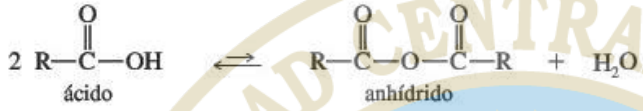

un carbamato o uretano

amida Derivado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se sustituye por un átomo de nitrógeno con sus hidrógenos o grupos alquilo enlazados. Una amida está compuesta de un ácido carboxílico y una amina. (p. 982)



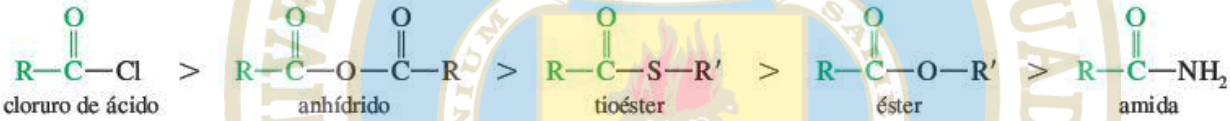
amonólisis de un éster Reacción de un éster con el amoniaco (o una amina) para formar una amida y un alcohol. (p. 1002)

anhídrido (anhídrido de ácido carboxílico) Derivado activado de ácido formado a partir de dos moléculas de ácido con la pérdida de una molécula de agua. Un **anhídrido mixto** es un anhídrido formado a partir de dos moléculas de ácido distintas. (p. 985)



derivados de ácido Compuestos que contienen grupos funcionales que pueden convertirse en ácidos carboxílicos por medio de hidrólisis ácida o básica. (p. 980)

Reactividad relativa



éster Derivado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se sustituye por un grupo alcoxilo. Un éster está compuesto por un ácido carboxílico y un alcohol. (p. 981)

éster de carbamato Vea **uretano**. (p. 1030)

éster de carbonato Un diéster del ácido carbónico. (p. 1030)

esterificación de Fischer (pp. 960, 1022)



haluro de ácido (haluro de acilo) Derivado activado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se sustituye por un halógeno, por lo regular cloro. (p. 984)

isocianato Compuesto con fórmula R—N═C═O. (p. 1030)

lactama Amida cíclica. (p. 983)

lactona Éster cíclico. (p. 981)

nitrilo Compuesto orgánico que contiene el **grupo ciano**, C≡N. (p. 983)

polímero Molécula grande compuesta por muchas unidades más pequeñas (monómeros) enlazados entre sí. (p. 1024)

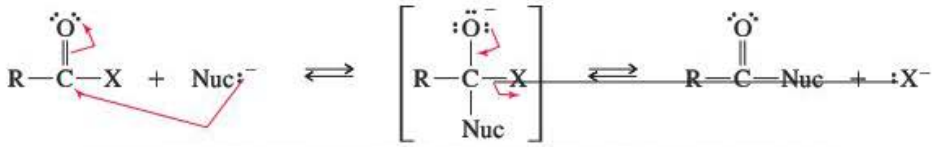
- **poliamida (nailon):** polímero en el que las unidades del monómero están enlazadas por medio de enlaces amida. (p. 1027)
- **policarbonato:** polímero en el que las unidades del monómero están enlazadas entre sí por medio de enlaces éster de un carbonato. (p. 1032)
- **poliéster:** polímero en el que las unidades del monómero están enlazadas por medio de enlaces éster. (p. 1024)
- **poliuretano:** polímero en el que las unidades del monómero están enlazadas entre sí por medio de enlaces del éster de un carbamato (uretano). (p. 1032)

reordenamiento de amidas de Hofmann Transformación de una amida primaria a una amina (con un carbono menos) por medio de la reacción con una disolución básica de bromo. El grupo C═O se pierde como CO_2 (pp. 921, 1025)

saponificación Hidrólisis básica de un éster para dar un alcohol y una sal de carboxilato. (p. 1009)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
FUNDADA EN 1620
QUITO

sustitución nucleofílica en el grupo acilo Un nucleófilo sustituye un grupo saliente en el átomo de carbono del grupo carbonilo. La sustitución nucleofílica en el grupo acilo por lo general se lleva a cabo a través del siguiente **mecanismo de adición-eliminación.** (p. 996)



mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo

tioéster Derivado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se sustituye por un átomo de azufre con su grupo alquilo o arilo enlazados a él. Un tioéster está compuesto por un ácido carboxílico y un tiol. (p. 1028)

transesterificación Sustitución de un grupo alcoxi por otro en un éster. La transesterificación puede llevarse a cabo en condiciones ácidas o básicas. (p. 1005)

transferencia de grupos acilo Otro término para la *sustitución nucleofílica del grupo acilo*. El término *transferencia de grupos acilo* enfatiza la "transferencia" del grupo acilo del grupo saliente al nucleófilo atacante. (p. 996)

triglicérido (triacilglicerol) Triéster del triol glicerol, esterificado con tres ácidos grasos. (p. 1006)

urea Diamida del ácido carbónico. (p. 1030)

uretano (éster de carbamato) Éster de un **ácido carbámico**, RNH—COOH; un monoéster, monoamida del ácido carbónico. (p. 1030)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 21

1. Nombrar los derivados de los ácidos carboxílicos y dibujar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Comparar las propiedades físicas de los derivados de ácido y explicar los puntos de ebullición y los puntos de fusión muy altos de las amidas.
3. Interpretar los espectros de los derivados de ácido y usar la información espectroscópica para determinar sus estructuras. Mostrar cómo la frecuencia del estiramiento del grupo carbonilo en el IR depende de la estructura del derivado de ácido.
4. Mostrar cómo los derivados de ácidos se interconvierten con facilidad por medio de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo a partir de los derivados más reactivos a los derivados menos reactivos. Mostrar cómo sirven los cloruros de ácidos como intermediarios activados para convertir ácidos en derivados de ácido.
5. Mostrar cómo se usa la catálisis ácida para sintetizar derivados de ácido, como en la esterificación de Fischer y en la transesterificación. Proponer un mecanismo para estas reacciones.
6. Mostrar cómo se hidrolizan los derivados de ácido a ácidos carboxílicos, y explicar por qué un ácido o una base es un catalizador adecuado para la hidrólisis. Proponer un mecanismo para estas hidrólisis.
7. Mostrar qué reactivos se usan para reducir derivados de ácidos y mostrar los productos de la reducción.
8. Mostrar los productos que resultan de la adición de reactivos de Grignard y de organolitio a los derivados de ácido y proponer mecanismos para estas reacciones.
9. Resumir la importancia, usos y reacciones especiales de cada tipo de derivado de ácido.

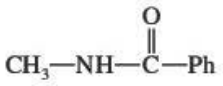
Problemas de estudio

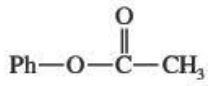
21-43 Defina cada término y dé un ejemplo:

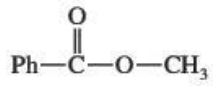
(a) sustitución nucleofílica en el grupo acilo **(b)** cloruro de ácido **(c)** anhídrido **(d)** tioéster
(e) éster **(f)** amida primaria **(g)** nitrilo **(h)** un ion carboxilato
(i) esterificación de Fischer **(j)** transesterificación **(k)** saponificación **(l)** acilación de Friedel-Crafts
(m) amonólisis de un éster **(n)** reordenamiento de Hofmann **(o)** anhídrido mixto
(p) lactona **(q)** éster de un carbonato **(r)** poliéster **(s)** uretano
(t) lactama **(u)** una dialquilurea **(v)** ácido carbónico **(w)** policarbonato
(x) poliuretano

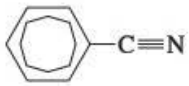
21-44 Proporcione los nombres adecuados para los siguientes compuestos:

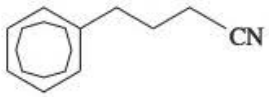
(a) $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2C(=O)Cl$ **(b)** $PhC(=O)OC(=O)H$ **(c)** $CH_3C(=O)NHPh$

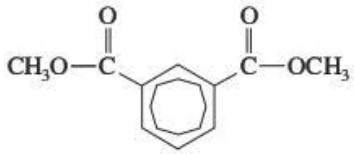
(d) 

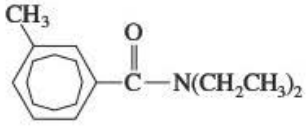
(e) 

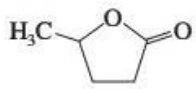
(f) 

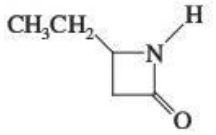
(g) 

(h) 

(i) 

(j) 

(k) 

(l) 

21-45 Prediga los productos principales formados cuando el cloruro de benzoilo (PhCOCl) reacciona con los siguientes reactivos.

(a) etanol **(b)** acetato de sodio **(c)** anilina

(d) anisol y cloruro de aluminio **(e)** bromuro de fenilmagnesio en exceso, después ácido diluido **(f)** $Li(t\text{-}BuO)_3AlH$

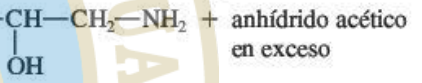
21-46 La transesterificación y la esterificación de Fischer catalizadas por un ácido se llevan a cabo por medio de mecanismos casi idénticos. La transesterificación también se puede llevar a cabo por medio de un mecanismo catalizado por una base, pero todos los intentos para la esterificación de Fischer catalizada por una base (usando $^-OR''$, por ejemplo) han fracasado. Explique por qué la esterificación de Fischer no puede ser catalizada por una base.

21-47 Prediga los productos de las siguientes reacciones.

(a) fenol + anhídrido acético **(b)** fenol + anhídrido acético fórmico

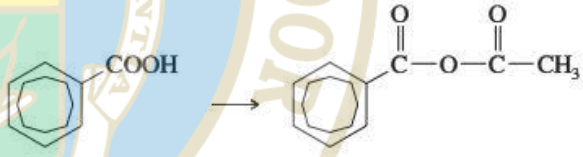
(c) anilina + anhídrido ftálico **(d)** anisol + anhídrido succínico y cloruro de aluminio

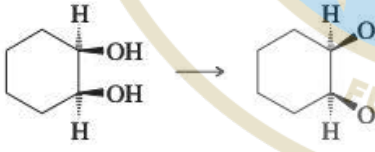
(e) 

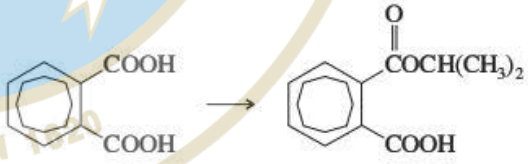
(f) 

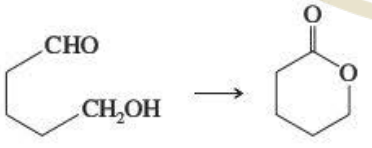
21-48 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis con buenos rendimientos.

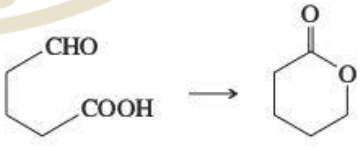
(a) 

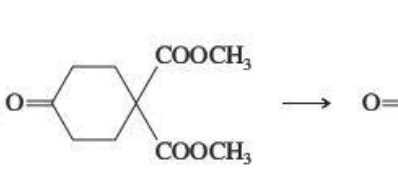
(b) 

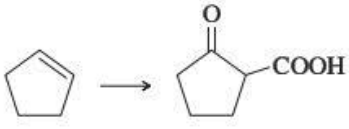
(c) 

(d) 

(e) 

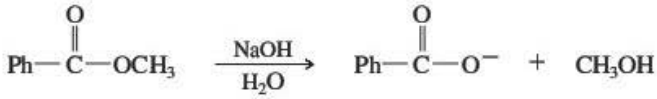
(f) 

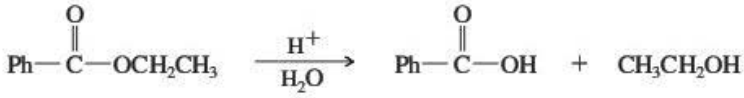
*(g) 

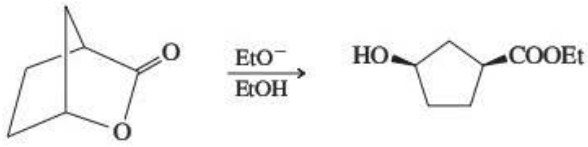
*(h) 

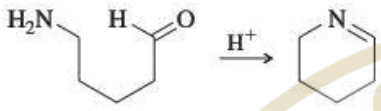
21-49 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.

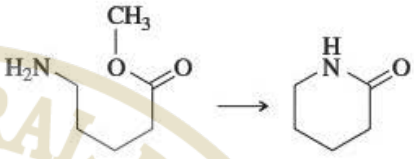
(a) 

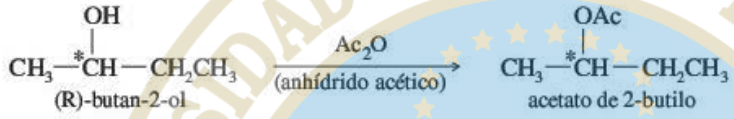
(b) 

(c) 

(d) 

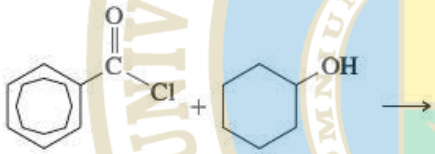
(e) 

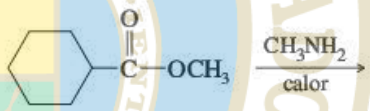
(f) 

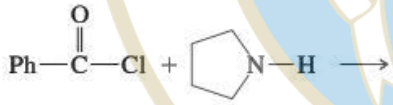
(g) 

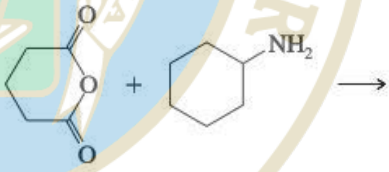
¿Esta reacción procede con retención, inversión o racemización del átomo de carbono asimétrico?

21-50 Prediga los productos de las siguientes reacciones.

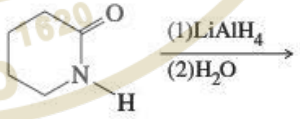
(a) 

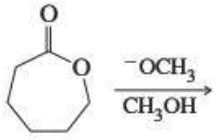
(b) 

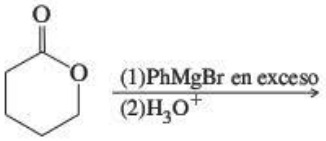
(c) 

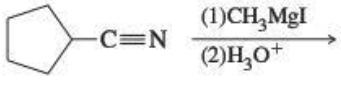
(d) 

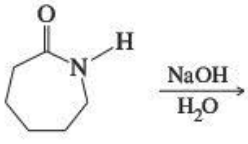
(e) 

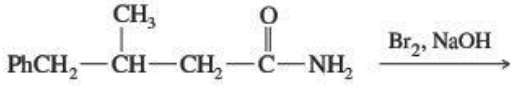
(f) 

(g) 

(h) 

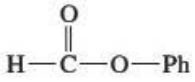
(i) 

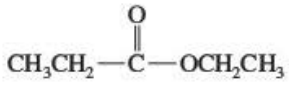
(j) 

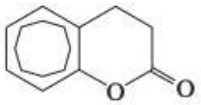
(k) 

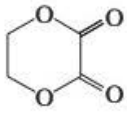
(l) 

21-51 Prediga los productos de la saponificación de los siguientes ésteres.

(a) 

(b) 

(c) 

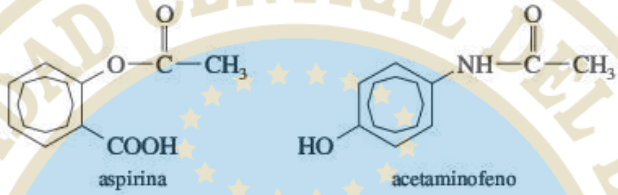
(d) 

21-52 Una extracción etérea de la nuez moscada proporciona grandes cantidades de *trimiristina*, un sólido cristalino ceroso con punto de fusión de 57 °C. El espectro de IR de la trimiristina muestra una absorción muy intensa en 1733 cm^{-1}. La hidrólisis básica de la trimiristina produce 1 equivalente de glicerol y 3 equivalentes de ácido mirístico (ácido tetradecanoico).

(a) Dibuje la estructura de la trimiristina.

(b) Prediga los productos formados cuando se trata la trimiristina con hidruro de litio y aluminio, seguido por la hidrólisis acuosa de las sales de aluminio.

21-53 La aspirina y el acetaminofeno son dos analgésicos muy usados. Muestre cómo sintetizaría estos fármacos a partir del fenol.



21-54 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis. Algunas de estas transformaciones pueden requerir más de un paso.

(a) alcohol isopentílico → acetato de isopentilo (aceite de plátano)

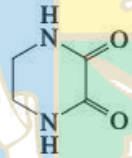
(b) ácido 3-etilpentanoico → 3-etilpentanonitrilo

(c) isobutilamina → *N*-isobutilformamida

(d) acetato de etilo → 3-metilpentan-3-ol

(e) ciclohexilamina → *N*-ciclohexilacetamida

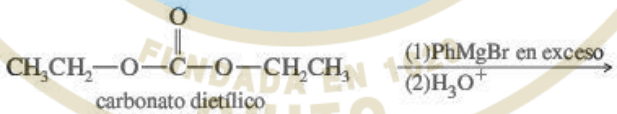
(f) bromociclohexano → diciclohexilmetanol

(g) oxalato dimetílico → 

(h) 

21-55 Los reactivos de Grignard se adicionan a los ésteres de carbonato como se adicionan a otros ésteres.

(a) Prediga el producto principal de la siguiente reacción.



(b) Muestre cómo sintetizaría 3-etilpentan-3-ol usando carbonato dietílico y bromuro de etilo como sus únicos reactivos orgánicos.

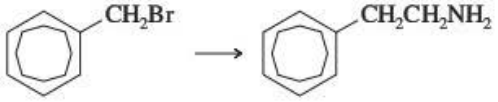
*(c) El carbonato dietílico es un reactivo líquido que es fácil de manejar. En contraste, el fosgeno es un gas altamente tóxico y corrosivo. Muestre cómo podría usar carbonato dietílico en vez de fosgeno para preparar Lexan®. También muestre cómo podría usar carbonato dietílico en vez de isocianato de metilo para preparar el insecticida Sevin®.

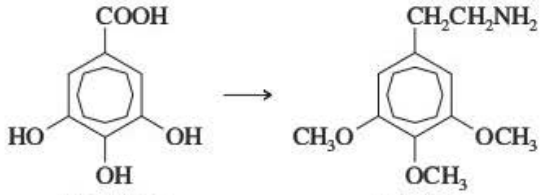
*21-56 Se adiciona un mol de cloruro de acetilo a un litro de trietilamina, dando como resultado una reacción exotérmica vigorosa. Una vez que la mezcla de la reacción se ha enfriado, se adiciona 1 mol de etanol. Ocurre otra reacción exotérmica vigorosa. La mezcla se analiza y se descubre que contiene trietilamina, acetato de etilo y cloruro de trietilamonio. Proponga un mecanismo para las dos reacciones exotérmicas.

21-57 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis en varios pasos, usando la materia prima indicada y cualquier reactivo necesario.

(a) 6-hepten-1-ol ⟶ ε-caprolactona

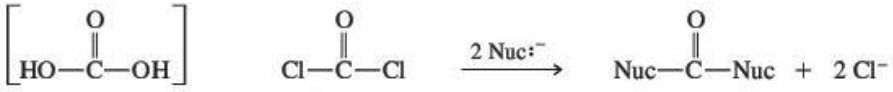
(b) metoxibenceno ⟶ *p*-metoxibenzamida

(c) 

(d) 

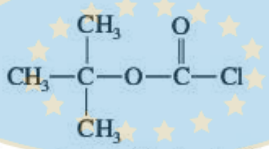
ácido gálico mescalina

21-58 El fosgeno es el cloruro de ácido del ácido carbónico. Aunque el fosgeno se usó como un gas de guerra en la Primera Guerra Mundial, ahora se usa como un reactivo para la síntesis de muchos productos útiles. El fosgeno reacciona como otros cloruros de ácido, pero puede reaccionar dos veces.



ácido carbónico fosgeno

(a) Prediga los productos formados cuando el fosgeno reacciona con propan-2-ol en exceso.
(b) Prediga los productos formados cuando el fosgeno reacciona con 1 equivalente de metanol, seguido por 1 equivalente de anilina.
(c) El cloruro de *ter*-butiloxicarbonilo es un reactivo importante para la síntesis de péptidos y proteínas (capítulo 24). Muestre cómo usaría el fosgeno para sintetizar cloruro de *ter*-butiloxicarbonilo.



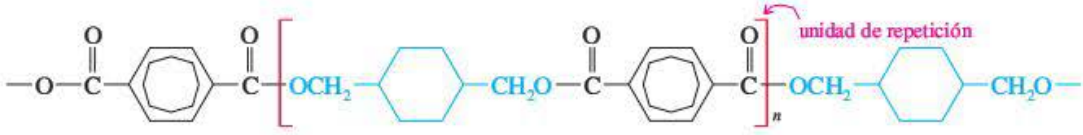
cloruro de *ter*-butiloxicarbonilo

(d) Muestre cómo usaría el fosgeno para preparar el insecticida Sevin®.

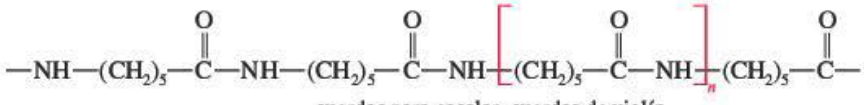
21-59 Un estudiante acaba de adicionar amoniaco al ácido hexanoico y comienza a calentar la mezcla cuando le llaman por teléfono. Después de una larga conversación, regresa y encuentra que la mezcla se ha sobrecalentado y se ha vuelto negra. Destila los componentes volátiles y recristaliza el residuo sólido. Entre los componentes que aísla están el compuesto A (un líquido; fórmula molecular $C_6H_{11}N$) y B (un sólido; fórmula molecular $C_6H_{13}NO$). El espectro de infrarrojo de A muestra una absorción aguda e intensa en 2247 cm^{-1}. El espectro de infrarrojo de B muestra absorciones en 3390, 3200 y 1665 cm^{-1}. Determine las estructuras de los compuestos A y B.

21-60 En la sección 21-16, vimos que el insecticida Sevin® se prepara por medio de la reacción de 1-naftol con isocianato de metilo. La planta de Union Carbide en Bhopal, India, usó una vez este proceso para preparar Sevin® con el fin de usarlo como insecticida en la agricultura. El 3 de diciembre de 1984, por accidente o por sabotaje, se abrió una válvula que dejó pasar agua a un tanque grande de isocianato de metilo. La presión y la temperatura dentro del tanque se elevaron de manera drástica, y las válvulas liberadoras de presión se abrieron para evitar que el tanque explotara. Una gran cantidad de isocianato de metilo escapó a través de las válvulas liberadoras de presión, y el vapor fluyó con la brisa a áreas pobladas, matando a alrededor de 2500 personas e hiriendo a muchas más.
(a) Escriba una ecuación para la reacción que se llevó a cabo en el tanque. Explique por qué la presión y la temperatura se elevaron de esa manera.
(b) Proponga un mecanismo para la reacción que escribió en el inciso (a).
(c) Proponga una síntesis alterna del Sevin®. Desafortunadamente, la mejor síntesis alterna usa fosgeno, un gas que es aun más tóxico que el isocianato de metilo.

21-61 Se muestran las estructuras de cuatro polímeros útiles, junto con algunos de sus productos mejor conocidos. En cada caso,
(i) Determine el tipo de polímero (poliamida, poliéster, etcétera).
(ii) Dibuje las estructuras de los monómeros que serían producidos mediante una hidrólisis completa.
(iii) Sugiera cuáles monómeros o derivados estables de los mismos podrían utilizarse para preparar estos polímeros.

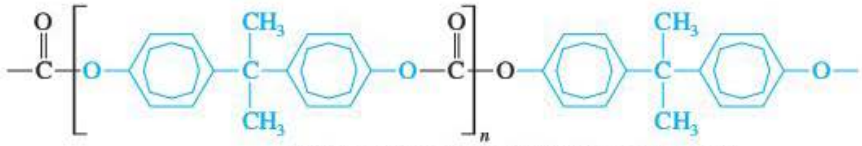
(a) 

telas finas suaves; seda sintética

(b) 

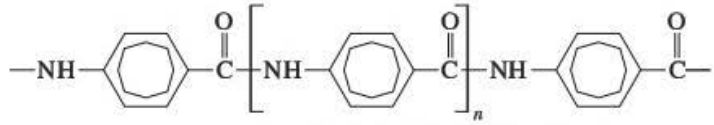
cuerdas para escalar, cuerdas de violín

(c)



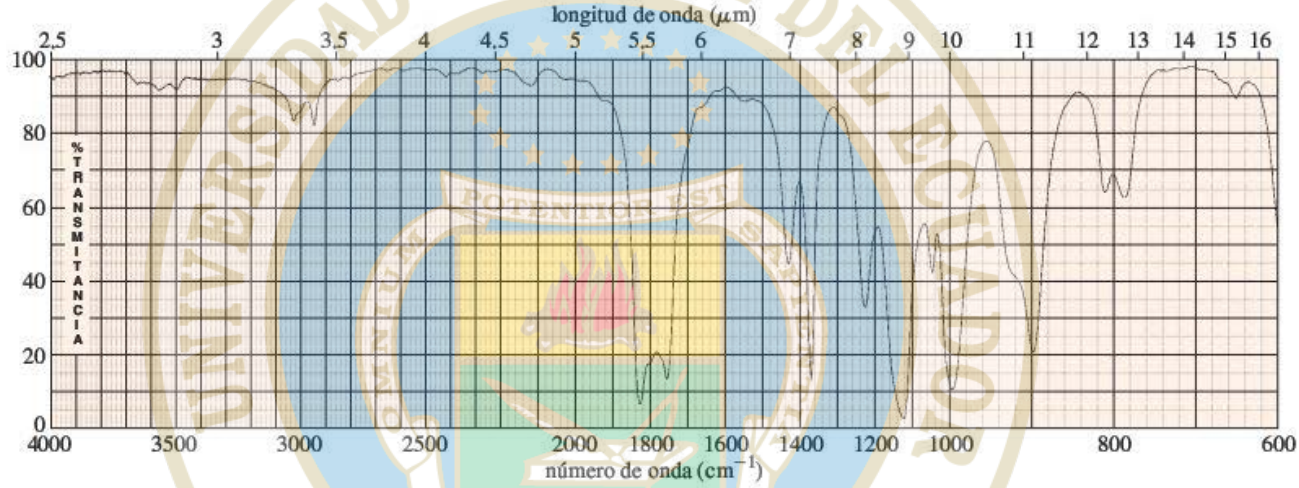
cascos para motociclistas, "vidrio" a prueba de balas

(d)



telas de alta resistencia; chalecos antibalas

21-62 Una química fue llamada a una fábrica de aspirinas abandonada para determinar el contenido de un tambor muy corroído. Sabiendo que dos rescatistas se habían enfermado al respirar los vapores, se puso un equipo de respiración tan pronto como observó un olor intenso parecido al del vinagre pero mucho más picante. Entró al edificio y tomó una muestra del contenido del tambor. El espectro de masas mostró una masa molecular de 102 y el espectro de RMN sólo mostró un singulete en δ2.15. El espectro de IR, que se muestra a continuación, no dejó duda acerca de la identidad del compuesto. Identifique el compuesto y sugiera un método para su eliminación segura.

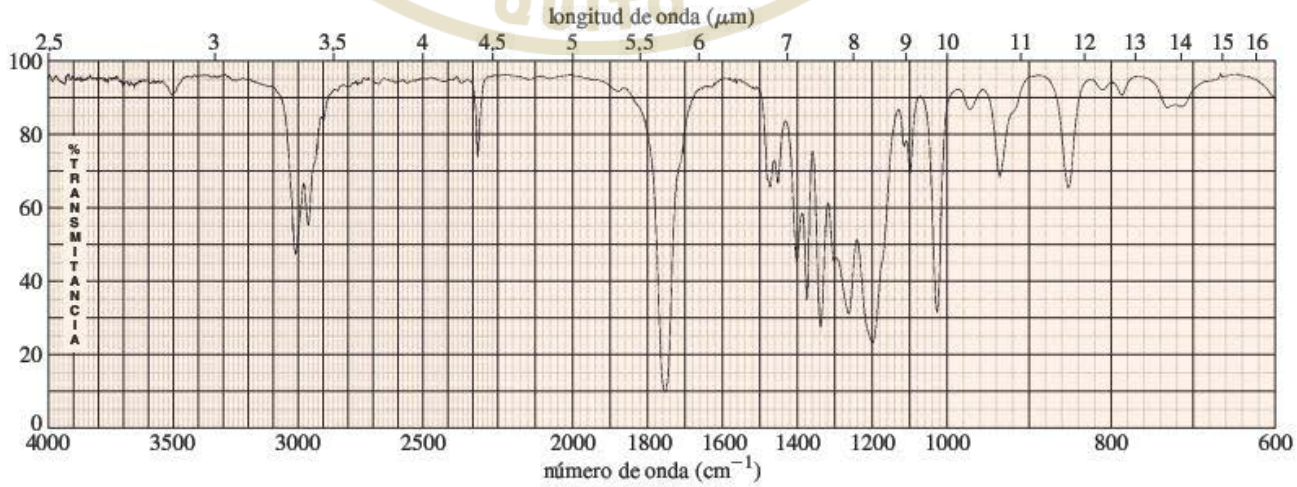


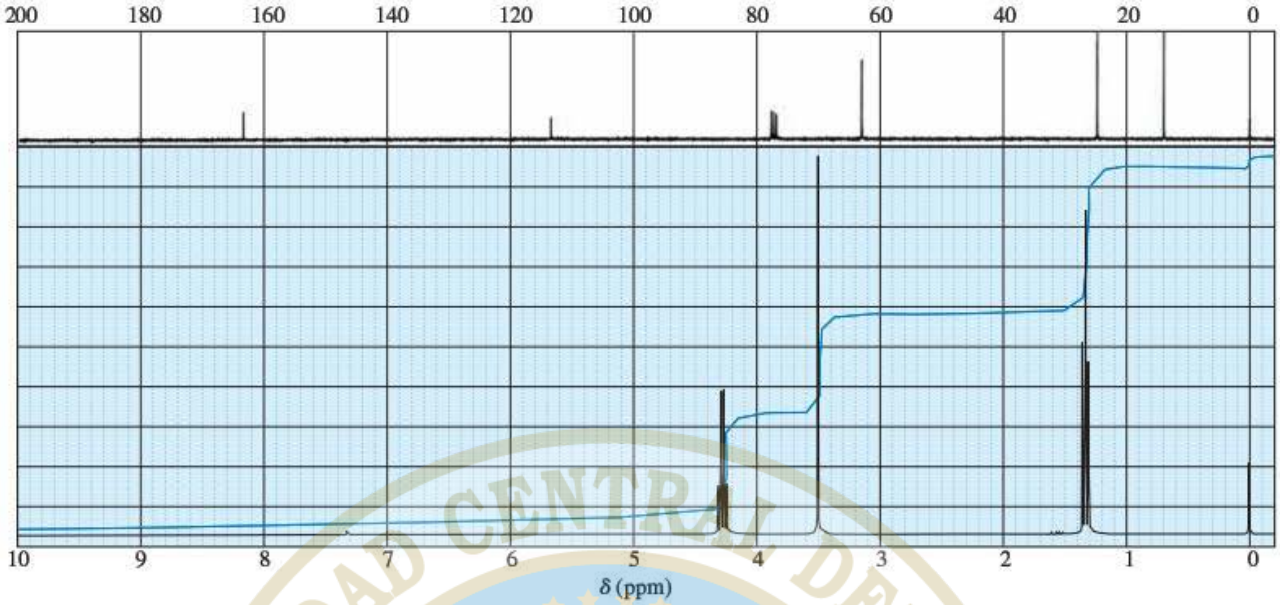
***21-63** Se ha encontrado que el *p*-nitrobenzoato de metilo experimenta una saponificación más rápida que el benzoato de metilo.

(a) Considere el mecanismo de la saponificación y explique las razones para este incremento en la rapidez.

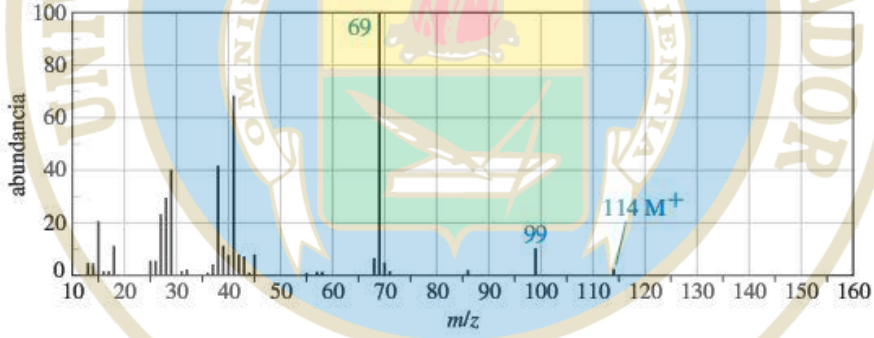
(b) ¿Esperaría que el *p*-metoxibenzoato de metilo experimente una saponificación más rápida o más lenta que el benzoato de metilo?

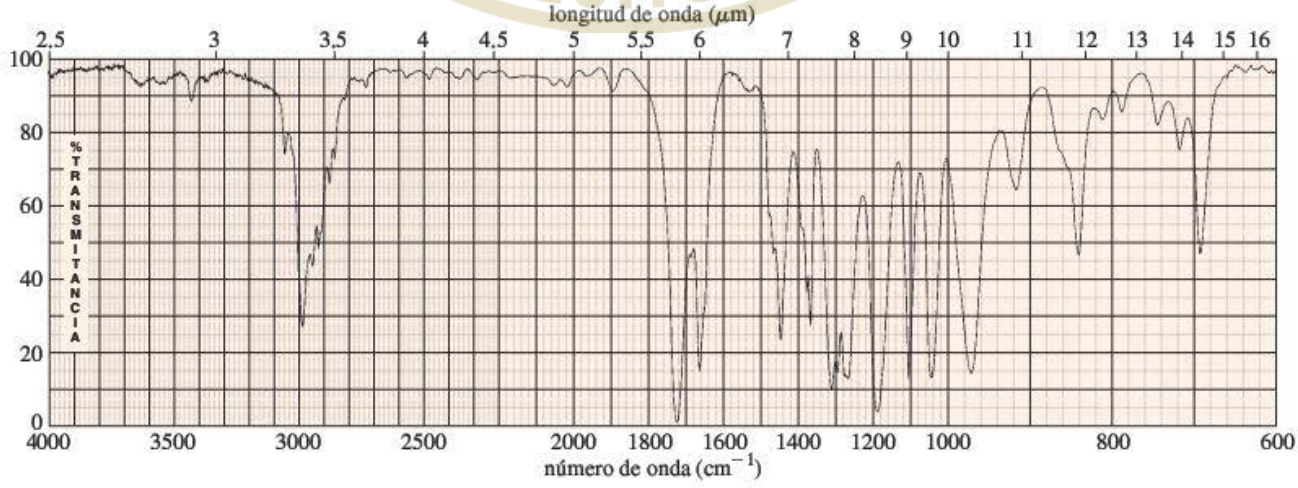
21-64 Un compuesto desconocido da un espectro de masas con un pico pequeño para el ion molecular en m/z 113, y un ion abundante en m/z 68. Aquí se muestran sus espectros de RMN y de IR. Determine la estructura y asigne las absorciones observadas. Proponga una fragmentación favorable para explicar el pico de EM abundante en m/z 68.

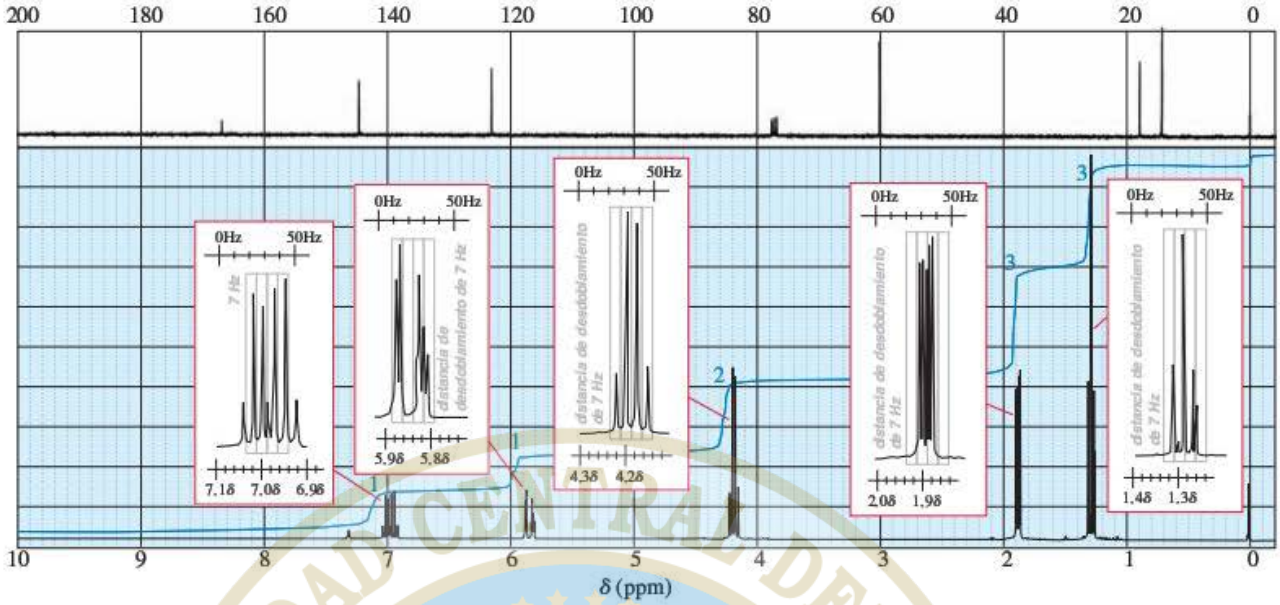




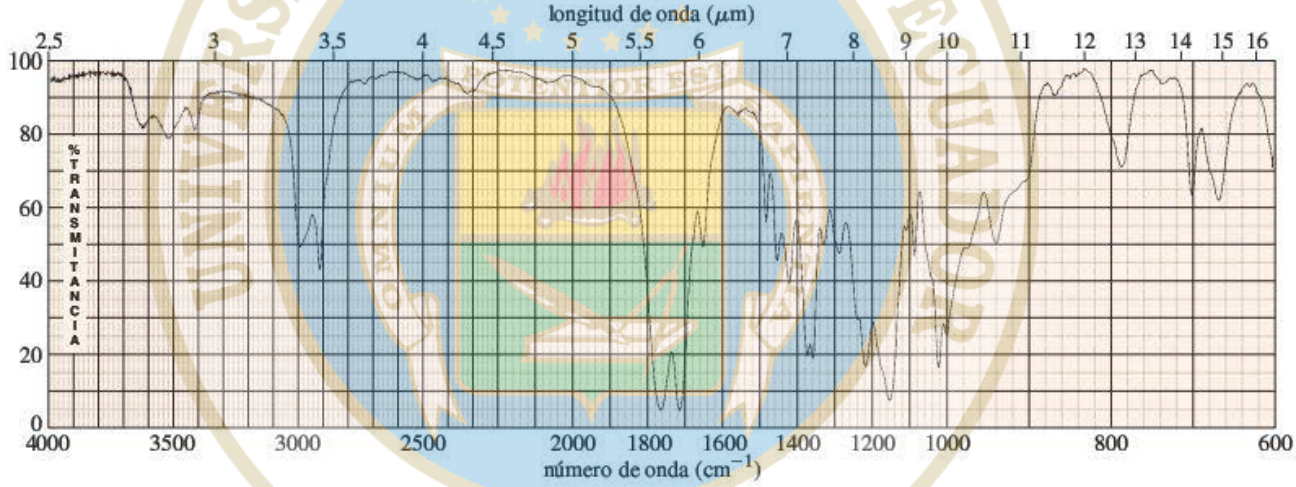
21-65 Un compuesto desconocido da los espectros de RMN, de IR y de masas mostrados a continuación. Proponga una estructura y asigne las absorciones observadas. Muestre las fragmentaciones que representen el ion abundante (pico base) en m/z 69 y el pico más pequeño en m/z 99.

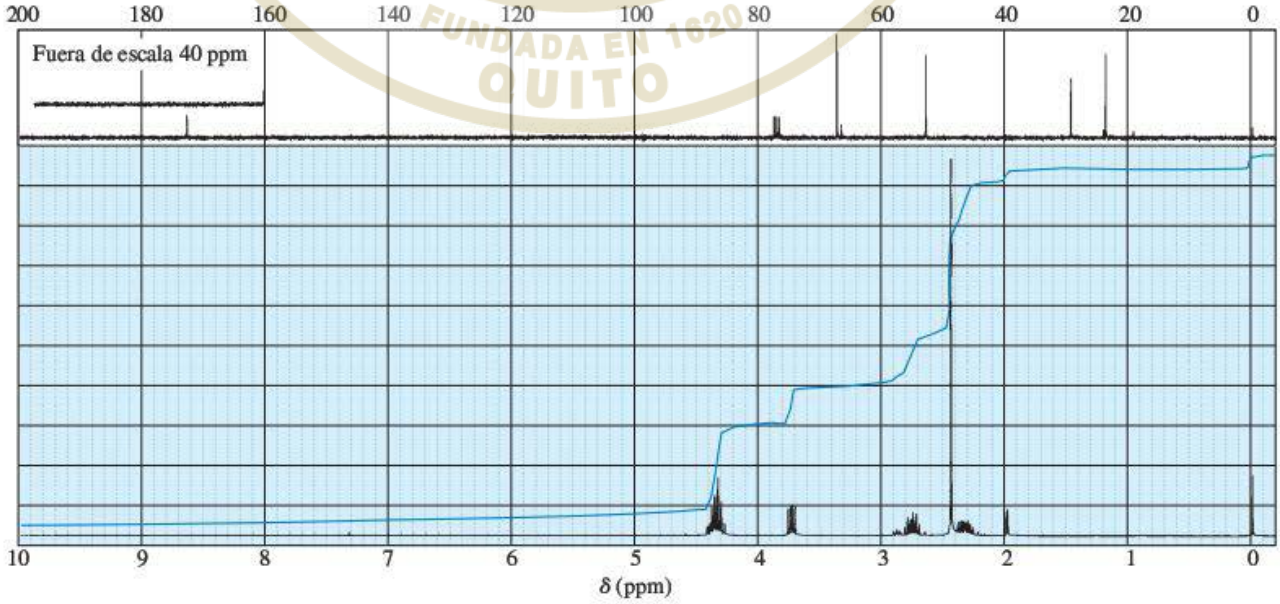




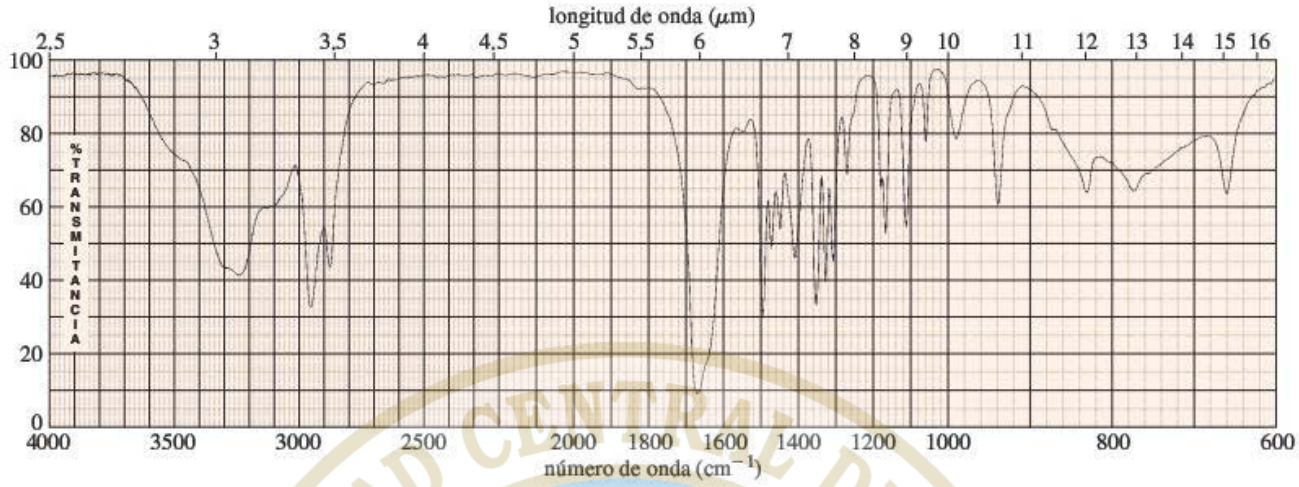


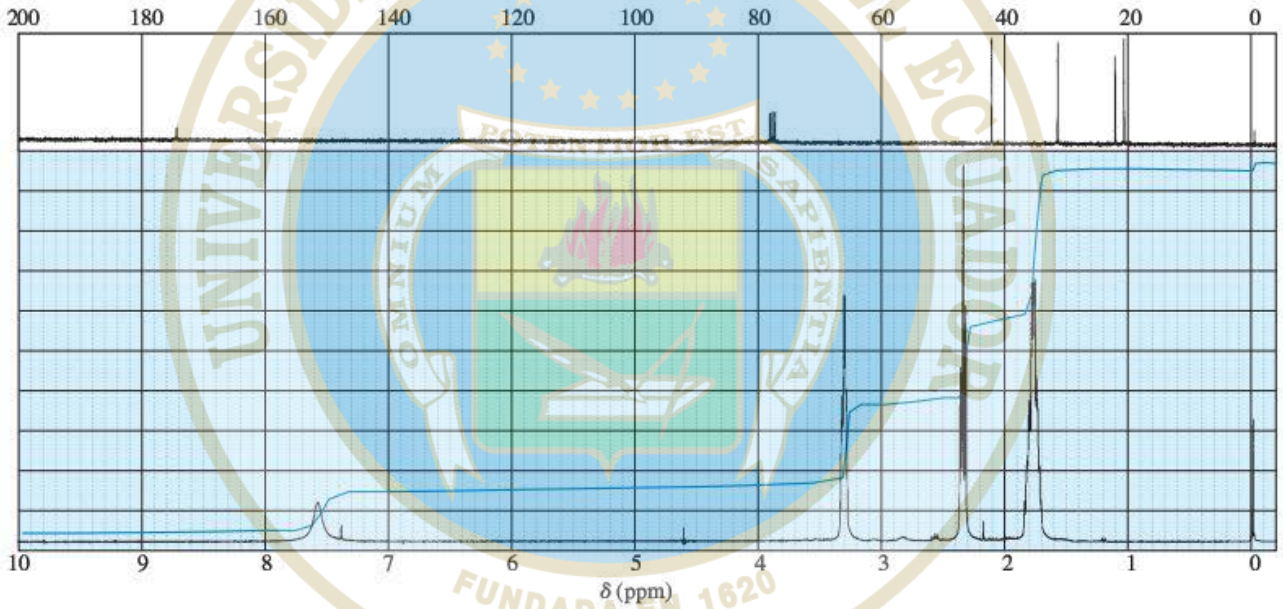
***21-66** A continuación aparecen el espectro de IR, el espectro de RMN ^{13}C y el espectro de RMN ^{1}H de un compuesto desconocido ($C_6H_8O_3$). Determine la estructura y asigne las absorciones y señales de los espectros.





*21-67 Un compuesto desconocido de fórmula molecular C_5H_9NO da los espectros de IR y de RMN mostrados aquí. La señal de RMN ancha en δ7.55 desaparece cuando la muestra se agita con D_2O. Proponga una estructura y asigne las absorciones y señales de los espectros.



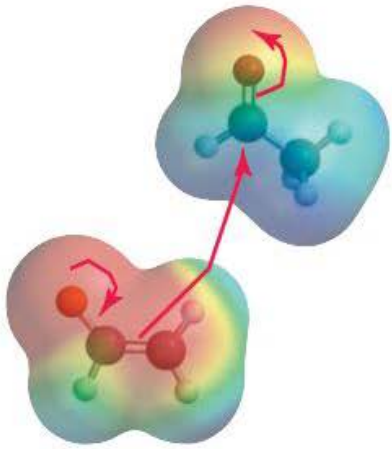


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPÍTULO

22

CONDENSACIONES Y SUSTITUCIONES EN ALFA DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS



22-1 Introducción

Hasta ahora hemos estudiado dos de los tipos principales de reacciones de compuestos carbonílicos: adición y sustitución nucleofílicas en el grupo acilo. En estas reacciones, los grupos carbonilo actúan como un *electrófilo* aceptando electrones de un nucleófilo atacante. En este capítulo consideramos dos tipos más de reacciones: sustitución en el átomo de carbono junto al grupo carbonilo (llamada sustitución en alfa) y condensaciones de compuestos carbonílicos.

Las **sustituciones en alfa (α)** involucran la sustitución de un átomo de hidrógeno en el **átomo de carbono (α)** (el carbono junto al grupo carbonilo) por algún otro grupo. El hidrógeno (α) es más ácido debido a que el ion enolato que resulta de su eliminación se estabiliza por resonancia, con la carga negativa deslocalizada sobre el átomo de carbono α y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo. La sustitución en alfa por lo general se lleva a cabo cuando el compuesto carbonílico se convierte a su ion enolato o a su tautómero enol. Ambas especies han perdido un átomo de hidrógeno de la posición alfa y son *nucleofílicas*. El ataque nucleofílico en un electrófilo forma un producto en el cual el electrófilo sustituye a uno de los hidrógenos en el átomo de carbono α.

MECANISMO 22-1 Sustitución en alfa

Paso 1: desprotonación de un carbono α para formar un enolato. ***Paso 2:*** ataque nucleofílico en un electrófilo.



ion enolato

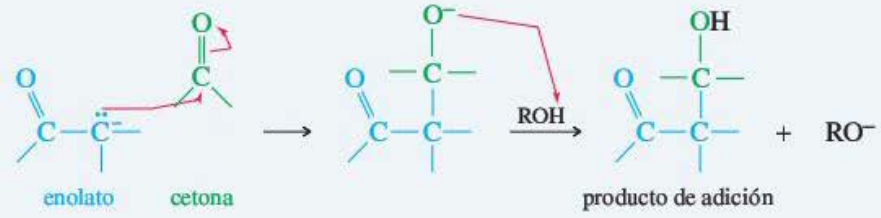
Consejo *para resolver problemas*

Al dibujar los mecanismos, puede mostrar cualquier forma de resonancia de un enolato que ataca al electrófilo. El mecanismo 22-1 muestra ambas opciones.

Las **condensaciones** de compuestos carbonílicos son sustituciones en alfa donde el electrófilo es otro compuesto carbonílico. Si el electrófilo es una cetona o un aldehído, entonces se adiciona el ion enolato al grupo carbonilo en una adición nucleofílica. Primero, el ion enolato ataca al grupo carbonilo para formar un alcóxido. La protonación del alcóxido forma el producto de adición.

MECANISMO 22-2 Adición de un enolato a cetonas y aldehídos (una condensación)

Paso 1: adición del enolato al grupo carbonilo. ***Paso 2:*** protonación del alcóxido.



Si el electrófilo es un éster, entonces el éster experimenta una sustitución nucleofílica en el grupo acilo con el ion enolato actuando como el nucleófilo. Primero, la adición del enolato al éster forma un intermediario tetraédrico. La eliminación del grupo saliente (alcóxido) forma el producto de sustitución.

MECANISMO 22-3 Sustitución de un enolato en un éster (una condensación)

Paso 1: adición del enolato. ***Paso 2:*** eliminación del alcóxido.



Las sustituciones en alfa y las condensaciones de los compuestos carbonílicos son algunos de los métodos más comunes para formar enlaces carbono-carbono. Estos tipos de reacciones son comunes en las rutas bioquímicas, sobre todo en la biosíntesis y metabolismo de los carbohidratos y grasas. Una gran variedad de compuestos puede participar como nucleófilos o electrófilos (o ambos) en estas reacciones, y pueden prepararse muchos productos útiles. Empezaremos nuestro estudio de estas reacciones considerando la estructura y formación de los enoles y iones enolato.

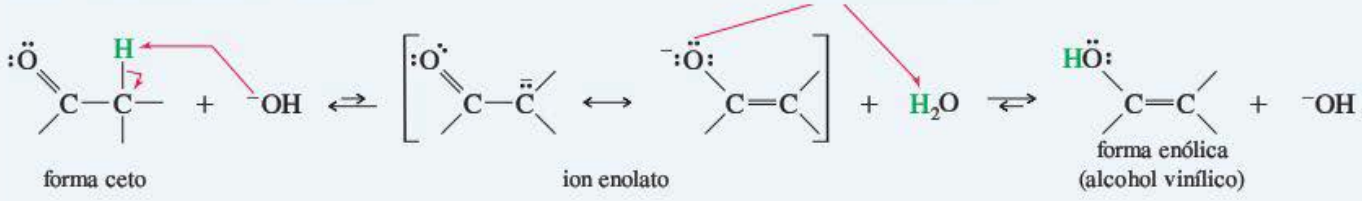
22-2 Enoles e iones enolato

22-2A Tautomerismo ceto-enólico

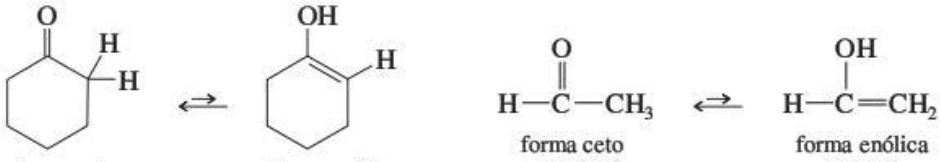
En presencia de bases fuertes, las cetonas y aldehídos actúan como ácidos protonados débiles. Se sustrae un protón en el átomo de carbono α para formar un **ion enolato** estabilizado por resonancia con la carga negativa distribuida sobre un átomo de carbono y uno de oxígeno. La reprotonación puede ocurrir en el carbono α (regresando a la forma **ceto**) o en el átomo de oxígeno, formando un alcohol vinílico, la forma **enólica**.

MECANISMO 22-4 Tautomerismo ceto-enólico catalizado por base

Paso 1: desprotonación del carbono α. ***Paso 2:*** reprotonación en el O.



De esta manera, la base cataliza un equilibrio entre las formas ceto y enólica isoméricas de un compuesto carbonílico. Para las cetonas y aldehídos sencillos, predomina la forma ceto. Por tanto, un alcohol vinílico (un enol) se describe mejor como una forma isomérica alterna de una cetona o aldehído. En la sección 9-9F vimos un intermediario enólico formado por medio de la hidrólisis de un alquino, que se isomeriza con rapidez a su forma ceto.

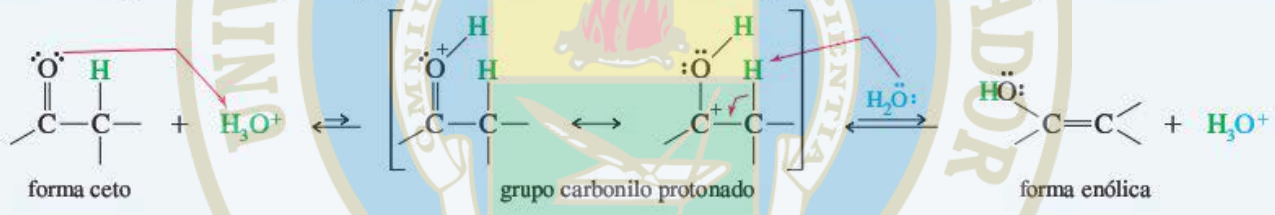


Este tipo de isomerización que ocurre por la migración de un protón y el movimiento de un enlace doble, se llama **tautomería** y los isómeros que se interconvierten se llaman **tautómeros**. No confunda los tautómeros con las formas de resonancia. Los tautómeros son isómeros verdaderos (compuestos diferentes) con sus átomos acomodados de manera diferente. En las condiciones apropiadas, sin un catalizador presente, puede aislarse cualquier forma tautomérica individual. Las formas de resonancia son representaciones diferentes de la *misma* estructura, con todos los átomos en las mismas posiciones, mostrando cómo se deslocalizan los electrones.

El tautomerismo ceto-enólico también se cataliza por ácido. En ácido, un protón se mueve del carbono α al oxígeno, protonando primero al oxígeno y después eliminando un protón del carbono.

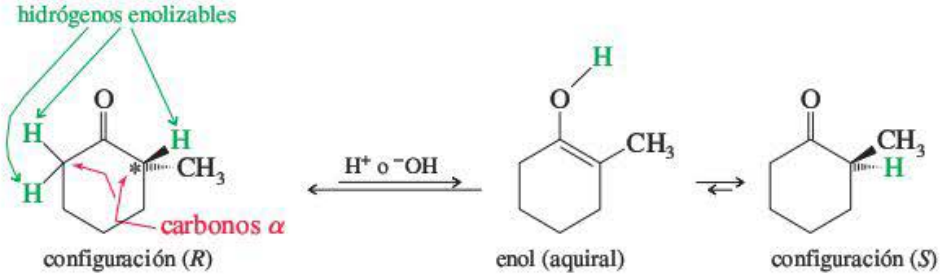
MECANISMO 22-5 Tautomerismo ceto-enólico catalizado por ácido

Paso 1: un ácido protona al oxígeno del grupo carbonilo. ***Paso 2:*** la desprotonación en el carbono produce la forma enólica.



Compare los mecanismos catalizados por base y por ácido mostrados para el tautomerismo ceto-enólico. En base, primero se elimina el protón del carbono, después se adiciona al oxígeno. En ácido, primero se protona al oxígeno, después se protona al carbono. La mayoría de los mecanismos de transferencia de protones funcionan de esta manera. En base, primero se elimina un protón de la posición anterior, después se añade un protón a una nueva posición. En ácido, primero ocurre la protonación en la nueva posición, seguida por la desprotonación en otra posición diferente.

Además de su importancia mecanística, el tautomerismo ceto-enólico afecta la estereoquímica de las cetonas y aldehídos. Un átomo de hidrógeno en un carbono α puede perderse y volver a ganarse a través de un tautomerismo ceto-enólico; se dice que tal hidrógeno es **enolizable**. Si un átomo de carbono asimétrico tiene un átomo de hidrógeno enolizable, una traza de ácido o base permite al carbono invertir su configuración, con el enol actuando como el intermediario. El resultado es una mezcla racémica (o una mezcla de diasterómeros en equilibrio).



Consejo *para resolver problemas*

En ácido, la transferencia de protones por lo general ocurre primero adicionando un protón en la nueva posición, después desprotonando otra posición diferente.

En base, la transferencia de protones por lo general ocurre primero desprotonando una posición, después reprotonando una nueva posición.

PROBLEMA 22-1

La fenilacetona puede formar dos enoles diferentes.

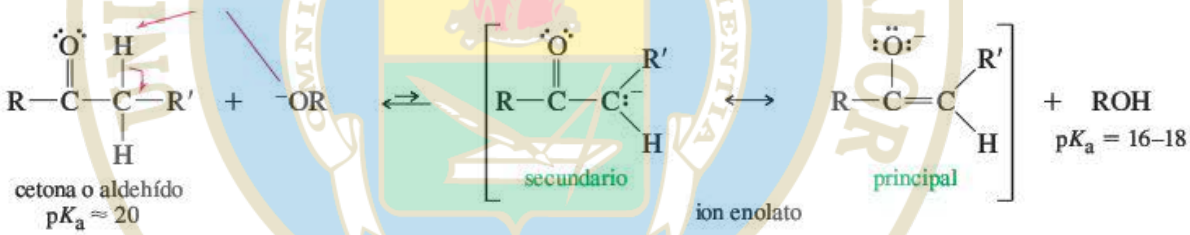
(a) Muestre las estructuras de estos enoles.
(b) Prediga qué enol estará presente en mayor concentración en el equilibrio.
(c) Proponga los mecanismos para la formación de los dos enoles en ácido y en base.

PROBLEMA 22-2

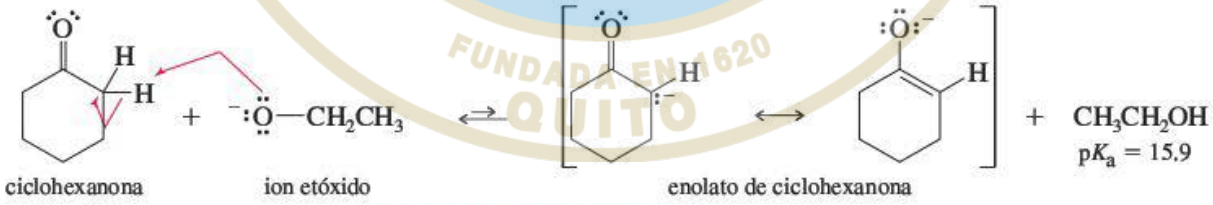
(a) Muestre cada paso del mecanismo de interconversión de (*R*)- y (*S*)-metilpentan-2-ona catalizada por un ácido.
(b) Cuando la *cis*-2,4-dimetilciclohexanona se disuelve en etanol acuoso conteniendo una traza de NaOH, resulta una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. Proponga un mecanismo para esta isomerización.

22-2B Formación y estabilidad de los iones enolato

Un grupo carbonilo aumenta de manera drástica la acidez de los protones en el átomo de carbono α porque la desprotonación forma un ion enolato estabilizado por resonancia. La mayor parte de la carga negativa del ion enolato reside en el átomo de oxígeno electronegativo. El pK_a para remover un protón α de una cetona o un aldehído común es de alrededor de 20, lo que demuestra que una cetona o un aldehído común es mucho más ácido que un alcano o un alqueno ($pK_a > 40$), o incluso que un alquino ($pK_a = 25$). Sin embargo, una cetona o un aldehído es todavía menos ácido que el agua ($pK_a = 15.7$) o un alcohol ($pK_a = 16$ a 18). Cuando una cetona o aldehído sencillo se trata con un ion hidróxido o un ion alcóxido, la mezcla de equilibrio contiene sólo una pequeña fracción de la forma enólica desprotonada.



Ejemplo

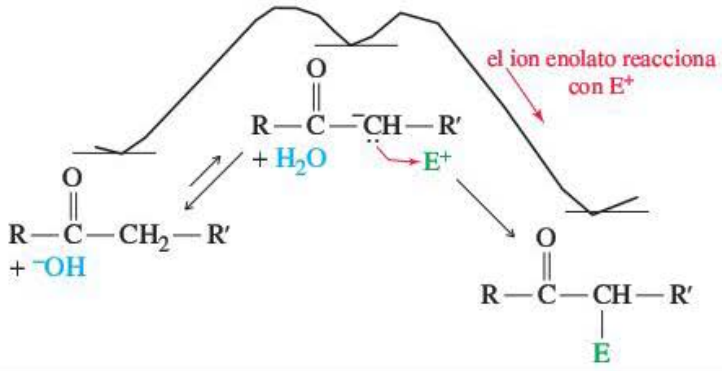


(equilibrio desplazado a la izquierda)

Aun cuando la concentración en equilibrio del ion enolato puede ser pequeña, es útil ya que éste actúa como un nucleófilo reactivo. Cuando un enolato reacciona con un electrófilo (diferente a un protón), disminuye la concentración del enolato y el equilibrio se desplaza a la derecha (figura 22-1). Con el tiempo, todo el compuesto carbonílico reacciona mediante una concentración baja del ion enolato.

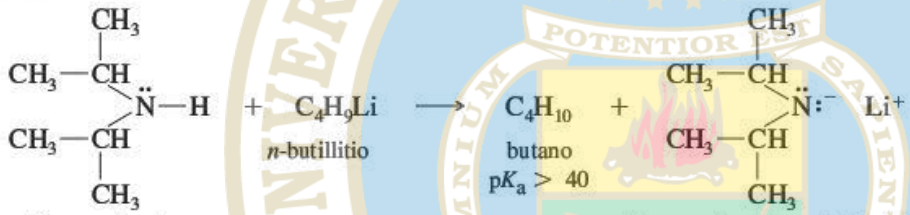
PROBLEMA 22-3

Proporcione las formas de resonancia importantes para el ion enolato de
(a) acetona **(b)** ciclopentanona **(c)** pentano-2,4-diona



■ **FIGURA 22-1**
La reacción del ion enolato con un electrófilo lo remueve del equilibrio, desplazando el equilibrio hacia la derecha.

Algunas veces esta mezcla de equilibrio del enolato y base no funcionará, por lo general debido a que la base (hidróxido o alcóxido) reacciona con el electrófilo más rápido de como lo hace el enolato. En estos casos, necesitamos una base que reaccione por completo para convertir el compuesto carbonílico a su enolato antes de adicionar el electrófilo. Aunque el hidróxido de sodio y los alcóxidos no son lo suficientemente básicos, existen bases más fuertes para convertir por completo un compuesto carbonílico a su enolato. La base más útil y efectiva para este propósito es el diisopropilamiduro de litio (LDA, por sus siglas en inglés), la sal de litio de la diisopropilamina. El LDA se prepara usando un reactivo de alquillitio para desprotonar la diisopropilamina.

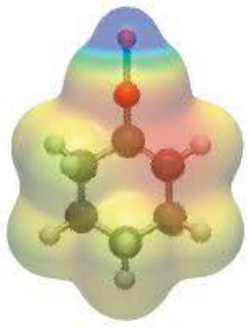


La diisopropilamina tiene un p*K*a de alrededor de 36, lo que demuestra que es mucho *menos* ácida que una cetona o un aldehído común. El LDA es casi tan básico como el amiduro de sodio ($NaNH_2$), pero mucho menos nucleofílico debido a que está impedido por los dos grupos isopropilo voluminosos. El LDA no ataca a un átomo de carbono o se adiciona a un grupo carbonilo con facilidad. Por lo tanto, es una base muy fuerte, pero no un nucleófilo fuerte. Cuando el LDA reacciona con una cetona, sustrae el protón α para formar la sal de litio del enolato. Veremos que esta sal de enolato de litio puede ser útil en la síntesis.



Ejemplo

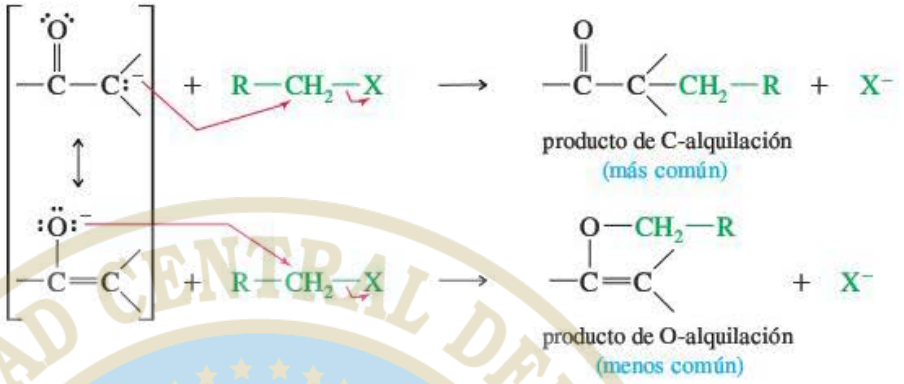




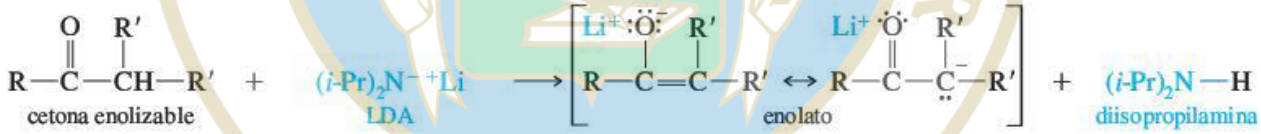
MPE del enolato de litio de la ciclohexanona

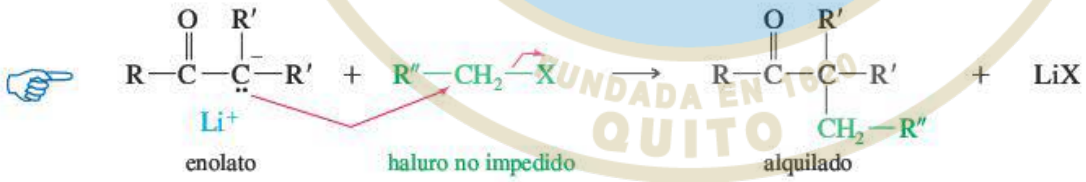
22-3 Alquilación de los iones enolato

Hemos visto muchas reacciones donde los nucleófilos atacan haluros de alquilo y tosilatos no impedidos mediante el mecanismo de S_N2. Un ion enolato puede actuar como el nucleófilo y alquilarse en el proceso. Debido a que el enolato tiene dos sitios nucleofílicos (el oxígeno y el carbono α), puede reaccionar en cualquiera de estos sitios. La reacción por lo general se lleva a cabo principalmente en el carbono α, formando un nuevo enlace C—C. De hecho, éste es un tipo de sustitución en α, con un grupo alquilo sustituyendo un hidrógeno α.

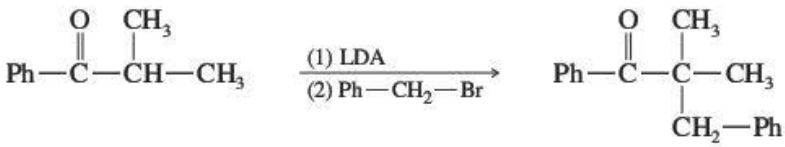


Las bases comunes como el hidróxido de sodio o un ion alcóxido no pueden usarse para formar enolatos en la alquilación debido a que en el equilibrio una cantidad grande de la base hidróxido o alcóxido está todavía presente. Estas bases fuertemente nucleofílicas dan reacciones secundarias con los haluros de alquilo o tosilatos. El problema 22-4 muestra un ejemplo de estas reacciones secundarias. El diisopropilamiduro de litio (LDA) evita estas reacciones secundarias. Debido a que es una base mucho más fuerte, el LDA convierte por completo a la cetona en su enolato. Todo el LDA se consume formando el enolato, permitiéndole reaccionar sin la interferencia del LDA. Además, el LDA es una base muy voluminosa y, por lo tanto, un nucleófilo pobre, por lo que no reacciona generalmente con el haluro de alquilo o tosilato.





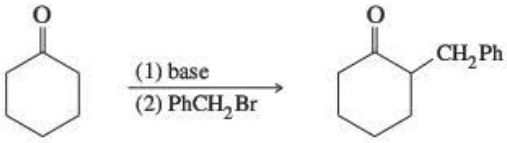
Ejemplo



La alquilación directa de enolatos (usando LDA) produce los mejores rendimientos cuando sólo una clase de hidrógeno α puede reemplazarse por un grupo alquilo. Si existen dos clases diferentes de protones α que puedan sustraerse para formar enolatos, pueden dar como resultado mezclas de productos alquilados en los carbonos α diferentes. Los aldehídos no son adecuados para la alquilación directa debido a que experimentan reacciones secundarias cuando se tratan con LDA.

PROBLEMA 22-4

Un estudiante intentó llevar a cabo la síntesis siguiente:



Adicionó etóxido de sodio a la ciclohexanona (en disolución de etanol) para preparar el ion enolato; después adicionó bromuro de bencilo para alquilar el ion enolato y calentó la disolución por media hora para llevar la reacción hasta su término.

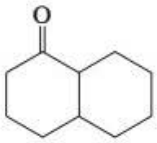
(a) Prediga los productos de esta secuencia de reacciones.

(b) Sugiera cómo este estudiante podría sintetizar el producto correcto.

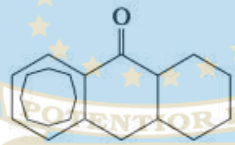
PROBLEMA 22-5

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones.

(a) acetona $\xrightarrow[(2)\ CH_2{=}CHCH_2Br]{(1)\ LDA}$

(b) 

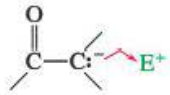
$\xrightarrow[(2)\ CH_3CH_2I]{(1)\ LDA}$

(c) 

$\xrightarrow[(2)\ CH_3I]{(1)\ LDA}$

Consejo *para resolver problemas*

Al dibujar, puede mostrar cualquier forma de resonancia de un enolato atacando al electrófilo. Con frecuencia es más probable mostrar el carbanión como forma atacante.

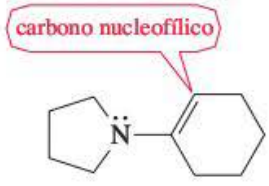


22-4 Formación y alquilación de enaminas

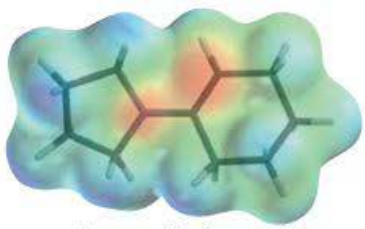
Una alternativa más moderada para la alquilación directa de iones enolato es la formación y alquilación de un derivado de enamina. Una **enamina** (una **vinil amina**) es el análogo de nitrógeno de un enol. La figura de resonancia de una enamina muestra que tiene cierto carácter de carbanión.



El mapa de potencial electrostático (MPE) de una enamina sencilla muestra un potencial electrostático muy negativo (rojo) cerca del átomo de carbono α del enlace doble. Éste es el átomo de carbono nucleofílico de la enamina.



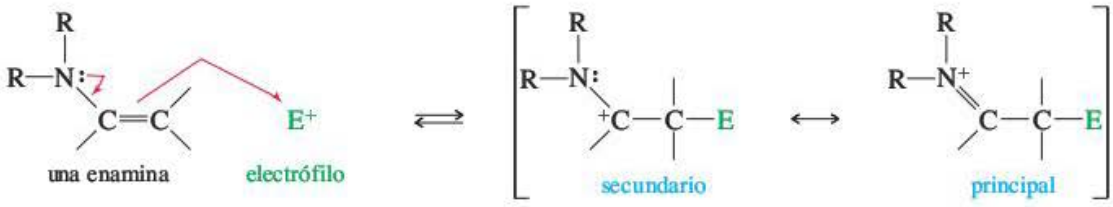
enamina de pirrolidina de la ciclohexanona



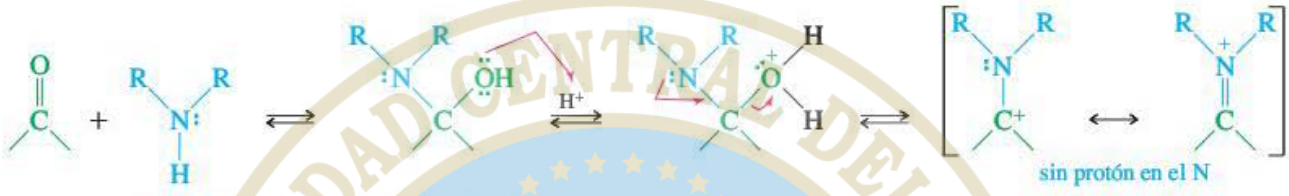
mapa de potencial electrostático

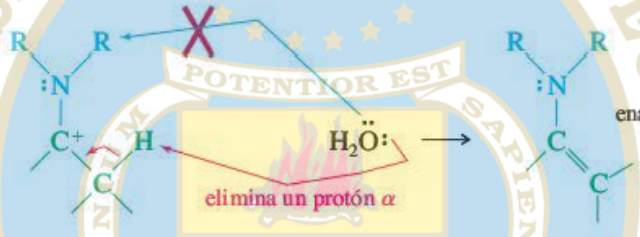
El átomo de carbono nucleofílico ataca a un electrófilo para formar un intermediario catiónico estabilizado por resonancia (un ion iminio).

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

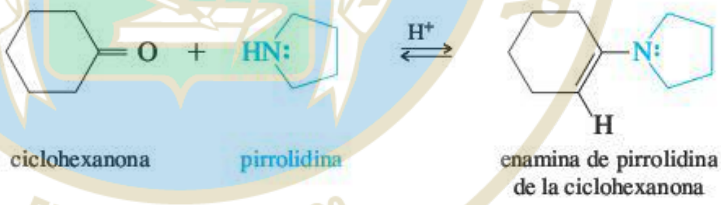


Una enamina resulta de la reacción de una cetona o aldehído con una amina *secundaria*. Recuerde que una cetona o aldehído reacciona con una amina *primaria* (sección 18-16) para formar una carbinolamina, la cual se deshidrata para formar el enlace doble C═N de una imina. Pero una carbinolamina de una amina *secundaria* no forma un enlace doble C═N debido a que no existe protón en el nitrógeno para eliminarlo. Se pierde un protón del carbono α, formando el enlace doble C═C de una enamina.





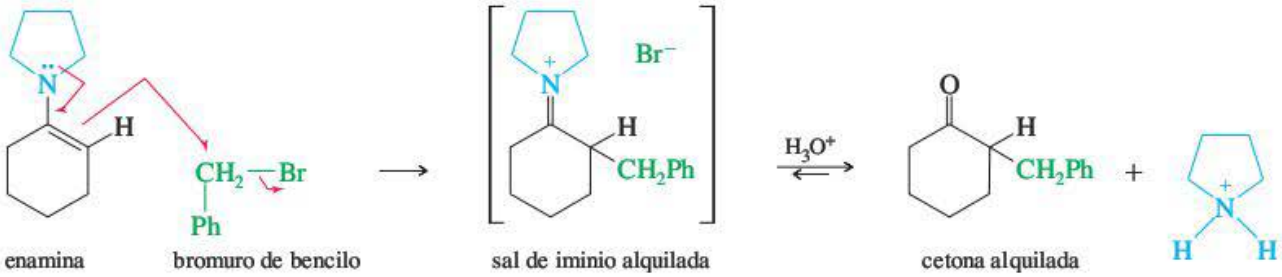
Ejemplo



PROBLEMA 22-6

Proponga un mecanismo para la reacción de la ciclohexanona con pirrolidina catalizada por un ácido.

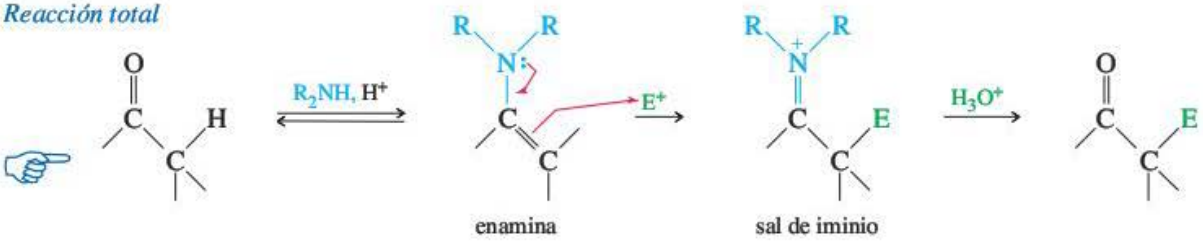
Las enaminas desplazan los halógenos de los haluros de alquilo, formando sales de iminio alquiladas. Los iones iminio no son reactivos hacia la alquilación o acilación posteriores. El ejemplo siguiente muestra el bromuro de bencilo reaccionando con la enamina de pirrolidina de la ciclohexanona.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
OMNIUM
FUNDADA EN 1620
QUITO

La sal de iminio alquilada se hidroliza para obtener la cetona alquilada. El mecanismo de esta hidrólisis es similar al mecanismo de la hidrólisis de una imina catalizada por un ácido (sección 18-16).

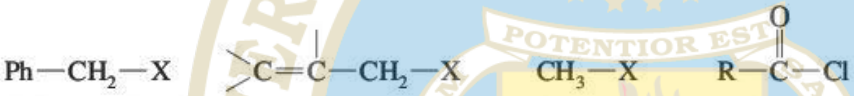
Reacción total



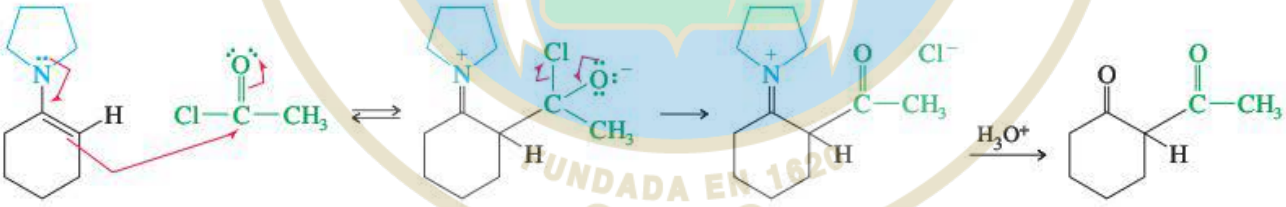
PROBLEMA 22-7

Sin consultar lo anterior, proponga un mecanismo para la hidrólisis de esta sal de iminio para obtener la cetona alquilada. El primer paso es el ataque por agua, seguido por la pérdida de un protón para formar una carbinolamina. La protonación en el nitrógeno permite salir a la pirrolidina, formando la cetona protonada.

El procedimiento de la alquilación de enaminas en ocasiones se llama la **reacción de Stork**, en honor a su inventor, Gilbert Stork de la Universidad de Columbia. La reacción de Stork puede alquilar o acilar la posición α de una cetona, usando una variedad de haluros de alquilo y acilo. Los siguientes son algunos haluros que reaccionan bien con enaminas para formar derivados de cetona alquilados y acilados:



La siguiente secuencia muestra la acilación de una enamina para sintetizar una β-dicetona. La acilación inicial forma una sal de iminio acilada, la cual se hidroliza para obtener el producto β-dicetona. Como lo explicaremos en la sección 22-15, los compuestos β-dicarbonílicos se alquilan con facilidad y actúan como intermediarios útiles en la síntesis de moléculas más complejas.



PROBLEMA 22-8

Proporcione los productos esperados de las siguientes reacciones catalizadas por ácido.

(a) acetofenona + metilamina
(b) acetofenona + dimetilamina
(c) ciclohexanona + anilina
(d) ciclohexanona + piperidina

PROBLEMA 22-9

Muestre cómo podría llevar a cabo cada conversión usando una síntesis de enamina con la pirrolidina como la amina secundaria.

(a) ciclopentanona ⟶ 2-alilciclopentanona

(b) pentan-3-ona ⟶ 1-fenil-2-metilpentan-3-ona

(c) acetofenona ⟶ Ph—C(=O)—CH2—C(=O)—Ph

Consejo *para resolver problemas*

Podemos resumir el proceso total de alquilación de enaminas:

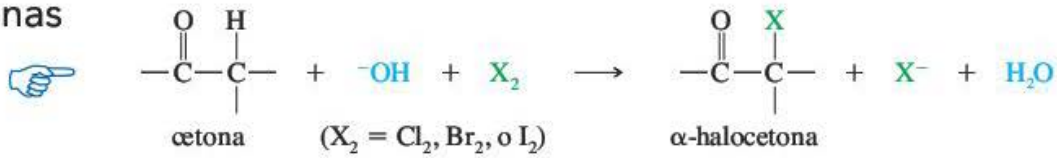
1. convertir la cetona a una enamina
2. alquilar con un haluro de alquilo (o acilo) reactivo
3. hidrolizar la sal de iminio.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST FUNDADA EN 1826 QUITO

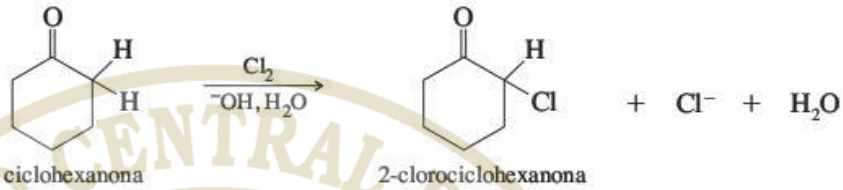
22-5 Halogenación en alfa de cetonas

22-5A Halogenación en α promovida por base

Cuando una cetona se trata con un halógeno y una base, ocurre una reacción de α-halogenación.



Ejemplo



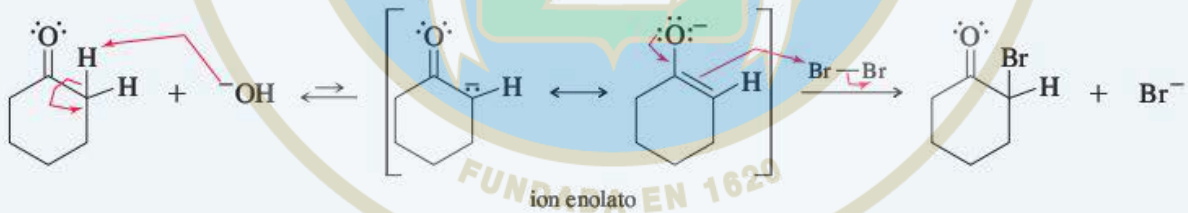
La halogenación promovida por base se lleva a cabo mediante un ataque nucleofílico de un ion enolato en la molécula de halógeno electrofílico. Los productos son la cetona halogenada y un ion haluro.

MECANISMO 22-6 Halogenación promovida por base

Paso 1: la desprotonación del carbono α forma el ion enolato. ***Paso 2:*** el ion enolato ataca al halógeno electrofílico.



EJEMPLO: Bromación de la ciclohexanona promovida por base.



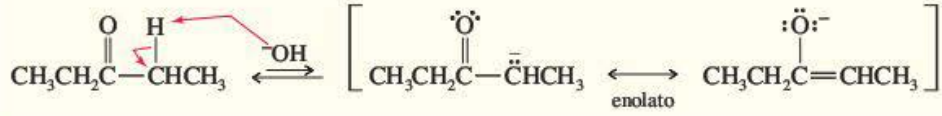
Esta reacción se llama *promovida por base*, en lugar de catalizada por base, debido a que todo el equivalente de la base se consume en la reacción.

PROBLEMA RESUELTO 22-1

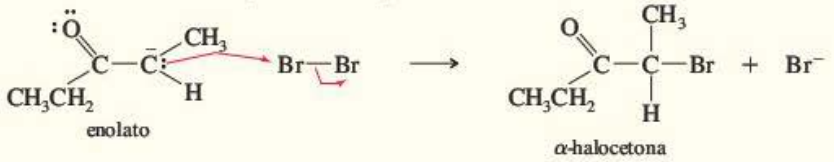
Proponga un mecanismo para la reacción de la pentan-3-ona con hidróxido de sodio y bromo para producir 2-bromopentan-3-ona.

SOLUCIÓN

En presencia de hidróxido de sodio, una cantidad pequeña de la pentan-3-ona está presente como su enolato.



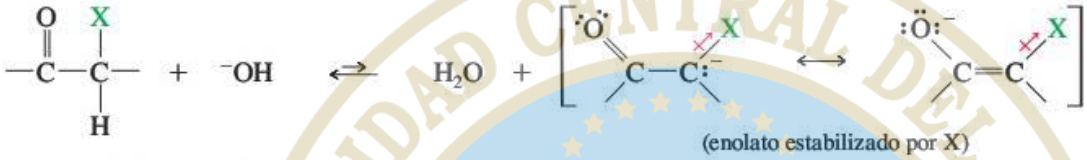
El enolato reacciona con bromo para formar el producto observado.



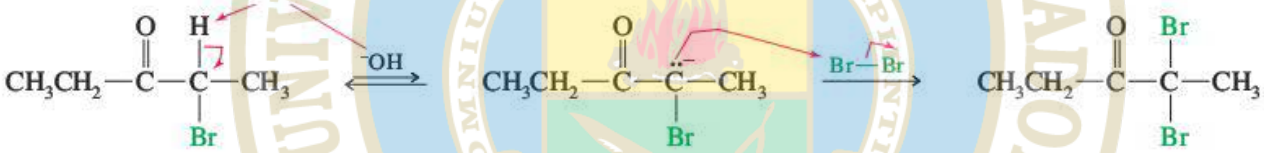
PROBLEMA 22-10

Proponga un mecanismo mostrando la formación de la 2-bromociclohexanona del ejemplo presentado anteriormente.

Halogenación múltiple En muchos casos, la halogenación promovida por base no se detiene con la sustitución de sólo un hidrógeno. El producto (la α-halocetona) es más reactiva hacia la halogenación que la materia prima, debido a que el halógeno atractor de densidad electrónica estabiliza al ion enolato, potenciando su formación.



Por ejemplo, la bromación de la pentan-3-ona forma principalmente la 2,2-dibromopentan-3-ona. Luego de que un hidrógeno se sustituye por bromo, el ion enolato se estabiliza tanto por el grupo carbonilo como por el átomo de bromo. Una segunda bromación se lleva a cabo con mayor rapidez que la primera. Observe que la segunda sustitución tiene lugar en el mismo átomo de carbono como al inicio, debido a que el átomo de carbono posee al halógeno estabilizante del enolato.



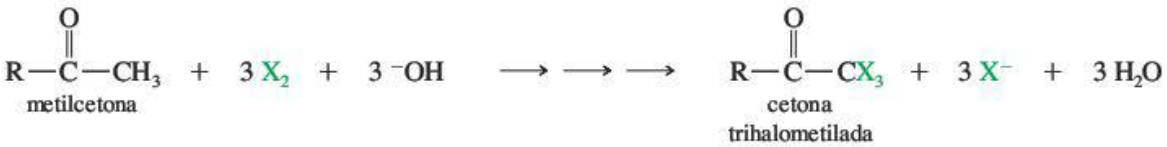
Debido a esta tendencia por la halogenación múltiple, la halogenación promovida por base se usa rara vez para la preparación de cetonas monohalogenadas. Se prefiere el procedimiento catalizado por ácido (explicado en la sección 22-5C).

PROBLEMA 22-11

Proponga un mecanismo para mostrar cómo la acetofenona experimenta la cloración promovida por base para formar la tricloroacetofenona.

22-5B Reacción del haloformo

Con la mayoría de las cetonas, la halogenación promovida por base continúa hasta que el átomo de carbono α se halógena por completo. Las metilcetonas tienen tres protones α en el carbono del metilo y experimentan la halogenación tres veces para formar las cetonas trihalometiladas.



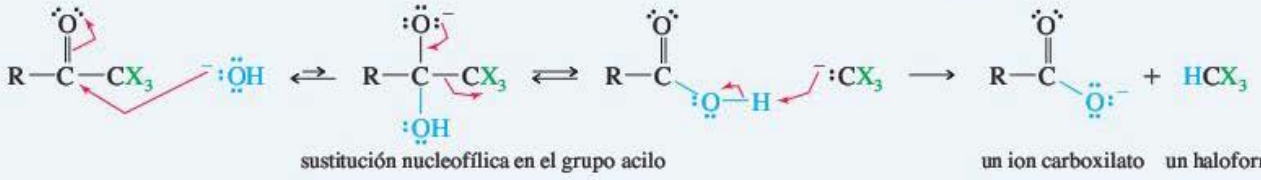
Con tres átomos de halógeno atractores de densidad electrónica, el grupo trihalometilo puede actuar como un grupo saliente renuente en la sustitución nucleofílica del grupo acilo. La cetona trihalometilada reacciona con el ion hidróxido para formar un intermediario tetraédrico que expulsa al anión trihalometilo ($^{-}CX_3$), generando un ácido carboxílico. Un intercambio rápido de protones forma un ion carboxilato y un haloformo (cloroformo, $CHCl_3$; bromoformo, $CHBr_3$ o yodoformo, CHI_3). La reacción total se llama la **reacción del haloformo**.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM EST PATRIA
FUNDADA EN 1826
QUITO

MECANISMO 22-7 Pasos finales de la reacción del haloformo

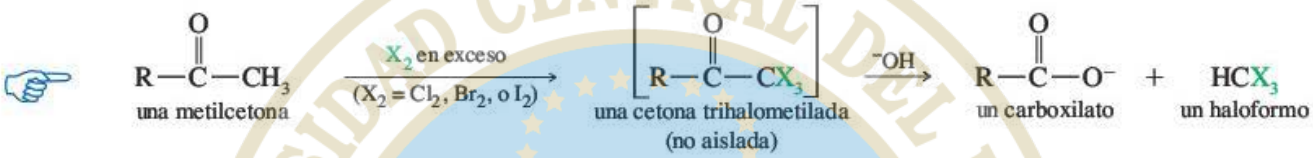
La conclusión de la reacción del haloformo es una sustitución nucleofílica del grupo acilo, con el ion hidróxido como el nucleófilo y el $^{-}CX_3$ como el grupo saliente.

Paso 1: adición del ion hidróxido al grupo carbonilo. ***Paso 2:*** sale el $^{-}CX_3$. ***Paso 3:*** transferencia rápida de protón del ácido.



sustitución nucleofílica en el grupo acilo — un ion carboxilato — un haloformo

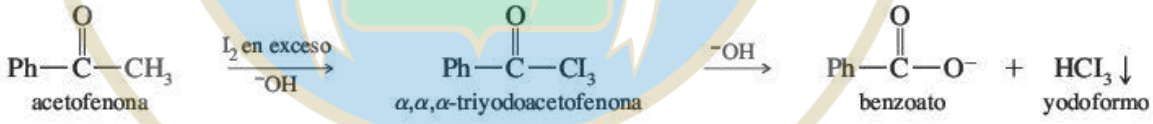
A continuación se resume la reacción total del haloformo. Una metilcetona reacciona con un halógeno en condiciones muy básicas para formar un ion carboxilato y un haloformo.



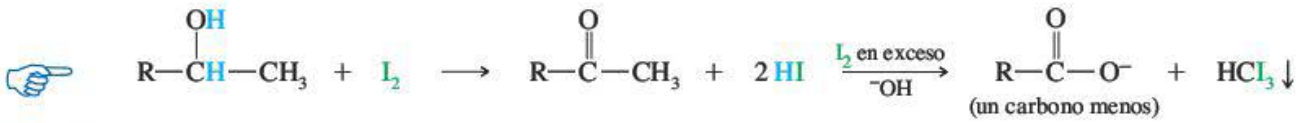
Ejemplo



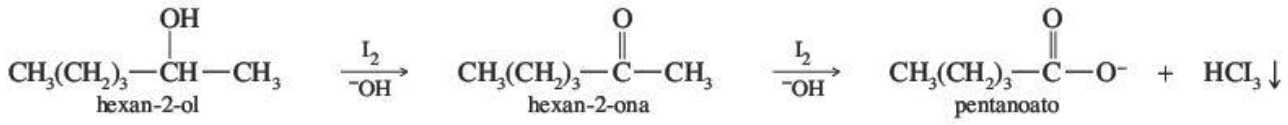
Cuando el halógeno es yodo, el producto haloformo (yodoformo) es un sólido que se separa como un precipitado amarillo. Esta **prueba de yodoformo** identifica a las metilcetonas, las cuales se halogenan tres veces, después pierden $^{-}Cl_3$ para formar yodoformo.



El yodo es un agente oxidante y un alcohol puede dar positivo a una prueba de yodoformo si se oxida a una metilcetona. La reacción de yodoformo puede convertir dicho alcohol a un ácido carboxílico con un átomo de carbono menos.



Ejemplo



PROBLEMA 22-12

Proponga un mecanismo para la reacción de la ciclohexil metil cetona con bromo en exceso en presencia de hidróxido de sodio.

PROBLEMA 22-13

Prediga los productos de las siguientes reacciones.

(a) ciclopentil metil cetona + Cl_2 en exceso + NaOH en exceso
(b) 1-ciclopentiletanol + I_2 en exceso + NaOH en exceso
(c) propiofenona + Br_2 en exceso + NaOH en exceso

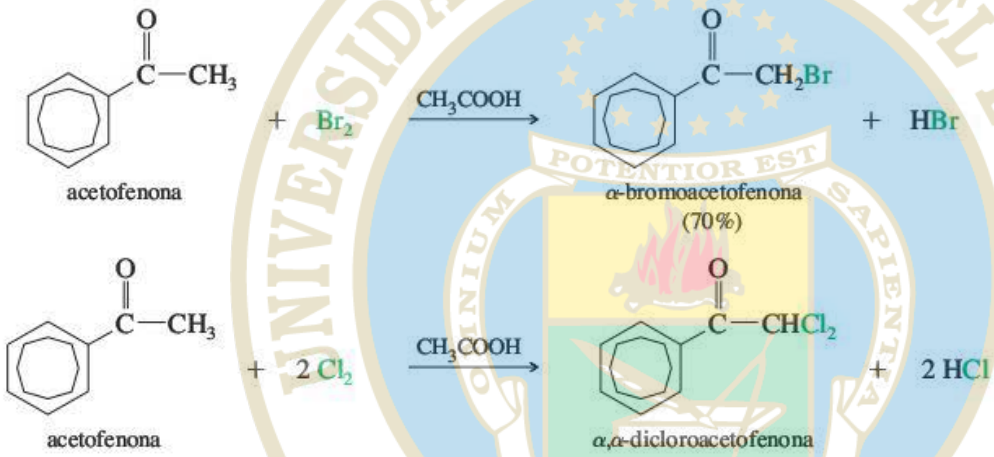
PROBLEMA 22-14

¿Qué compuestos darán positivo a la prueba de yodoformo?

(a) 1-feniletanol **(b)** pentan-2-ona **(c)** pentan-2-ol
(d) pentan-3-ona **(e)** acetona **(f)** alcohol isopropílico

22-5C Halogenación en alfa catalizada por ácido

La halogenación en α de las cetonas puede ser catalizada por ácido. Uno de los procedimientos más efectivos es disolver la cetona en ácido acético, el cual actúa como disolvente y catalizador. En contraste con la halogenación básica, la halogenación ácida puede sustituir de manera selectiva uno o más de un hidrógeno, dependiendo de la cantidad del halógeno adicionado.

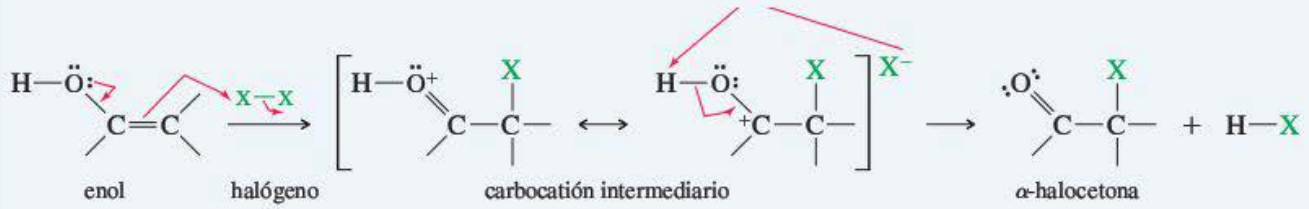


El mecanismo de la halogenación catalizada por ácido involucra el ataque de la forma enólica a la molécula de halógeno electrofílica. La pérdida de un protón forma la α-halocetona.

MECANISMO 22-8 Halogenación en alfa catalizada por ácido

La halogenación en alfa catalizada por ácido resulta cuando la forma enólica del compuesto carbonílico actúa como un nucleófilo para atacar al halógeno (un electrófilo fuerte). La desprotonación forma la α-halocetona.

Paso 1: el enol ataca al halógeno. ***Paso 2:*** desprotonación.



Esta reacción es similar al ataque de un alqueno a un halógeno, resultando en la adición del halógeno a través del enlace doble. Sin embargo, el enlace pi de un enol es más reactivo hacia los halógenos, debido a que el carbocatión que resulta se estabiliza por resonancia con el grupo enol —OH. La pérdida del protón del enol convierte al intermediario en producto, una α-halocetona.

Consejo *para resolver problemas*

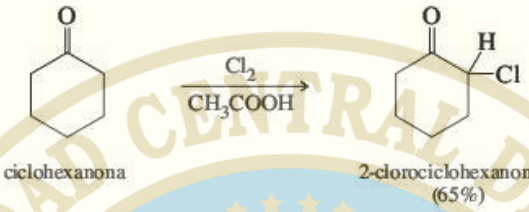
En condiciones ácidas, las reacciones en la posición α del grupo carbonilo con frecuencia involucran al tautómero enólico que actúa como nucleófilo.

A diferencia de las cetonas, los aldehídos se oxidan con facilidad y los halógenos son agentes oxidantes fuertes. Los intentos de halogenación de aldehídos por lo general dan como resultado la oxidación a ácidos carboxílicos.



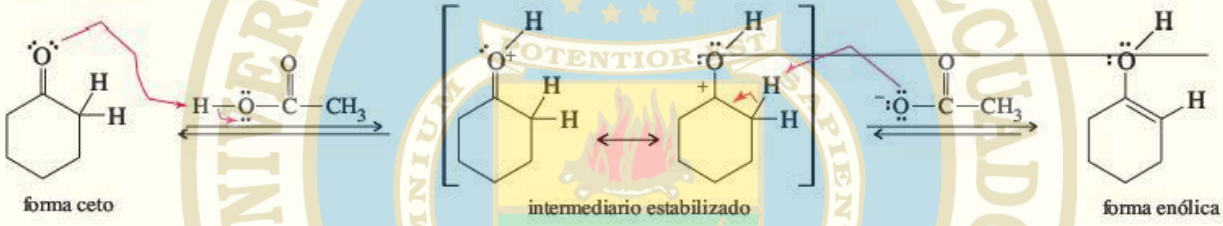
PROBLEMA RESUELTO 22-2

Proponga un mecanismo para la conversión catalizada por ácido de la ciclohexanona a 2-clorociclohexanona.

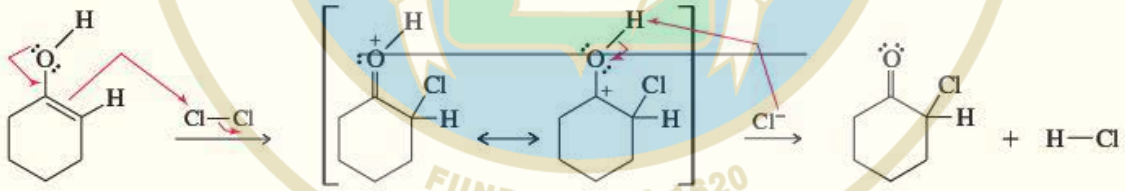


SOLUCIÓN

En la catálisis ácida, la cetona está en equilibrio con su forma enólica.



El enol actúa como un nucleófilo débil, atacando al cloro para formar un intermediario estabilizado por resonancia. La pérdida de un protón forma el producto.

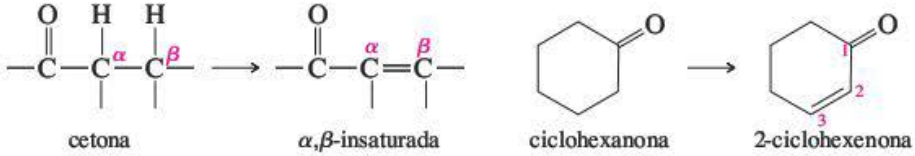


PROBLEMA 22-15

Proponga un mecanismo para la bromación de la pentan-3-ona catalizada por ácido.

PROBLEMA 22-16

La halogenación catalizada por ácido es útil de manera sintética para convertir cetonas a cetonas α,β-insaturadas, las cuales son útiles en las reacciones de Michael (sección 22-18). Proponga un método para convertir la ciclohexanona en 2-ciclohexenona (nombre más nuevo, ciclohex-2-en-1-ona), una materia prima importante en la síntesis.

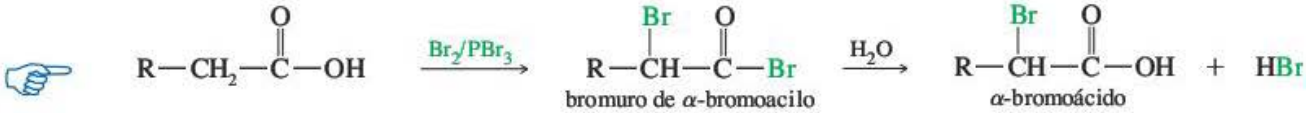


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIORI SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

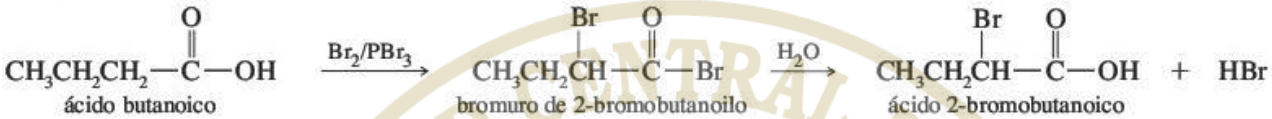
22-6 α-Bromación de ácidos: la reacción de HVZ

La **reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ)** sustituye un átomo de hidrógeno con un átomo de bromo en el carbono α de un ácido carboxílico. El ácido carboxílico se trata con bromo y tribromuro de fósforo, seguido por la adición de agua para hidrolizar el intermediario bromuro de α-bromoacilo.

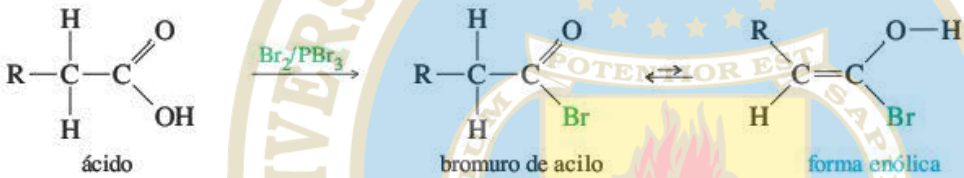
La reacción de HVZ



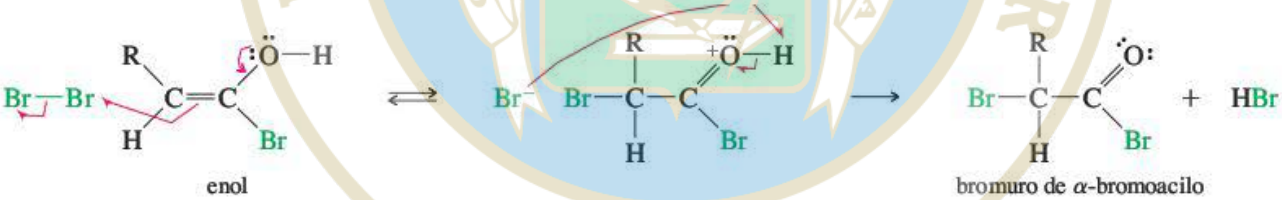
Ejemplo



El mecanismo es similar a otras α halogenaciones catalizadas por ácido; la forma enólica del bromuro de acilo actúa como un intermediario nucleofílico. El primer paso es la formación del bromuro de acilo, el cual se enoliza con mayor rapidez que el ácido.



El enol que es nucleofílico ataca al bromo para formar el bromuro de α-bromoacilo.



Si se desea obtener un derivado del α-bromoácido, el bromuro de α-bromoacilo actúa como un intermediario activado (similar a un cloruro de ácido) para la síntesis de un éster, una amida u otro derivado. Si es necesario el mismo α-bromoácido, se hidroliza con agua para completar la síntesis.

PROBLEMA 22-17

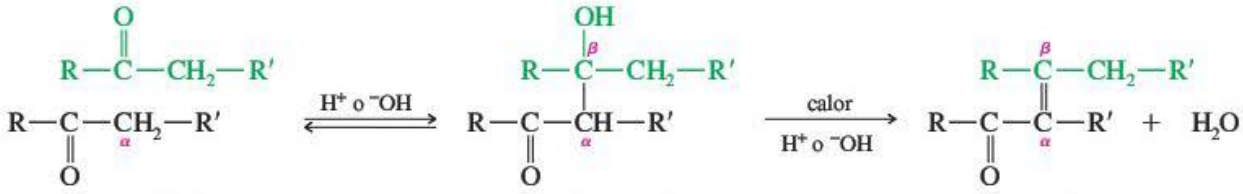
Muestre los productos de las reacciones de estos ácidos carboxílicos con PBr_3/Br_2 antes y después de la hidrólisis.

(a) ácido pentanoico **(b)** ácido fenilacético **(c)** ácido succínico **(d)** ácido oxálico

22-7 Condensación aldólica de cetonas y aldehídos

Las **condensaciones** son algunas de las reacciones de enolatos más importantes de los compuestos carbonílicos. Las condensaciones combinan dos o más moléculas, con la pérdida de una molécula pequeña como el agua o un alcohol. En condiciones básicas, la **condensación aldólica** involucra la adición nucleofílica de un ion enolato a otro grupo carbonilo. El producto, una β-hidroxi-cetona o aldehído, se llama **aldol** debido a que contiene tanto a un grupo *ald*ehído como a un grupo hidroxilo de un alcoh*ol*. El producto aldol (o aldólico) puede deshidratarse a un compuesto carbonílico α,β-insaturado.

Condensación aldólica



cetona o aldehído — producto aldol — cetona o aldehído α,β-insaturado

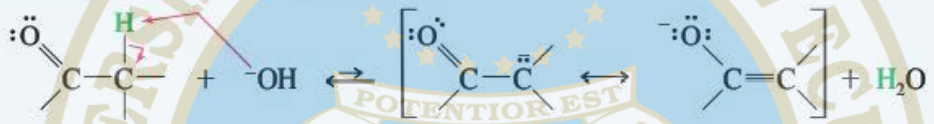
22-7A Condensaciones aldólicas catalizadas por base

En condiciones básicas, la condensación aldólica ocurre por una adición nucleofílica del ion enolato (un nucleófilo fuerte) a un grupo carbonilo. La protonación forma el producto aldólico.

MECANISMO CLAVE 22-9 Condensación aldólica catalizada por base

La condensación aldólica catalizada por base involucra la adición nucleofílica de un ion enolato a un grupo carbonilo.

Paso 1: una base elimina un protón α para formar un ion enolato.



ion enolato

Paso 2: adición del ion enolato al grupo carbonilo.

Paso 3: la protonación del alcóxido forma el producto aldólico.

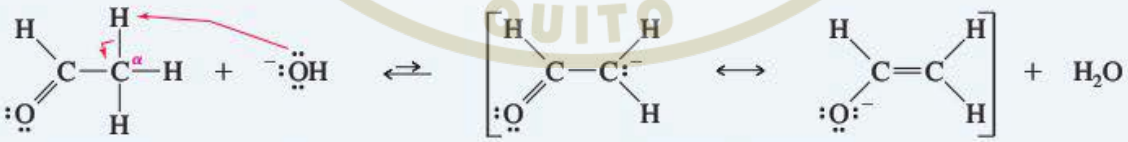


enolato — grupo carbonilo — alcóxido — producto aldólico

EJEMPLO: Condensación aldólica del acetaldehído.

El ion enolato del acetaldehído ataca al grupo carbonilo de otra molécula de acetaldehído. La protonación forma el producto aldólico.

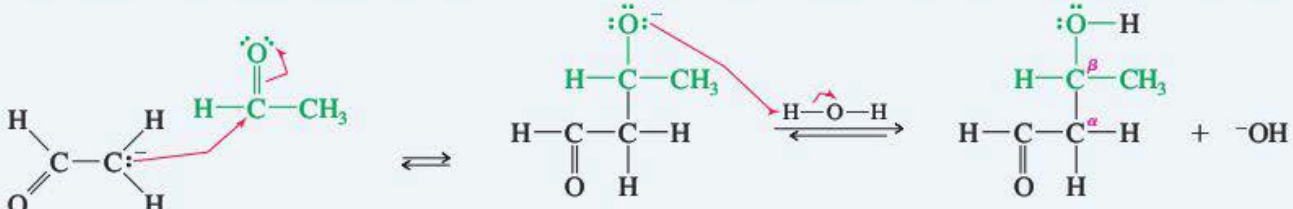
Paso 1: una base elimina un protón α para formar un ion enolato.



acetaldehído — base — enolato del acetaldehído

Paso 2: adición del ion enolato al grupo carbonilo.

Paso 3: la protonación del alcóxido forma el producto aldólico.



enolato — acetaldehído — producto aldólico (50%)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIORE EST SPECULATIVA
FUNDADA EN 1620
QUITO

La condensación aldólica es reversible, y establece un equilibrio entre los reactivos y productos. Para el acetaldehído, la conversión del producto aldólico es de alrededor del 50 por ciento. Las cetonas también experimentan condensación aldólica, pero las concentraciones de equilibrio de los productos son por lo general pequeñas. Las condensaciones aldólicas se realizan algunas veces mediante métodos experimentales específicos. Por ejemplo, la figura 22-2 muestra cómo se obtiene un buen rendimiento del producto aldólico de la cetona ("alcohol diacetona"), aun cuando la concentración del producto en el equilibrio es sólo de alrededor de 1 por ciento. La acetona ebulle y luego se condensa dentro de una cámara que contiene un catalizador básico insoluble. La reacción se desarrolla sólo en la cámara del catalizador. Cuando la disolución regresa al matraz de ebullición, contiene alrededor de 1 por ciento de alcohol diacetona. El alcohol diacetona es menos volátil que la acetona, permaneciendo en el matraz de ebullición mientras la acetona ebulle y se condensa (en reflujo) en contacto con el catalizador. Después de varias horas, casi toda la acetona se convierte al alcohol diacetona.

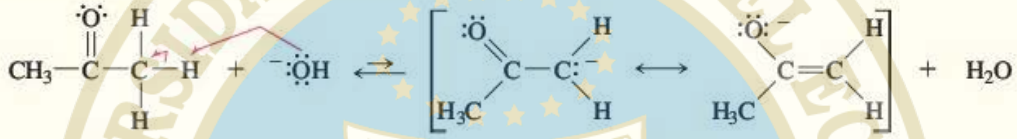
Las aldolasas son enzimas que forman los productos aldólicos, de manera más común en el metabolismo de los carbohidratos o azúcares. En contraste con la reacción química, las aldolasas generan sólo un producto de manera estereoespecífica. Por tanto, se usan algunas veces en síntesis orgánica en transformaciones clave.

PROBLEMA RESUELTO 22-3

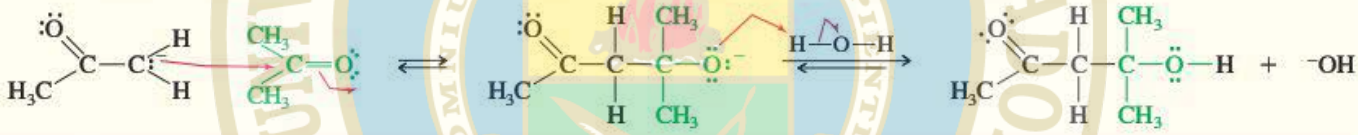
Proponga un mecanismo para la condensación aldólica catalizada por base de la acetona (figura 22-2).

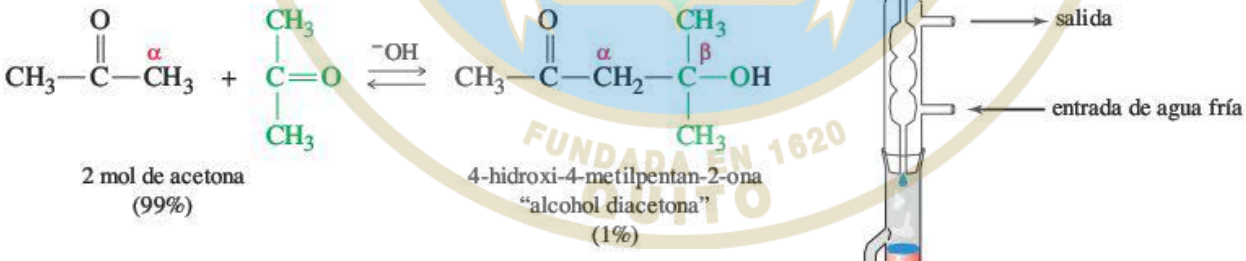
SOLUCIÓN

El primer paso es la formación del enolato que actúa como un nucleófilo.



El segundo paso es el ataque nucleofílico del enolato con otra molécula de acetona. La protonación forma el producto aldólico.





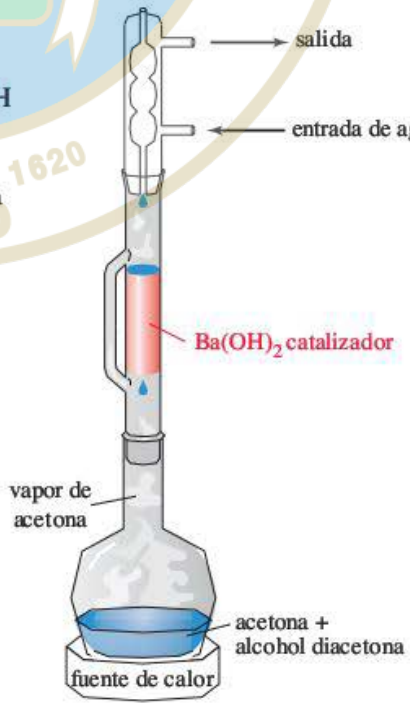


FIGURA 22-2
Llevando una condensación aldólica hasta su término. La condensación aldólica de una acetona forma sólo el 1 por ciento del producto en el equilibrio, no obstante es una técnica específica que da un buen rendimiento. La acetona que se calienta a reflujo, condensa en un catalizador básico como el $Ba(OH)_2$. El alcohol diacetona no volátil no ebulle a reflujo, por lo que su concentración en el equilibrio aumenta de manera gradual hasta que toda la acetona se convierte en alcohol diacetona.

PROBLEMA 22-18

Proponga un mecanismo para la condensación aldólica de la ciclohexanona. ¿Espera que el equilibrio favorezca a los reactivos o los productos?

PROBLEMA 22-19

Proporcione los productos esperados para las condensaciones aldólicas de
(a) propanal **(b)** fenilacetaldehído **(c)** pentan-3-ona

PROBLEMA 22-20

Un estudiante quería secar alcohol diacetona y lo colocó sobre carbonato de potasio anhidro por una semana. Al final de la semana, encontró que casi toda la muestra se había transformado en acetona. Proponga un mecanismo para la reacción que se llevó a cabo.

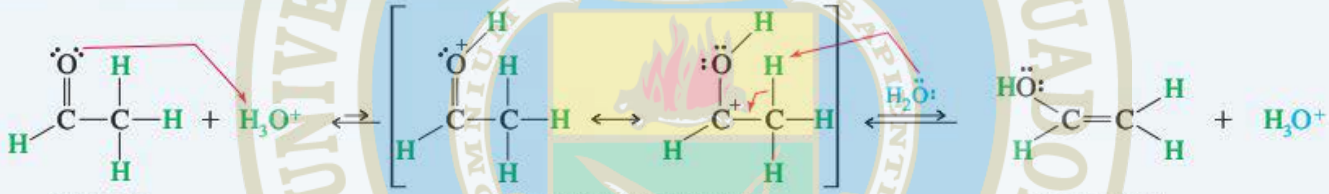
22-7B Condensaciones aldólicas catalizadas por ácido

Las condensaciones aldólicas también se realizan en condiciones ácidas. El enol actúa como un nucleófilo débil para atacar a un grupo carbonilo activado (protonado). Como un ejemplo, considere la condensación aldólica catalizada por ácido del acetaldehído. El primer paso es la formación del enol por el equilibrio tautomérico ceto-enólico catalizado por ácido, como se explicó anteriormente. El enol ataca al grupo carbonilo protonado de otra molécula de acetaldehído. La pérdida del protón del enol forma el producto aldólico.

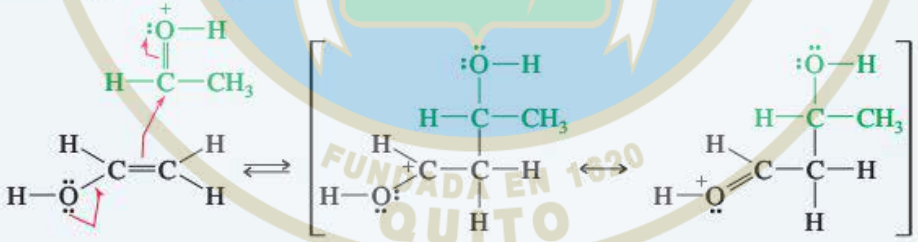
MECANISMO 22-10 Condensación aldólica catalizada por ácido

La condensación aldólica catalizada por ácido involucra una adición nucleofílica de un enol a un grupo carbonilo protonado.

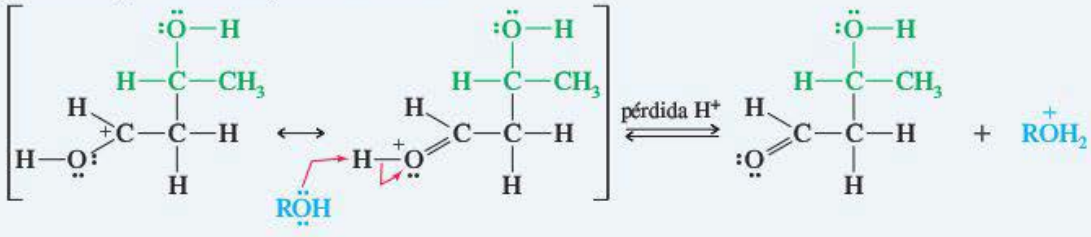
Paso 1: formación del enol por protonación en el O, seguida por la desprotonación en el C.



Paso 2: adición del enol al grupo carbonilo protonado.



Paso 3: desprotonación para formar el producto aldólico.

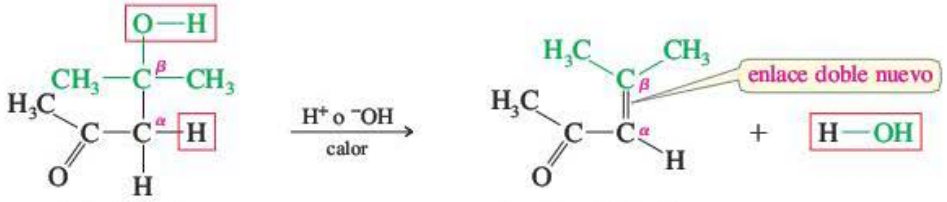


PROBLEMA 22-21

Proponga un mecanismo completo para la condensación aldólica catalizada por ácido de la acetona.

22-8 Deshidratación de los productos aldólicos

El calentamiento de una mezcla ácida o básica de un producto aldólico conduce a la deshidratación del grupo funcional alcohol. El producto es un aldehído o cetona α,β-insaturado conjugado. Por lo tanto, una condensación aldólica, seguida por la deshidratación, forma un *nuevo enlace doble carbono-carbono*. Antes de que se descubriera la reacción de Wittig (sección 18-13), el aldol con la deshidratación fue quizá el mejor método para unir dos moléculas con un enlace doble. Es todavía el método más sencillo y económico.



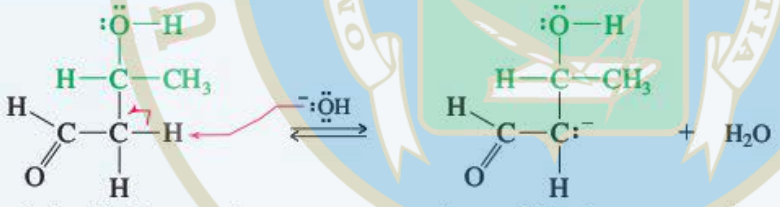
alcohol diacetona — 4-metilpent-3-en-2-ona (óxido de mesitilo)

En condiciones ácidas, la deshidratación sigue un mecanismo similar a las otras deshidrataciones de alcohol catalizadas por ácido (sección 11-10). Sin embargo, no hemos visto hasta ahora una deshidratación catalizada por base. La deshidratación catalizada por base depende de la acidez del protón α del producto aldólico. La sustracción de un protón α forma un enolato que puede expulsar el ion hidróxido para formar un producto más estable. El hidróxido no es un buen grupo saliente en una eliminación E2, aunque puede salir en un paso fuertemente exotérmico como éste, ya que se estabiliza un intermediario con carga negativa. El siguiente mecanismo muestra la deshidratación catalizada con base del 3-hidroxibutanal.

MECANISMO CLAVE 22-11 Deshidratación de un aldol catalizada por base

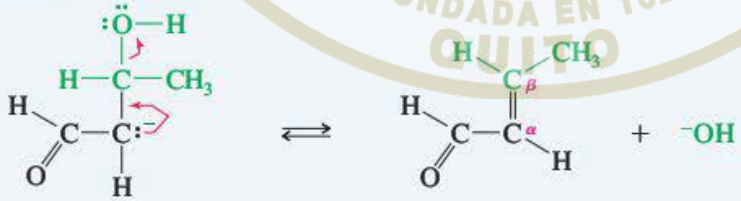
A diferencia de la mayoría de los alcoholes, los aldoles experimentan deshidratación por medio de una base. La sustracción de un protón α forma un enolato que puede expulsar al ion hidróxido para formar un producto conjugado.

Paso 1: formación del ion enolato.



eliminación de un protón α — enolato estabilizado por resonancia

Paso 2: eliminación del hidróxido.



enolato estabilizado por resonancia — sistema conjugado

Aun cuando el equilibrio de la reacción aldólica es desfavorable para la formación de una β-hidroxi-cetona o aldehído, puede obtenerse el producto de deshidratación en buen rendimiento calentando la mezcla de la reacción. La deshidratación es por lo general exotérmica debido a que conduce a un sistema conjugado. De hecho, la deshidratación exotérmica desplaza el equilibrio aldólico a la derecha.

PROBLEMA 22-22

Proponga un mecanismo para la deshidratación del alcohol diacetona a óxido de mesitilo
(a) en ácido **(b)** en base

PROBLEMA 22-23

Cuando el propionaldehído se calienta con hidróxido de sodio, uno de los productos es el 2-metilpent-2-enal. Proponga un mecanismo para esta reacción.

PROBLEMA 22-24

Prediga los productos de la condensación aldólica, seguida por la deshidratación de las siguientes cetonas y aldehídos.

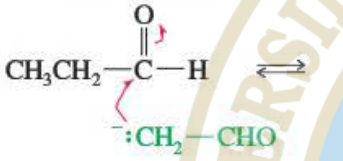
(a) butiraldehído **(b)** acetofenona **(c)** ciclohexanona

22-9 Condensaciones aldólicas cruzadas

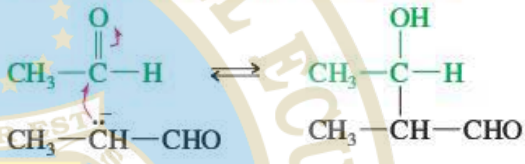
Cuando el enolato de un aldehído (o cetona) se adiciona al grupo carbonilo de un aldehído o cetona diferente, el resultado se llama **condensación aldólica cruzada**. Los compuestos usados en la reacción deben seleccionarse con cuidado, ya que puede formarse una mezcla de varios productos.

Considere la condensación aldólica entre el etanal (acetaldehído) y el propanal que se muestra a continuación. Cualquiera de estos reactivos puede formar un ion enolato. El ataque por el enolato del etanal en el propanal forma un producto diferente del formado por el ataque del enolato del propanal en el etanal. Además, siguen produciéndose las autocondensaciones de etanal y propanal. Dependiendo de las condiciones de reacción, resultan varias proporciones de los cuatro productos posibles.

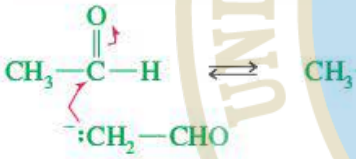
Enolato de etanal adicionado al propanal



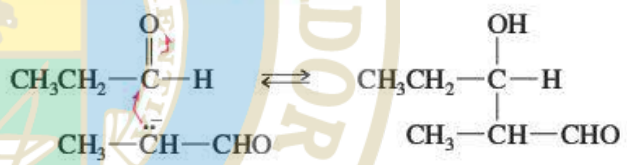
Enolato de propanal adicionado al etanal



Autocondensación del etanal

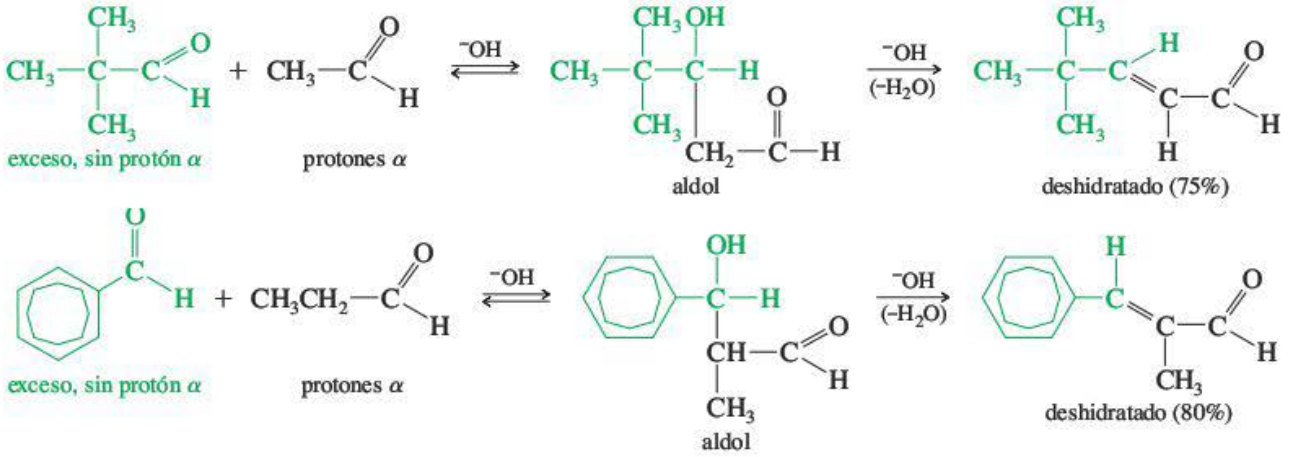


Autocondensación del propanal



Una condensación aldólica cruzada puede ser efectiva si se planea de tal manera que sólo uno de los reactivos pueda formar un ion enolato, por lo que el otro compuesto es más probable que reaccione con el enolato. Si sólo uno de los reactivos tiene un hidrógeno α, sólo un enolato estará presente en la disolución. Si el otro reactivo está presente en exceso o contiene un grupo carbonilo particularmente electrofílico, es más probable que sea atacado por el ion enolato.

Las siguientes dos reacciones son condensaciones aldólicas cruzadas exitosas. Los productos aldólicos pueden o no experimentar deshidratación, dependiendo de las condiciones de la reacción y de la estructura de los productos.



Para llevar a cabo estas reacciones, se adiciona lentamente el compuesto con protones α a una disolución básica del compuesto sin protones α. De esta manera, se forma el ion enolato en presencia de un gran exceso del otro componente, favoreciéndose la reacción deseada.

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

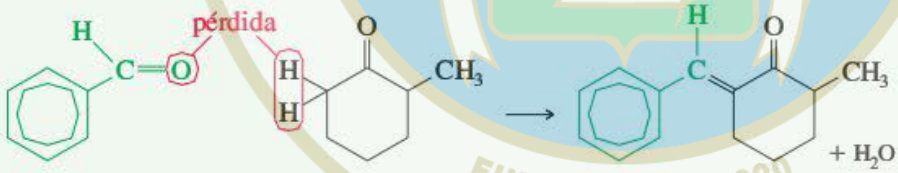
Los principios generales para proponer mecanismos de reacción, presentados por primera vez en el capítulo 4 y resumidos en el apéndice 4, se aplican aquí para una condensación aldólica cruzada. Este ejemplo enfatiza una reacción catalizada por base que involucra nucleófilos fuertes. Al dibujar mecanismos, tenga cuidado de dibujar todos los enlaces y sustituyentes de cada átomo de carbono involucrado. Muestre cada paso por separado y dibuje flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones del nucleófilo al electrófilo.

Nuestro problema es proponer un mecanismo para la reacción catalizada por base de la metilciclohexanona con benzaldehído:

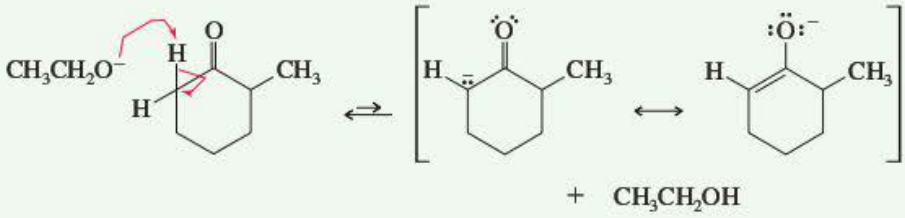


Primero, debemos determinar el tipo de mecanismo. El etóxido de sodio, una base fuerte y un nucleófilo fuerte, implican que la reacción involucra nucleófilos fuertes como intermediarios. Esperamos ver nucleófilos fuertes e intermediarios aniónicos (posiblemente carbaniones estabilizados), pero no electrófilos ni ácidos fuertes, y con certeza no carbocationes ni radicales libres.

1. **Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos, y decida cuáles átomos de carbono en los productos son derivados probables de cuáles átomos de carbono en los reactivos.**
Debido a que uno de los anillos es aromático, es claro cuál anillo en los productos se deriva de cuál anillo en los reactivos. El átomo de carbono que actúa como puente de los dos anillos en los productos debe derivarse del grupo carbonilo del benzaldehído. Los dos protones α de la metilciclohexanona y el oxígeno del grupo carbonilo se pierden como agua.

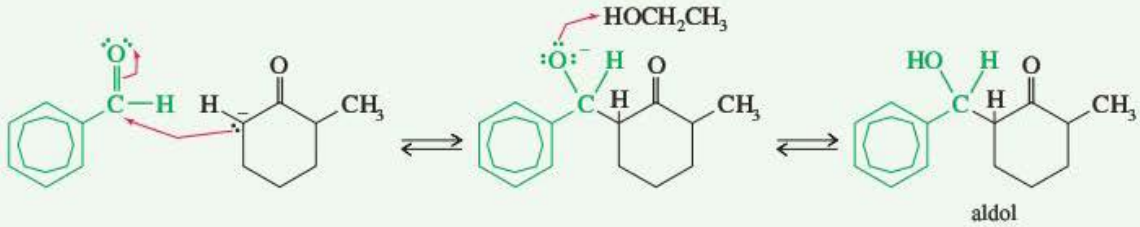


2. **Considere si cualquiera de los reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no, considere cómo uno de los reactivos podría convertirse a un nucleófilo fuerte por desprotonación de un sitio ácido o por el ataque en un sitio electrofílico.**
Ninguno de estos reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para atacar al otro. Sin embargo, si el etóxido elimina un protón α de la metilciclohexanona, resulta un ion enolato nucleofílico fuerte.



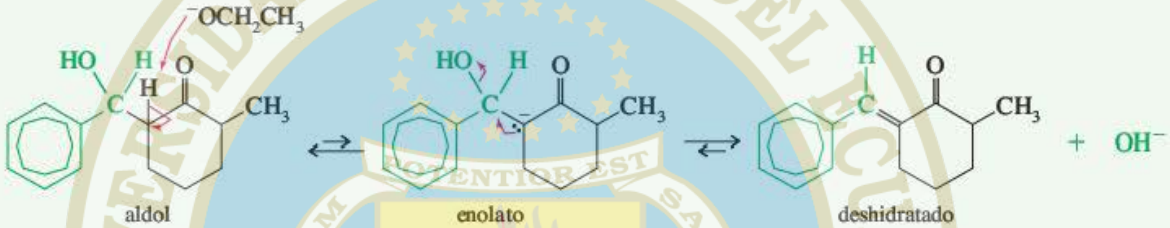
3. **Considere cómo un sitio electrofílico en otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede experimentar un ataque mediante el nucleófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación de enlace.**

Ataque al grupo carbonilo electrofílico del benzaldehído, seguido por la protonación, forma una β-hidroxicetona (un aldol).



4. Considere cómo el producto del ataque nucleofílico puede convertirse en el producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.

La β-hidroxicetona debe deshidratarse para formar el producto final. En estas condiciones básicas, no puede ocurrir el mecanismo usual de deshidratación de alcoholes (protonación del grupo hidroxilo, seguida por la pérdida de agua). La eliminación de otro protón forma un ion enolato que puede perder hidróxido en un paso fuertemente exotérmico para formar el producto final.



5. Dibuje todos los pasos usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Procure mostrar sólo un paso a la vez.

El mecanismo completo se da por la combinación de las ecuaciones mostradas anteriormente. Sugerimos que escriba el mecanismo como un repaso de los pasos involucrados.

Como una práctica adicional para proponer mecanismos en las reacciones catalizadas por base, resuelva el problema 22-25 usando los pasos recién mostrados.

Consejo *para resolver problemas*

El mecanismo correcto para la deshidratación catalizada por base de un producto aldólico requiere dos pasos:

1. Desprotonación para formar un ion enolato.
2. Expulsión del ion hidróxido.

No dibuje una reacción E2 concertada para la deshidratación de un producto aldólico.

PROBLEMA 22-25

Proponga mecanismos para las siguientes condensaciones catalizadas por base, con deshidratación.

(a) 2,2-dimetilpropanal con acetaldehído

(b) benzaldehído con propionaldehído

PROBLEMA 22-26

Cuando la acetona se trata con benzaldehído en exceso en presencia de base, la condensación cruzada adiciona dos equivalentes de benzaldehído y expulsa dos equivalentes de agua. Proponga una estructura para el producto de condensación de la acetona con dos moléculas de benzaldehído.

PROBLEMA 22-27

En el problema resuelto presentado con anterioridad, vimos que la metilciclohexanona reacciona en su carbono α *no sustituido*. Trate de escribir un mecanismo para la misma reacción en el átomo de carbono sustituido con metilo y explique por qué no se observó esta regioquímica.

PROBLEMA 22-28

Prediga los productos principales de las siguientes condensaciones aldólicas catalizadas por base con deshidratación.

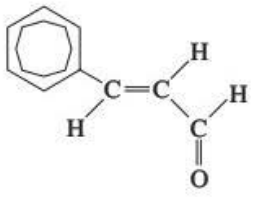
(a) benzofenona (PhCOPh) + propionaldehído

(b) 2,2-dimetilpropanal + acetofenona

PROBLEMA 22-29

El cinamaldehído se usa como un agente saborizante en los dulces de canela. Muestre cómo se sintetiza el cinamaldehído por medio de una condensación aldólica cruzada seguida por deshidratación.

cinamaldehído

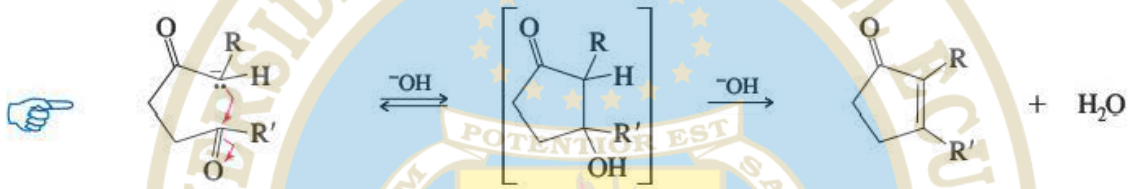


Consejo *para resolver problemas*

A manera de práctica, prediga las estructuras de los productos aldólicos (antes y después de la deshidratación) y dibuje los mecanismos. Estas reacciones son de las más importantes en este capítulo.

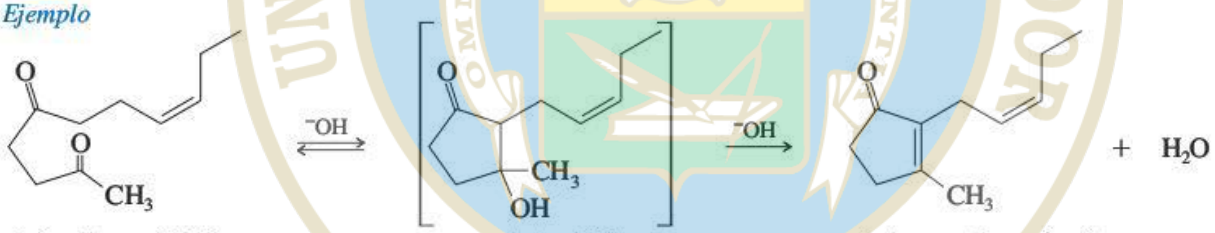
22-10 Ciclaciones aldólicas

Las reacciones aldólicas intramoleculares de las dicetonas son útiles para preparar anillos de cinco y seis miembros. Las ciclaciones aldólicas de anillos más grandes de seis y más pequeños de cinco son menos comunes debido a que los anillos más grandes o más pequeños se favorecen menos por su energía y entropía. Las reacciones siguientes muestran cómo una 1,4-dicetona puede condensarse y deshidratarse para formar una ciclopentenona y cómo una 1,5-dicetona forma una ciclohexenona.

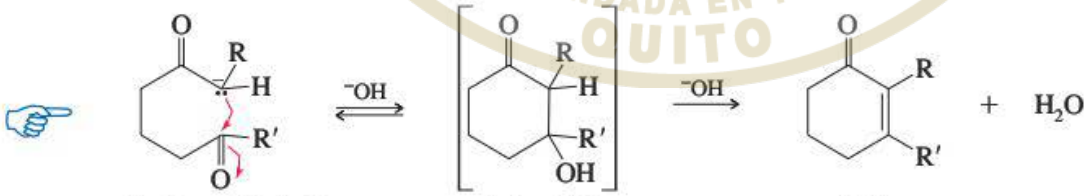


enolato de una 1,4-dicetona — producto aldólico — una ciclopentenona

Ejemplo

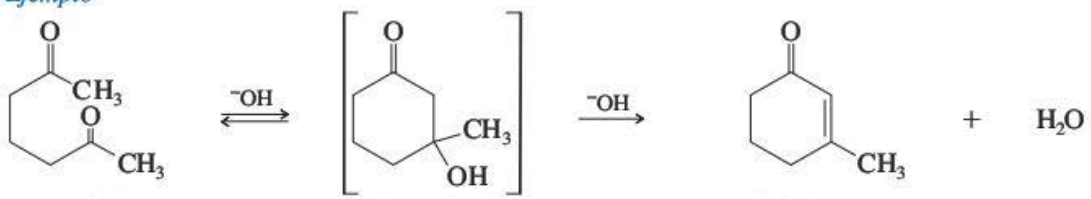


cis-8-undeceno-2,5-diona — producto aldólico — *cis*-jasmona (un perfume) (90%)



enolato de una 1,5-dicetona — producto aldólico — una ciclohexenona

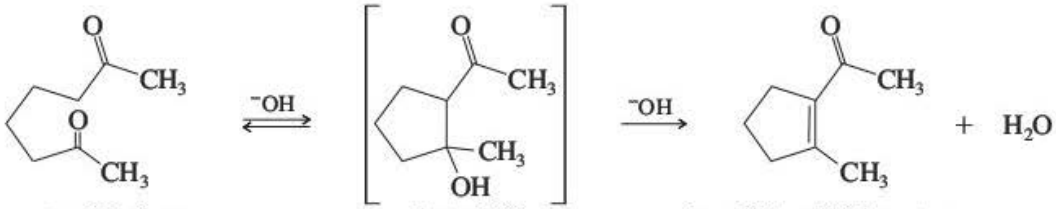
Ejemplo



heptano-2,6-diona (una 1,5-dicetona) — producto aldólico — 3-metilciclohex-2-enona

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

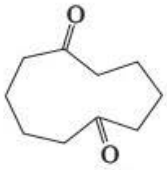
Los siguientes ejemplos muestran cómo el grupo carbonilo del producto puede estar fuera del anillo en algunos casos.



octano-2,7-diona — producto aldólico — 1-acetil-2-metilciclopenteno

PROBLEMA 22-30

Muestre cómo la octano-2,7-diona podría ciclar a una cicloheptenona. Explique por qué no se favorece el cierre del anillo a la cicloheptenona.



ciclodecano-1,6-diona

PROBLEMA 22-31

Cuando la ciclodecano-1,6-diona se trata con carbonato de sodio, el producto da un espectro UV similar al del 1-acetil-2-metilciclopenteno. Proponga una estructura para el producto y proporcione un mecanismo para su formación.

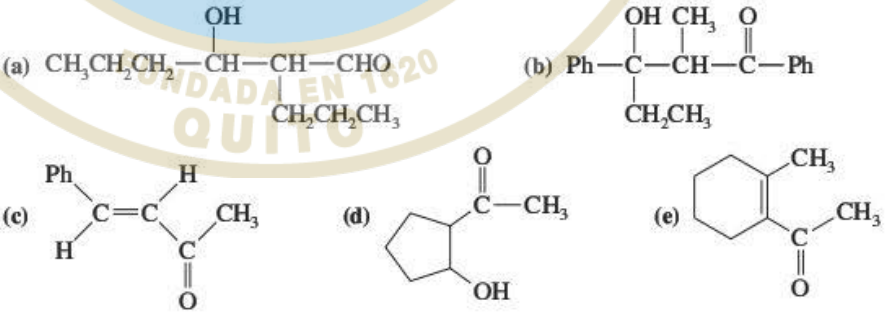
22-11 Diseño de síntesis mediante condensaciones aldólicas

Siempre y cuando recordemos sus limitaciones, las condensaciones aldólicas pueden servir como reacciones de síntesis útiles para preparar una variedad de compuestos orgánicos. En particular, las condensaciones aldólicas (con deshidratación) forman nuevos enlaces dobles carbono-carbono. Podemos usar algunos principios generales para decidir si un compuesto puede ser un producto aldólico y cuáles reactivos usar como materias primas.

Las condensaciones aldólicas producen β-hidroxialdehídos y cetonas (aldoles) y aldehídos y cetonas α,β-insaturados. Si una molécula objetivo (o deseada) tiene una de estas funcionalidades, puede considerarse un aldol. Para determinar las materias primas, divida la estructura en el enlace α,β. En el caso del producto deshidratado, el enlace α,β es el enlace doble. La figura 22-3 muestra la división de algunos productos aldólicos en sus materias primas.

PROBLEMA 22-32

Muestre cómo cada compuesto puede dividirse en los reactivos unidos por una condensación aldólica, después decida si es factible la condensación aldólica necesaria.

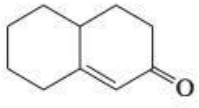


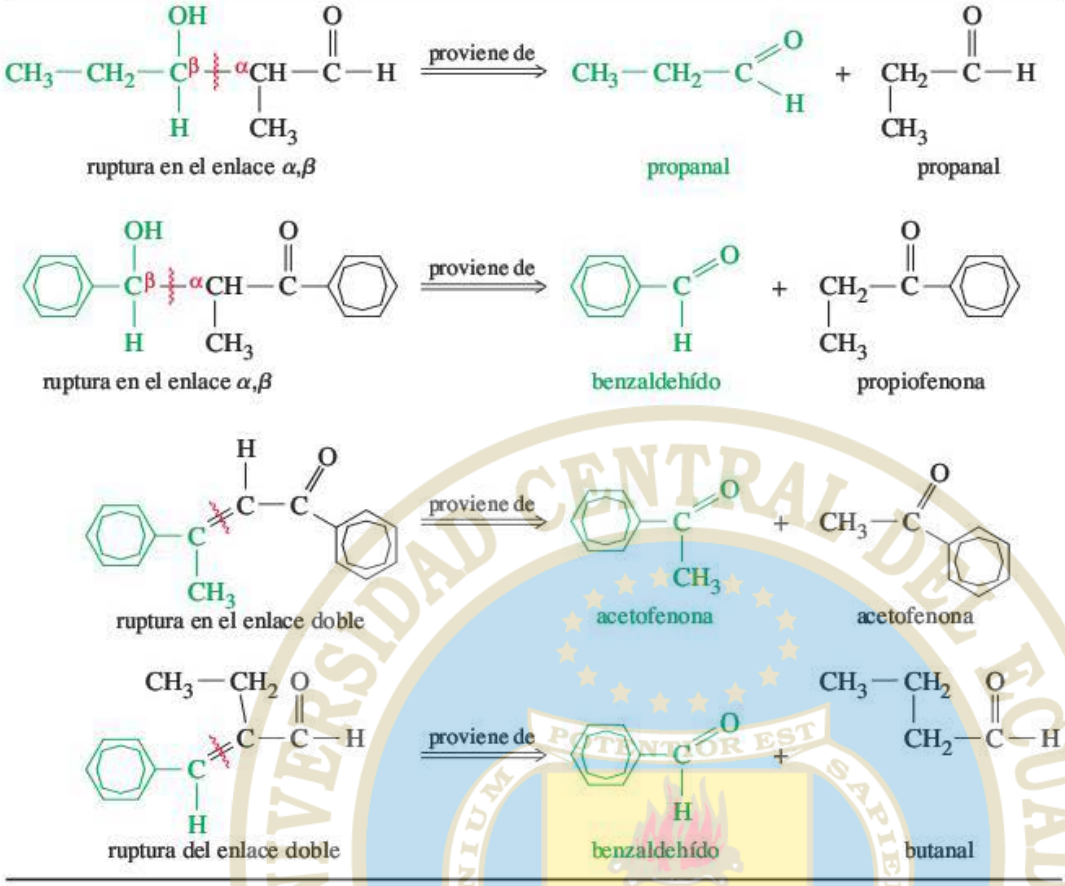
PROBLEMA 22-33

El siguiente compuesto resulta de la ciclación aldólica catalizada por base de una ciclohexan-2-ona sustituida.

(a) Muestre cómo la dicetona podría ciclarse para formar este producto.

(b) Proponga un mecanismo para la ciclación.





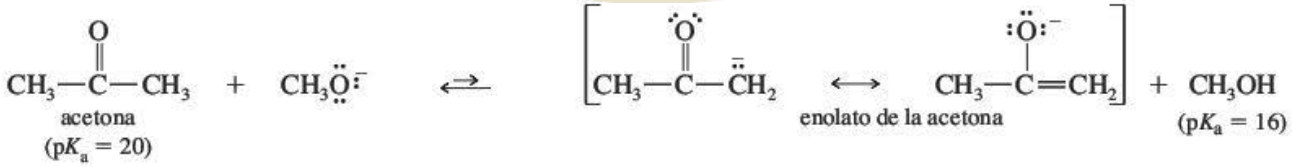
■ **FIGURA 22-3**
Los productos aldólicos son β-hidroxialdehídos y cetonas, o aldehídos y cetonas α,β-insaturados. Un producto aldólico se divide en sus materias primas por medio de la ruptura mental del enlace α,β.

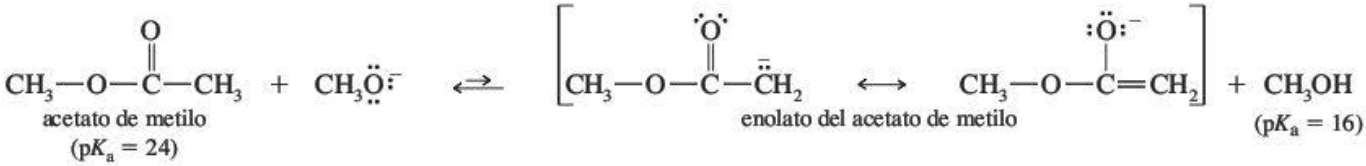
22-12 Condensación de Claisen de ésteres

Los hidrógenos α de los ésteres son débilmente ácidos y pueden desprotonarse para formar iones enolato. Los ésteres son menos ácidos que las cetonas y aldehídos debido a que el grupo carbonilo del éster es estabilizado por resonancia con el otro átomo de oxígeno. Esta resonancia hace al grupo carbonilo menos capaz de estabilizar la carga negativa de un ion enolato.



Un pK_a común para un protón α de un éster es de alrededor de 24, comparado con un pK_a de alrededor de 20 para una cetona o aldehído. Aún si, las bases fuertes desprotonan los ésteres.





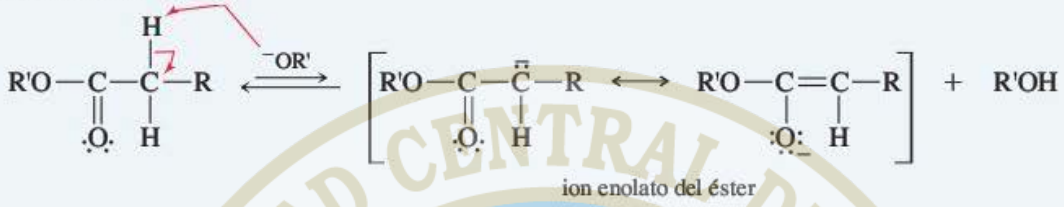
Los enolatos de ésteres son nucleófilos fuertes y experimentan un amplio intervalo de reacciones interesantes y útiles. La mayoría de estas reacciones están relacionadas a la condensación de Claisen, la más importante de todas las condensaciones de ésteres.

La **condensación de Claisen** resulta cuando una molécula de éster experimenta sustitución nucleofílica en el grupo acilo con un ion enolato actuando como el nucleófilo. Primero, el enolato ataca al grupo carbonilo, formando un intermediario tetraédrico. El intermediario tiene un grupo alcóxido (—OR) que actúa como un grupo saliente, formando un β-cetoéster. La reacción total combina dos moléculas de éster para formar un β-cetoéster.

MECANISMO CLAVE 22-12 Condensación de Claisen de ésteres

La condensación de Claisen es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un éster, en la cual el nucleófilo atacante es un ion enolato.

Paso 1: formación del ion enolato.



ion enolato del éster

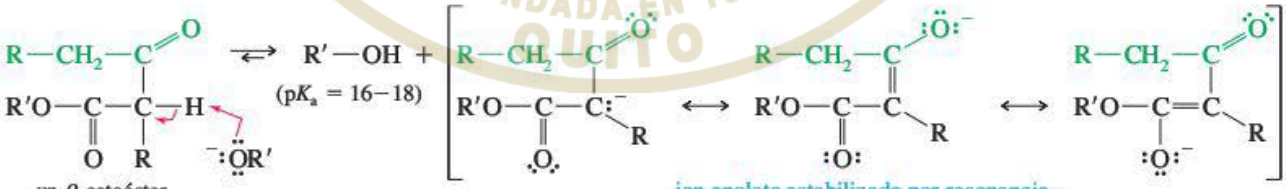
Paso 2: adición del enolato para formar el intermediario tetraédrico.

Paso 3: eliminación del grupo saliente alcóxido.



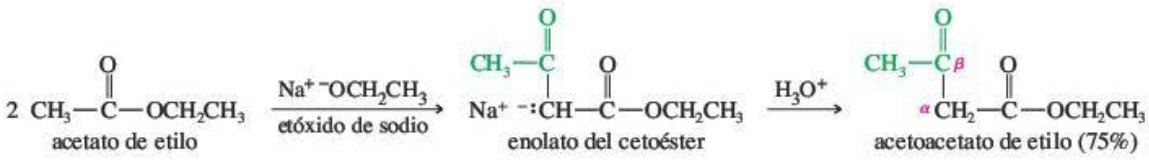
Observe que una molécula de éster (desprotonado, reaccionando como el enolato) actúa como el nucleófilo para atacar a otra molécula de éster, la cual actúa como el reactivo acilante en esta sustitución nucleofílica en el grupo acilo.

Los productos β-cetoéster de las condensaciones de Claisen son más ácidos que las cetonas y aldehídos sencillos y los ésteres debido a que la desprotonación forma un enolato cuya carga negativa se deslocaliza sobre ambos grupos carbonilo. Los β-cetoésteres tienen valores de pK_a alrededor de 11, mostrando que son ácidos más fuertes que el agua. Con bases fuertes como el ion etóxido o ion hidróxido, el β-ceto éster se desprotona por completo y con rapidez.



La desprotonación del β-cetoéster provee una fuerza motriz para la condensación de Claisen. La desprotonación es muy exotérmica, haciendo la reacción total exotérmica y conduciéndola hasta su término. Debido a que la base se consume en el paso de la desprotonación, debe usarse un equivalente completo de la base, y se dice que la condensación de Claisen será *promovida por base* en lugar de *catalizada por base*. Después de que la reacción se termina, la adición del ácido diluido convierte al enolato en β-cetoéster.

El siguiente ejemplo muestra la autocondensación del acetato de etilo para formar acetoacetato de etilo (3-oxobutanoato de etilo). El etóxido se usa como la base para evitar la transesterificación o hidrólisis del éster de etilo (vea el problema 22-34). El producto inicial es el enolato del acetoacetato de etilo, el cual se protona en el paso final.



PROBLEMA RESUELTO 22-4

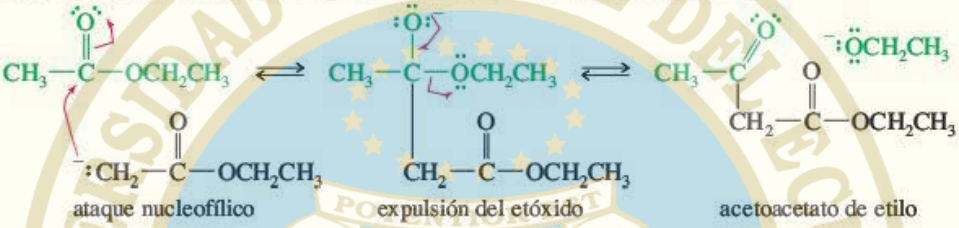
Proponga un mecanismo para la autocondensación del acetato de etilo para formar acetoacetato de etilo.

SOLUCIÓN

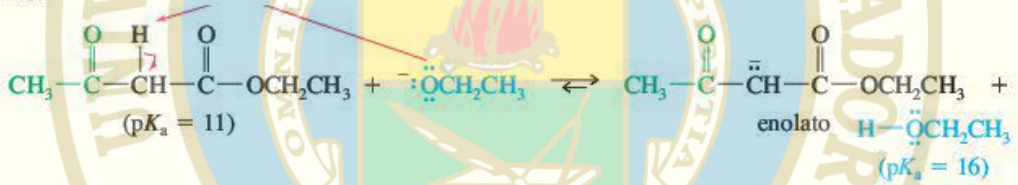
El primer paso es la formación del enolato del éster. El equilibrio para este paso está desplazado hacia la izquierda; el etóxido desprotona sólo una fracción pequeña del éster.



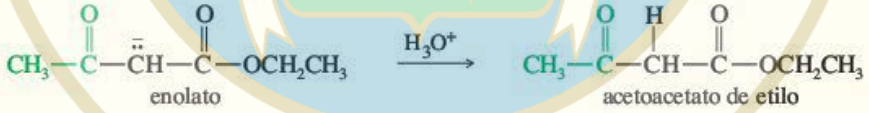
El ion enolato ataca a otra molécula del éster, la expulsión del ion etóxido forma el acetoacetato de etilo.



En presencia del ion etóxido, el acetoacetato de etilo se desprotona para formar su enolato. Esta desprotonación exotérmica ayuda a conducir la reacción hasta su término.



Cuando la reacción termina, el ion enolato se protona para formar el acetoacetato de etilo.



PROBLEMA 22-34

El etóxido se usa como base en la condensación del acetato de etilo para evitar reacciones secundarias no deseadas. Muestre qué reacciones secundarias podrían ocurrir si se usaran las siguientes bases.

(a) metóxido de sodio **(b)** hidróxido de sodio

PROBLEMA 22-35

Los ésteres con un solo hidrógeno α por lo general producen rendimientos pobres en la condensación de Claisen. Proponga un mecanismo para la condensación de Claisen del isobutirato de etilo y explique por qué se obtiene un rendimiento pobre.

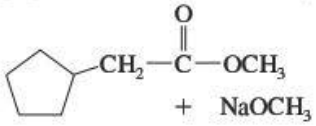
Las enzimas llamadas policétido sintetasas catalizan una serie de reacciones tipo Claisen para generar muchos productos naturales útiles, como el antibiótico eritromicina (página 1023). Estas enzimas usan tioésteres en lugar de los ésteres con oxígeno.

PROBLEMA 22-36

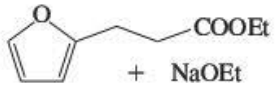
Prediga los productos de la autocondensación de los siguientes ésteres.

(a) propanoato de metilo + $NaOCH_3$ **(b)** fenilacetato de fenilo + $NaOCH_2CH_3$

(c)



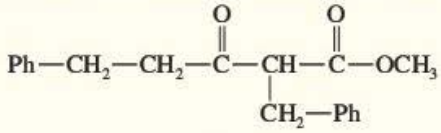
(d)



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

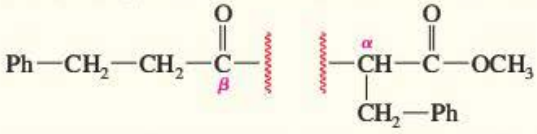
PROBLEMA RESUELTO 22-5

Muestre cómo el éster podría experimentar la condensación de Claisen para formar el β-cetoéster siguiente.



SOLUCIÓN

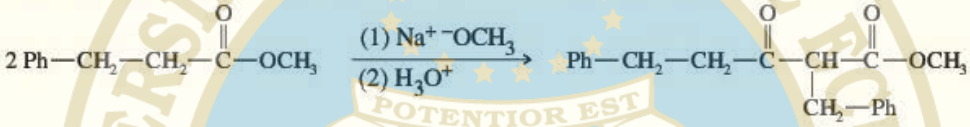
Primero, rompa la estructura por el enlace α,β (α,β al grupo carbonilo del éster). Éste es el enlace formado en la condensación de Claisen.



Después, reemplace el protón α que se perdió y haga lo mismo con el grupo alcóxido que se perdió en los grupos carbonilo. El resultado son dos moléculas de 3-fenilpropionato de metilo.



Ahora dibuje la reacción. El metóxido de sodio se usa como base debido a que los reactivos son ésteres de metilo.



Consejo *para resolver problemas*

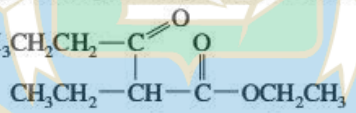
La condensación de Claisen ocurre por una sustitución nucleofílica en el grupo acilo, con formas diferentes del éster actuando tanto como el nucleófilo (el enolato) como el electrófilo (el grupo carbonilo del éster).

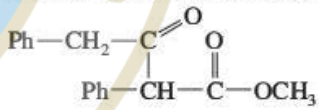
PROBLEMA 22-37

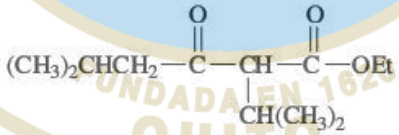
Proponga un mecanismo para la autocondensación del 3-fenilpropionato de metilo catalizada por metóxido de sodio.

PROBLEMA 22-38

Muestre qué ésteres podrían experimentar la condensación de Claisen para formar los siguientes β-cetoésteres.

(a) 

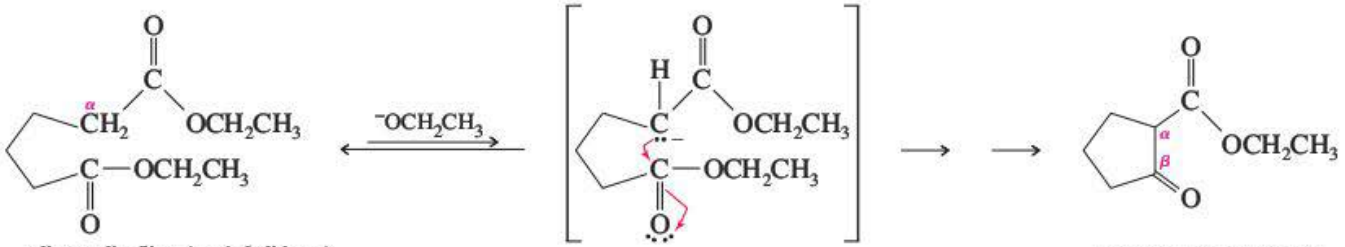
(b) 

(c) 

22-13 Condensación de Dieckmann: una ciclación de Claisen

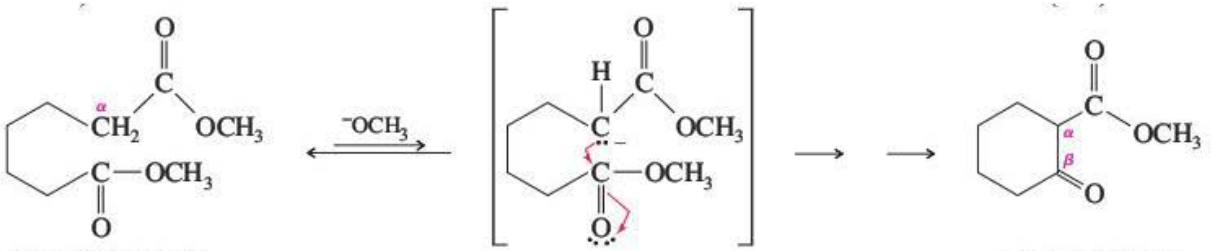
Una condensación de Claisen interna de un diéster forma un anillo. Tal ciclación de Claisen interna se llama una **condensación de Dieckmann** o una **ciclación de Dieckmann**. Los anillos de cinco y seis miembros se forman con facilidad mediante las condensaciones de Dieckmann. Los anillos más pequeños de cinco carbonos o más grandes de seis raramente se forman por este método.

Los ejemplos siguientes de la condensación de Dieckmann muestran que un 1,6-diéster forma un anillo de cinco miembros, y un 1,7-diéster forma un anillo de seis miembros.



adipato dietílico (un 1,6-diéster)

cetoéster cíclico (80%)



pimelato de dimetilo
(un 1,7-diéster)

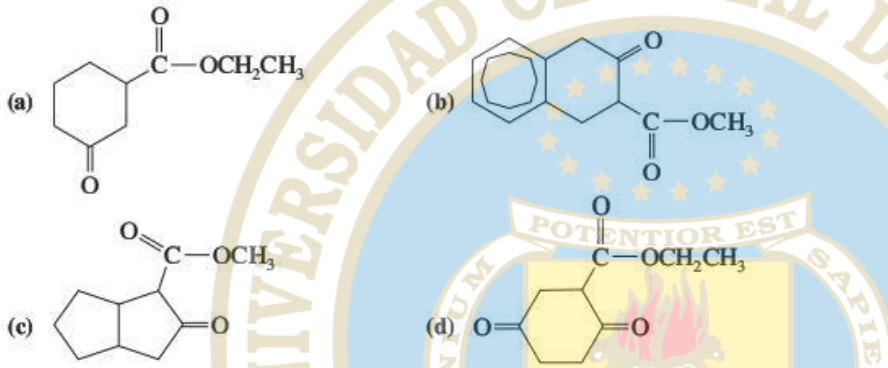
β-cetoéster cíclico

PROBLEMA 22-39

Proponga un mecanismo para las dos condensaciones de Dieckmann recién mostradas.

PROBLEMA 22-40

Algunos (pero no todos) de los siguientes cetoésteres pueden formarse por condensaciones de Dieckmann. Determine cuáles son posibles y dibuje los diésteres de partida.



(*Sugerencia:* Considere usar un grupo protector)

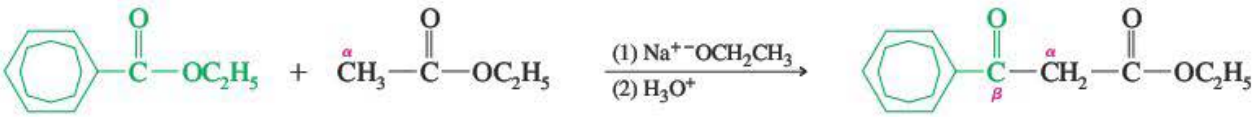
22-14 Condensaciones de Claisen cruzadas

Las condensaciones de Claisen pueden llevarse a cabo entre diferentes ésteres, de manera particular cuando sólo uno de los ésteres tiene los hidrógenos α necesarios para formar un enolato. En una **condensación de Claisen cruzada**, un éster sin hidrógenos α actúa como el componente electrofílico. Algunos ésteres útiles sin hidrógenos α son los ésteres de benzoato, formiato, carbonato y oxalato.



benzoato de metilo | formiato de metilo | carbonato dimetílico | oxalato dimetílico

Una condensación de Claisen cruzada se lleva a cabo adicionando primero el éster sin hidrógenos α a una disolución básica del alcóxido. El éster con hidrógenos α se adiciona lentamente a esta disolución, donde forma un enolato y condensa. La condensación del acetato de etilo con el benzoato de etilo es un ejemplo de una condensación de Claisen cruzada.



benzoato de etilo (sin hidrógenos α) | acetato de etilo (forma enolato) | benzoilacetato de etilo

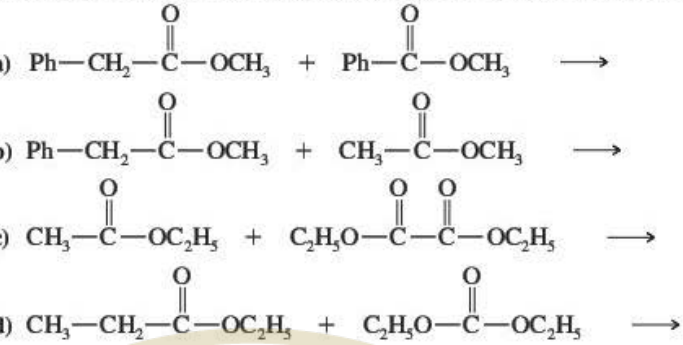
PROBLEMA 22-41

Proponga un mecanismo para la condensación de Claisen cruzada entre el acetato de etilo y benzoato de etilo.

Los ácidos grasos se forman en el cuerpo por una serie de reacciones tipo Claisen catalizadas por una enzima llamada ácido graso sintetasa. Las enzimas usan los tioésteres de malonato y acetato como materias primas (vea la figura 22-4 en la página 1078).

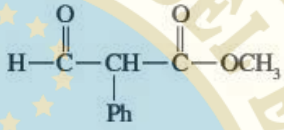
PROBLEMA 22-42

Prediga los productos de la condensación de Claisen cruzada de los siguientes pares de ésteres. Indique cuáles combinaciones son opciones inadecuadas para las condensaciones de Claisen cruzadas.



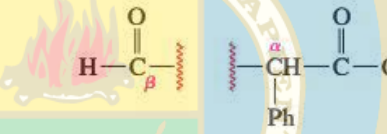
PROBLEMA RESUELTO 22-6

Muestre cómo podría usarse una condensación de Claisen cruzada para preparar

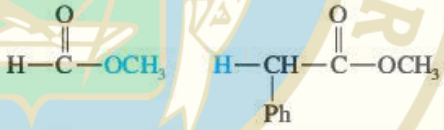


SOLUCIÓN

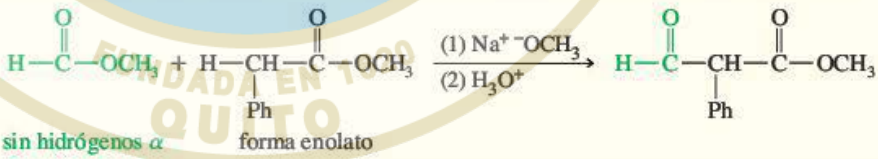
Realice la ruptura del enlace α,β de este β-cetoéster, puesto que es el enlace formado en la condensación de Claisen.



Ahora adicione el grupo alcóxido al grupo carbonilo y reemplace el protón en el carbono α.

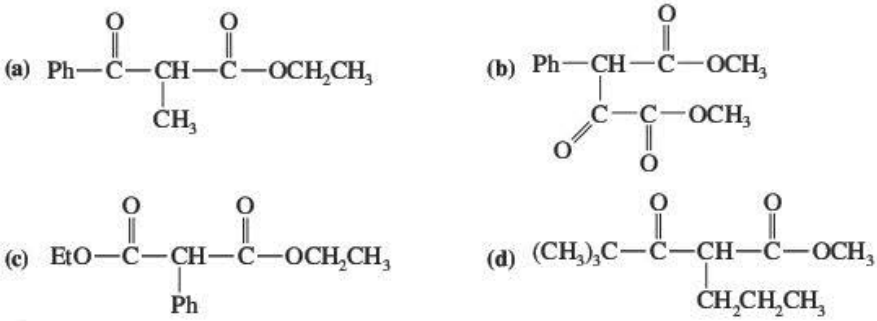


Escriba la reacción, asegurándose de que uno de los componentes tenga hidrógenos α y el otro no.

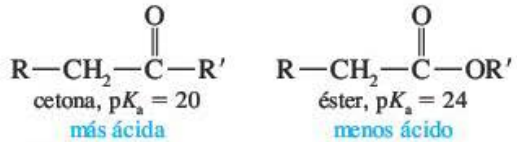


PROBLEMA 22-43

Muestre cómo podrían usarse las condensaciones de Claisen cruzadas para preparar los siguientes ésteres.

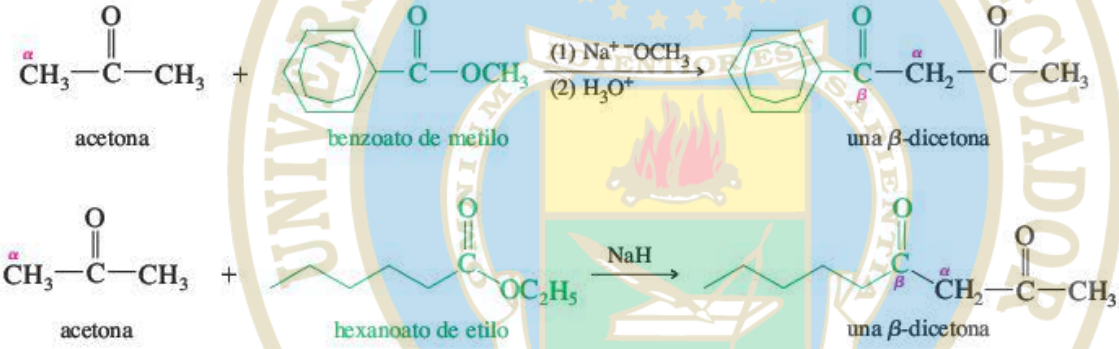


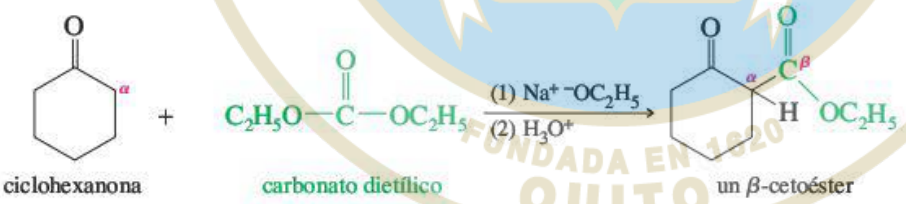
También son posibles las condensaciones de Claisen cruzadas entre las cetonas y ésteres. Las cetonas son más ácidas que los ésteres y el componente de la cetona es más probable que desprotone y actúe como el componente del enolato en la condensación. El enolato de la cetona ataca al éster, el cual experimenta la sustitución nucleofílica en el grupo acilo y, por lo tanto, la cetona sufre una acilación.

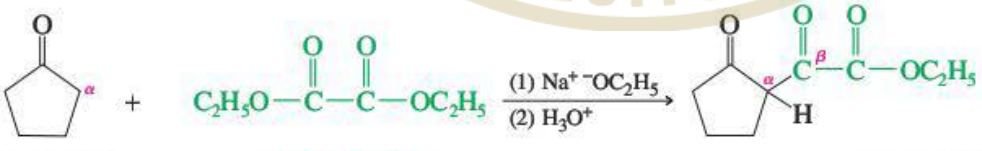




Esta condensación funciona mejor si el éster no tiene hidrógenos α, por lo que no puede formar un enolato. Sin embargo, debido a la diferencia en acidez, la reacción es algunas veces exitosa entre las cetonas y los ésteres, aun cuando ambos tienen hidrógenos α. Los siguientes ejemplos muestran algunas condensaciones de Claisen cruzadas entre cetonas y ésteres. Observe la variedad de los compuestos difuncionales y trifuncionales que pueden ser producidos con la elección apropiada de ésteres.

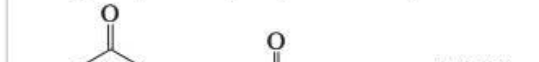






PROBLEMA 22-44

Prediga los productos principales de las siguientes condensaciones de Claisen cruzadas.





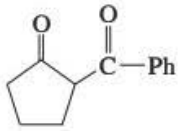
Consejo *para resolver problemas*

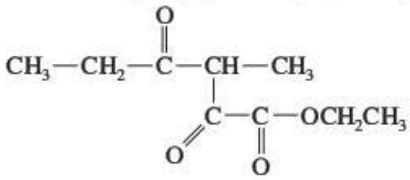
Las condensaciones de Claisen y condensaciones de Claisen cruzadas son herramientas importantes de síntesis y ejemplos mecanísticos interesantes. Como práctica prediga las estructuras de los productos y dibuje los mecanismos hasta que se sienta seguro.

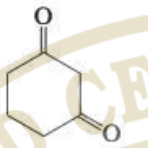
(c) $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2CH_3 \xrightarrow{NaOCH_2CH_3}$

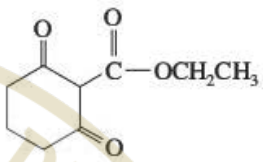
PROBLEMA 22-45

Muestre de qué manera pueden usarse las condensaciones de Claisen para preparar los siguientes compuestos.

(a) 

(b) 

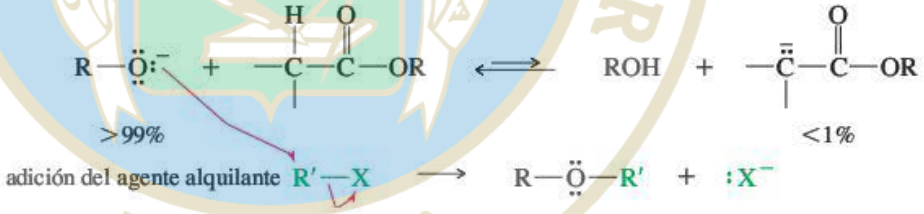
(c) 

(d) 

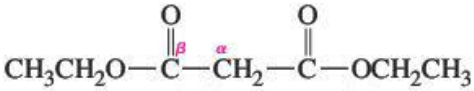
22-15 Síntesis con compuestos β-dicarbonílicos

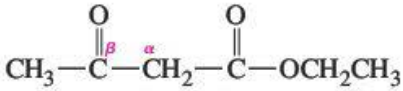
Muchas reacciones de alquilación y acilación son más efectivas si se usan aniones de compuestos β-dicarbonílicos que pueden desprotonarse por completo y convertirse en sus iones enolato mediante bases comunes como los iones alcóxido. La *síntesis del éster malónico* y del *éster acetoacético* usa la acidez potenciada de los protones α en los ésteres malónico y acetoacético para llevar a cabo las alquilaciones y acilaciones que son difíciles o imposibles con ésteres sencillos.

Hemos visto que la mayoría de las condensaciones de ésteres usan alcóxidos para formar iones enolato. Con ésteres sencillos, sólo se forma una cantidad pequeña de enolato. El equilibrio favorece al alcóxido y al éster. El alcóxido con frecuencia interfiere con la reacción deseada. Por ejemplo, si elegimos un haluro de alquilo para alquilar un enolato, el ion alcóxido en la disolución atacará al haluro de alquilo y formará un éter.



En contraste, los compuestos β-dicarbonílicos como los ésteres malónico y acetoacético tienen hidrógenos más ácidos que los alcoholes. Son desprotonados por completo por alcóxidos, y los enolatos resultantes son alquilados y acilados con facilidad. Al final de la síntesis, uno de los grupos carbonilo puede eliminarse por descarboxilación, dejando un compuesto que es difícil o imposible de preparar por medio de la alquilación o acilación directa con un éster sencillo.


malonato dietílico (éster malónico)


acetoacetato de etilo (éster acetoacético)

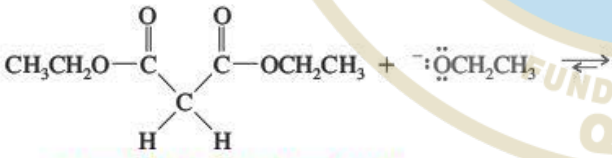
Primero comparamos las ventajas de la acidez de los compuestos β-dicarbonílicos y después consideramos cómo pueden usarse estos compuestos en síntesis.

Acidez de los compuestos β-dicarbonílicos La tabla 22-1 compara la acidez de algunos compuestos carbonílicos con la acidez de alcoholes y agua. Observe el gran aumento de acidez en los compuestos con dos grupos carbonilo en posición beta entre sí. Los protones α de los compuestos β-dicarbonílicos son más ácidos que los protones hidroxilo del agua y los alcoholes. Esta mayor acidez resulta de la mayor estabilidad del ion enolato. La carga negativa se deslocaliza sobre los dos grupos carbonilo en lugar de sólo uno, como mostramos mediante las formas de resonancia para el ion enolato del malonato dietílico (también llamado *éster malónico*).

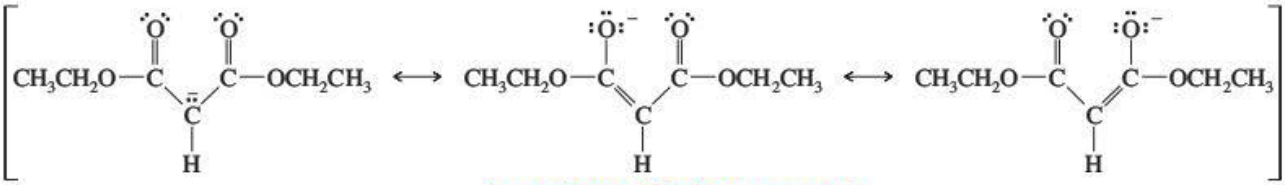
TABLA 22-1

Acidez típica de compuestos carbonílicos

Ácido conjugado	Base conjugada	pK_a
Cetonas y ésteres sencillos		
$CH_3-\overset{\alpha}{C}H_2-C(=O)-CH_3$ acetona	$^-:CH_2-C(=O)-CH_3$	20
$CH_3-\overset{\alpha}{C}H_2-C(=O)-OCH_2CH_3$ acetato de etilo	$^-:CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$	24
Compuestos β-dicarbonílicos		
$CH_3-C(=O)-\overset{\alpha}{C}H_2-C(=O)-CH_3$ pentano-2,4-diona (acetilacetona)	$CH_3-C(=O)-\ddot{C}H-C(=O)-CH_3$	9
$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$ acetatoacetato de etilo (éster acetoacético)	$CH_3-C(=O)-\ddot{C}H-C(=O)-OCH_2CH_3$	11
$CH_3CH_2O-C(=O)-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$ malonato de dietilo (éster malónico)	$CH_3CH_2O-C(=O)-\ddot{C}H-C(=O)-OCH_2CH_3$	13
Bases usadas comúnmente (para comparación)		
$H-O-H$ agua	^-OH	15.7
CH_3O-H metanol	CH_3O^-	15.5
CH_3CH_2O-H etanol	$CH_3CH_2O^-$	15.9



malonato de dietilo (éster malónico)
($pK_a = 13$)



ion enolato estabilizado por resonancia

PROBLEMA 22-46

Muestre las formas de resonancia para los iones enolato que resultan cuando los compuestos siguientes se tratan con una base fuerte.

(a) acetoacetato de etilo
(b) pentano-2,4-diona
(c) α-cianoacetato de etilo
(d) nitroacetona

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SCIENTIARUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

22-16 Síntesis con el éster malónico

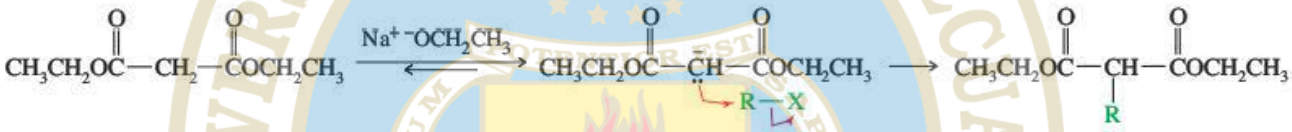
La **síntesis con el éster malónico** prepara derivados de ácido acético sustituidos. El éster malónico (malonato de dietilo) se alquila o acila en el carbono más ácido que es el α para ambos grupos carbonilo, y el derivado resultante se hidroliza seguido de la descarboxilación (eliminación de CO_2).

Síntesis con el éster malónico



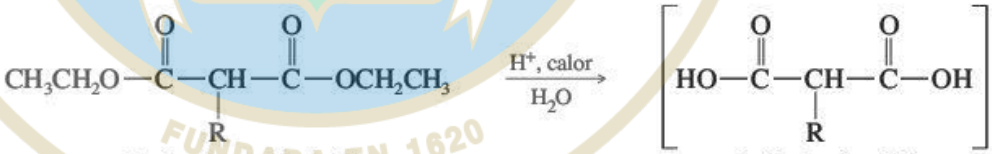
éster malónico — éster malónico alquilado — ácido acético sustituido

El éster malónico se desprotona por completo con etóxido de sodio. El ion enolato resultante se alquila con un haluro de alquilo o tosilato no impedido, u otro reactivo electrofílico. Este paso es una sustitución S_N2, que requiere un buen sustrato S_N2.



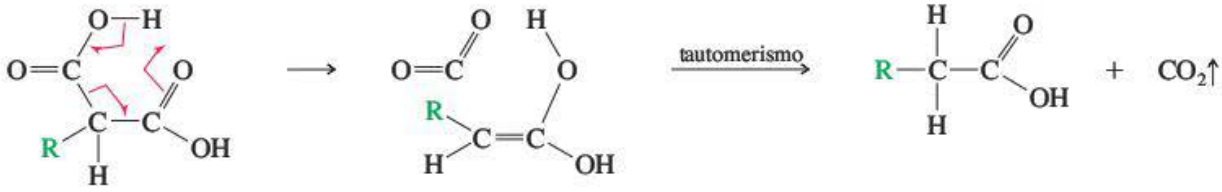
éster malónico — malonato de dietilo alquilado

La hidrólisis del malonato de dietilo alquilado (un éster alquilmalónico dietílico) forma un derivado del ácido malónico.



un alquilmalonato de dietilo — un ácido alquilmalónico

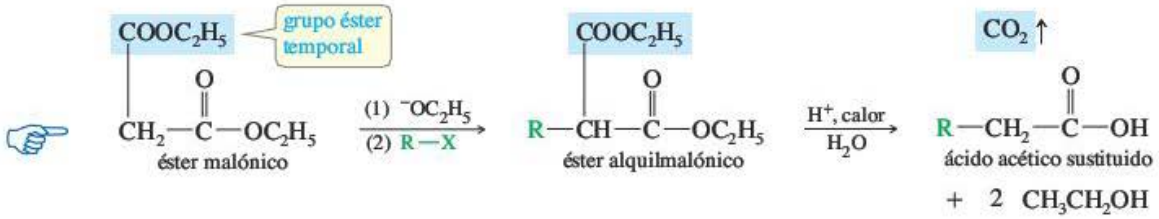
Cualquier ácido carboxílico con un grupo carbonilo en la posición β es propenso a descarboxilarse. A la temperatura de la hidrólisis, el ácido alquilmalónico pierde CO_2 para formar un derivado de ácido acético sustituido. La descarboxilación se lleva a cabo a través de un estado de transición cíclico, formando de manera inicial un enol que se tautomeriza con rapidez al producto, un ácido acético sustituido.



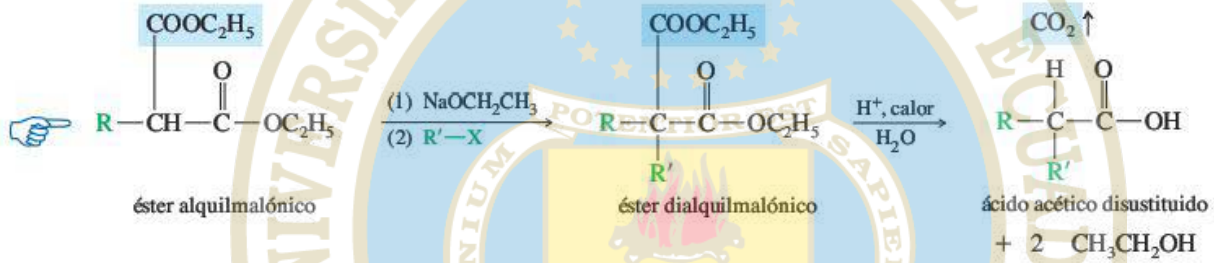
ácido alquilmalónico — CO_2 + enol — ácido acético sustituido

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SCIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

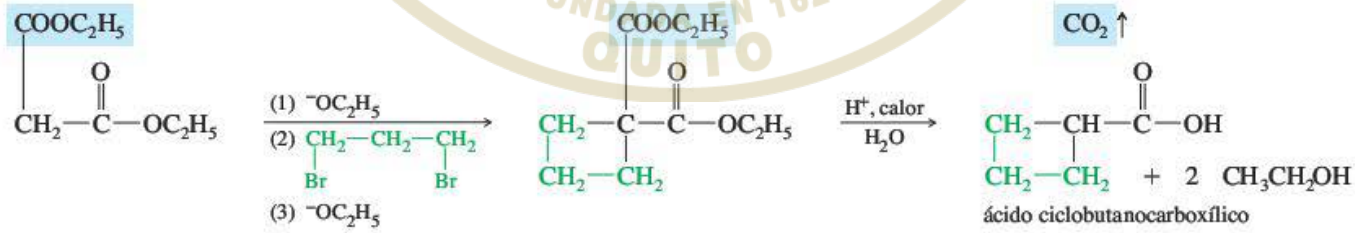
El producto de la síntesis con el éster malónico es un ácido acético sustituido, el sustituyente es el grupo usado para alquilar al éster malónico. De hecho, el segundo grupo carboxilo es temporal, permitiendo que el éster se desprotone y alquile con facilidad. La hidrólisis y la descarboxilación eliminan el grupo carboxilo temporal, dejando el ácido acético sustituido.



El éster alquilmalónico tiene un segundo protón ácido que puede eliminarse con una base. La eliminación de este protón y la alquilación del enolato con otro haluro de alquilo forma un éster malónico dialquilado. La hidrólisis y descarboxilación conducen a un derivado de ácido acético disustituido.



La síntesis con el éster malónico es útil para preparar ácidos cicloalcanocarboxílicos, algunos de los cuales no se preparan con facilidad por cualquier otro método. El anillo se forma con un dihaluro, por una alquilación doble del éster malónico. La siguiente síntesis del ácido ciclobutanocarboxílico muestra como un anillo tensionado de cuatro miembros puede generarse por esta alquilación del éster, aun cuando la mayoría de otras condensaciones no puede formar anillos de cuatro miembros.



La síntesis con el éster malónico podría parecer como una técnica secreta que sólo un químico orgánico podría usar. Aunque éste es el método más probable que usan las células para sintetizar los ácidos grasos de cadena larga encontrados en las grasas, aceites, ceras y membranas celulares. La figura 22-4 presenta los pasos que tienen lugar en el alargamiento de una cadena de ácido graso por dos átomos de carbono a la vez. El crecimiento del derivado ácido (acil-CoA) es activado como su tioéster con la coenzima A (estructura en la página 1029). La acilación del éster malónico adiciona dos de los tres carbonos del ácido malónico (como malonil-CoA) con el tercer carbono perdido en la descarboxilación. Resulta un β-ceto éster. La reducción de la cetona, seguida por la deshidratación y la reducción del enlace doble, for-

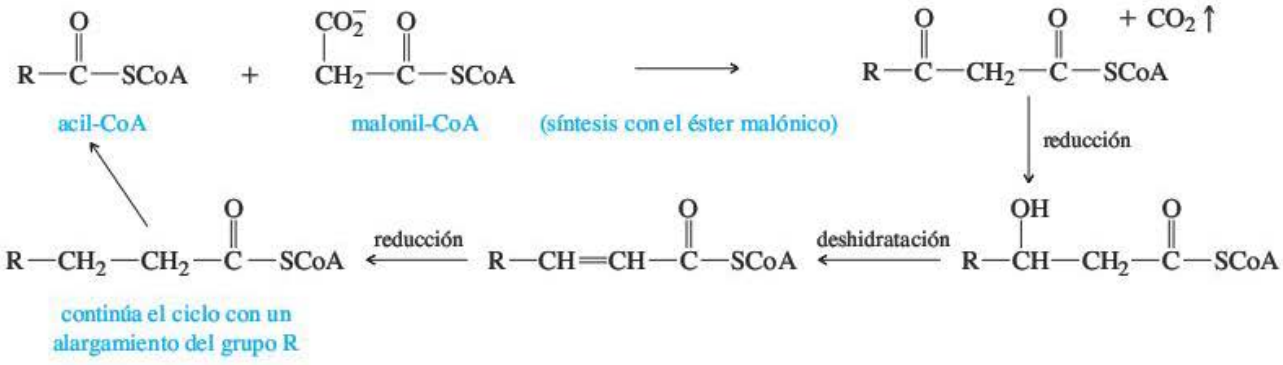


FIGURA 22-4
Biosíntesis de ácidos grasos. El tioéster se activa como su coenzima A, el crecimiento del ácido graso (acil-CoA) se acila con malonil-CoA como en una síntesis con el éster malónico. Dos átomos de carbono se adicionan (del malonil-CoA), con la pérdida de un tercero como CO_2. Por reducción enzimática, deshidratación y una reducción posterior se forma un ácido graso que ha sido alargado por dos átomos de carbono.

man un grupo acilo que ha sido alargado por dos átomos de carbono. El ciclo se repite hasta que el ácido ha alcanzado la longitud necesaria, siempre con un número par de átomos de carbono.

Consejo *para resolver problemas*

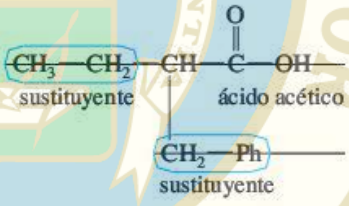
La síntesis con el éster malónico se efectúa a través de la alquilación del enolato, hidrólisis y descarboxilación. Para diseñar una síntesis, observe el producto y vea qué grupos se adicionan al ácido acético. Use estos grupos para alquilar al éster malónico, después hidrolice y descarboxile.

PROBLEMA RESUELTO 22-7

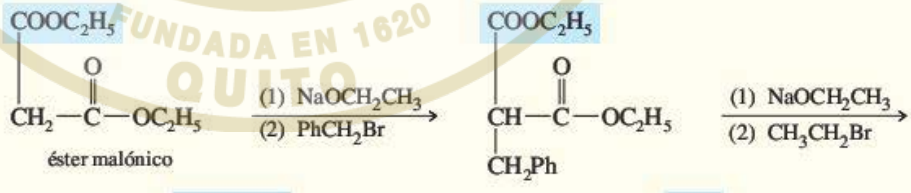
Muestre cómo se usa la síntesis con el éster malónico para preparar el ácido 2-bencilbutanoico.

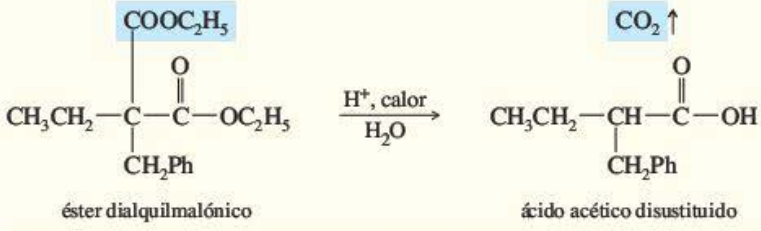
SOLUCIÓN

El ácido 2-bencilbutanoico es un ácido acético sustituido que tiene los sustituyentes $Ph—CH_2—$ y $CH_3CH_2—$.



Adicionando estos sustituyentes al enolato del éster malónico más adelante se formará el producto correcto.





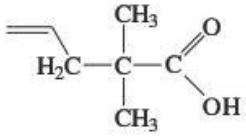
PROBLEMA 22-47

Muestre cómo los compuestos siguientes pueden prepararse usando la síntesis con el éster malónico.

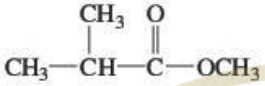
(a) ácido 3-fenilpropanoico
(b) ácido 2-metilpropanoico
(c) ácido 4-fenilbutanoico
(d) ácido ciclopentanocarboxílico

PROBLEMA 22-48

(a) Explique por qué el siguiente ácido acético sustituido no puede formarse por medio de la síntesis con el éster malónico.



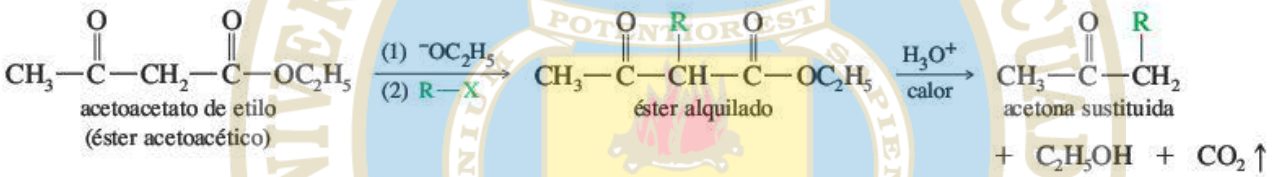
(b) En las secciones 22-2B y 22-3 se mostró el uso del diisopropilamiduro de litio (LDA) para desprotonar una cetona de manera cuantitativa. Dibuje la reacción ácido-base entre el LDA y el éster siguiente, y use los valores de pK_a estimados para decidir si la reacción en el equilibrio está favorecida hacia los reactivos o hacia los productos.



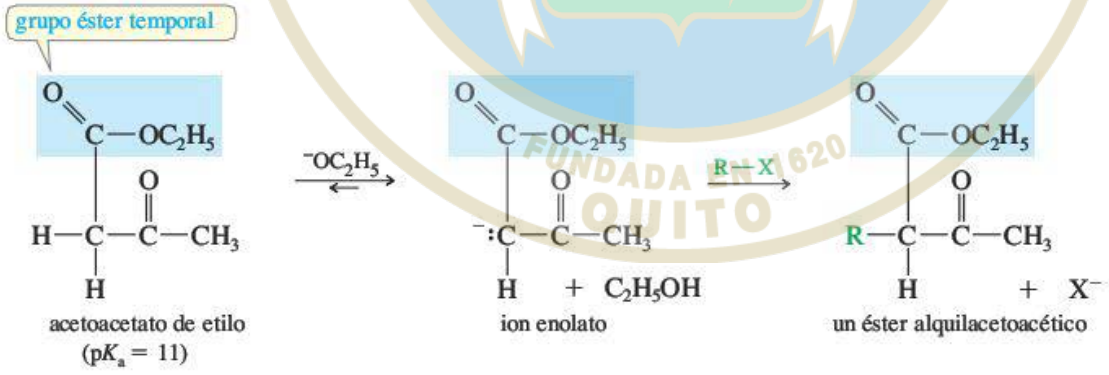
(c) Muestre cómo podría usar una alternativa moderna de la síntesis con el éster malónico para preparar el ácido del inciso (a). Podría usar el éster del inciso (b) como su materia prima.

22-17 Síntesis con el éster acetoacético

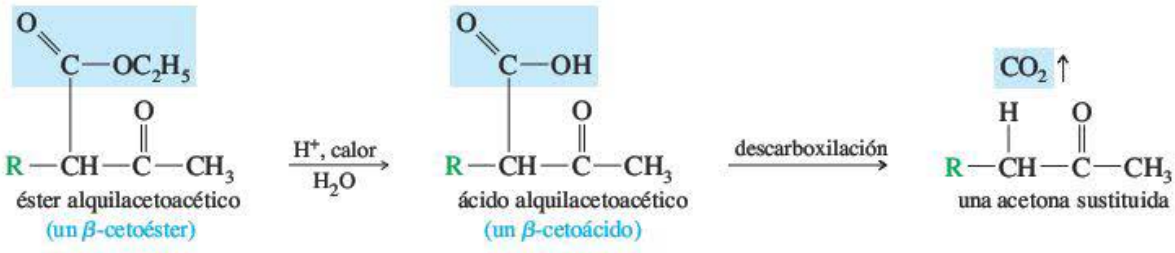
La **síntesis con el éster acetoacético** es similar a la síntesis con el éster malónico, pero los productos finales son las cetonas: de manera específica, los derivados sustituidos de la acetona. En la síntesis con el éster acetoacético se adicionan los sustituyentes al ion enolato del acetoacetato de etilo (éster acetoacético), seguido por la hidrólisis y descarboxilación para producir un derivado alquilado de la acetona.



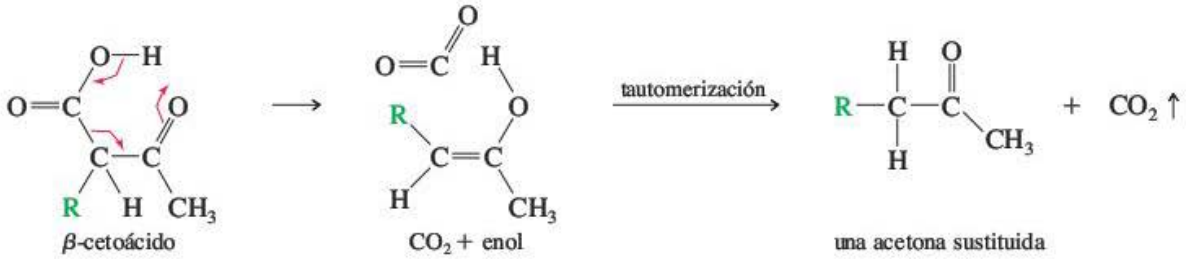
El éster acetoacético es como una molécula de acetona con un grupo éster temporal unido para potenciar su acidez. El ion etóxido desprotona por completo el éster acetoacético. El enolato resultante se alquila con un haluro de alquilo o tosilato no impedido para formar un éster alquilacetoacético. Una vez más, el agente alquilante debe ser un buen sustrato S_N2.



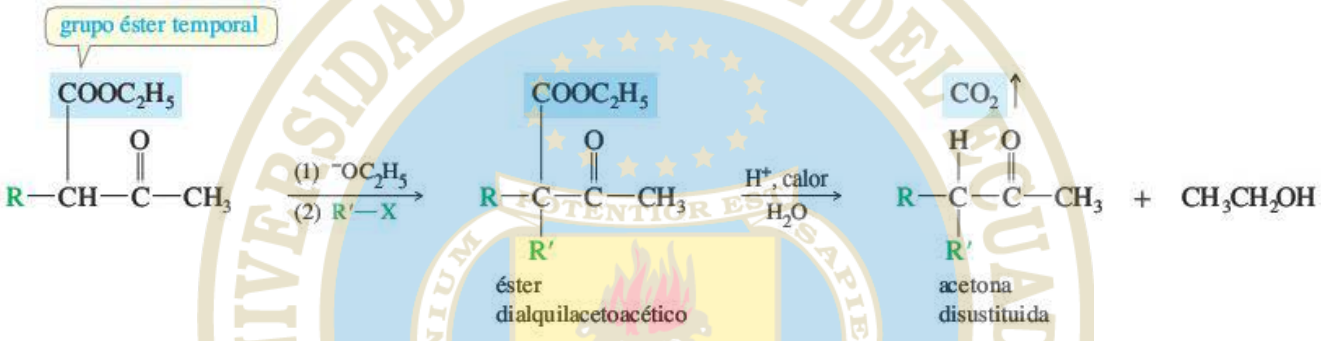
La hidrólisis ácida del éster alquilacetoacético forma en principio un ácido alquilacetoacético, el cual es un β-cetoácido. El grupo ceto en la posición β impulsa la descarboxilación para formar una versión de la acetona sustituida.



El β-cetoácido se descarboxila por el mismo mecanismo que el ácido alquilmalónico en la síntesis con el éster malónico. El estado de transición cíclico con seis miembros separa el dióxido de carbono para producir la forma enólica de la acetona sustituida. La descarboxilación por lo general se lleva a cabo de manera espontánea a la temperatura de la hidrólisis.



Las acetonas disustituidas se forman por una segunda alquilación del éster acetoacético antes de los pasos de la hidrólisis y la descarboxilación, como se muestra en la siguiente síntesis general.

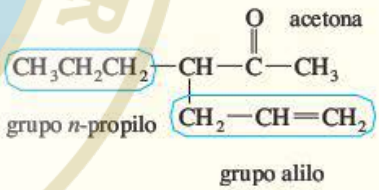


PROBLEMA RESUELTO 22-8

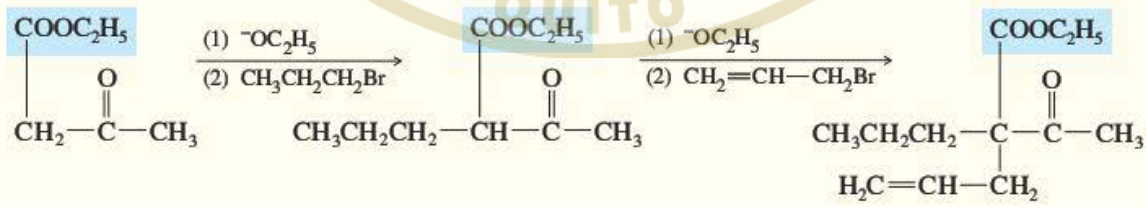
Muestre cómo se usa la síntesis del éster acetoacético para preparar la 3-propilhex-5-en-2-ona.

SOLUCIÓN

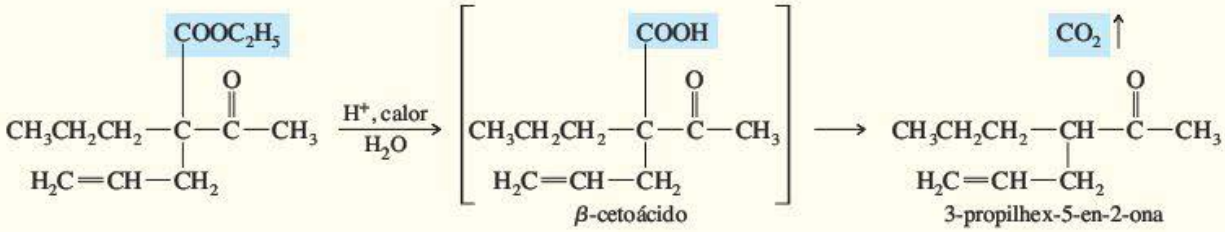
El compuesto objetivo es la acetona con un grupo *n*-propilo y un grupo alilo como sustituyentes:



Con un haluro de *n*-propilo y un haluro de alilo como los agentes alquilantes, la síntesis del éster acetoacético podría producir la 3-propilhex-5-en-2-ona. Dos pasos de alquilación forman la sustitución requerida:

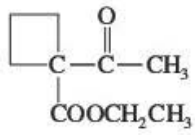
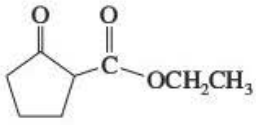


La hidrólisis procede con la descarboxilación para formar el producto acetona disustituida.



PROBLEMA 22-49

Muestre las cetonas que podrían resultar de la hidrólisis y la descarboxilación de los siguientes β-cetoésteres.

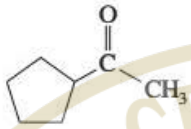
(a) $PhCH_2-CH(COOC_2H_5)-C(=O)-CH_3$ (b)  (c) 

Consejo *para resolver problemas*

Una síntesis con el éster acetoacético se realiza a través de la alquilación del enolato, la hidrólisis y descarboxilación. Para diseñar una síntesis, observe el producto y detecte qué grupos fueron adicionados a la acetona. Use estos grupos para alquilar al éster acetoacético, después hidrolice y descarboxile.

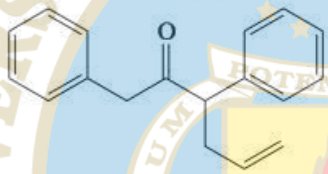
PROBLEMA 22-50

Muestre cómo las siguientes cetonas podrían sintetizarse usando la síntesis con el éster acetoacético.

(a) $PhCH_2CH_2-C(=O)-CH_3$ (b)  (c) $H_2C=CHCH_2CH(CH_2Ph)-C(=O)-CH_3$

PROBLEMA 22-51

(a) Aunque el siguiente compuesto es un derivado de acetona sustituida, no puede prepararse por medio de la síntesis con el éster acetoacético. Explique por qué (dos razones).



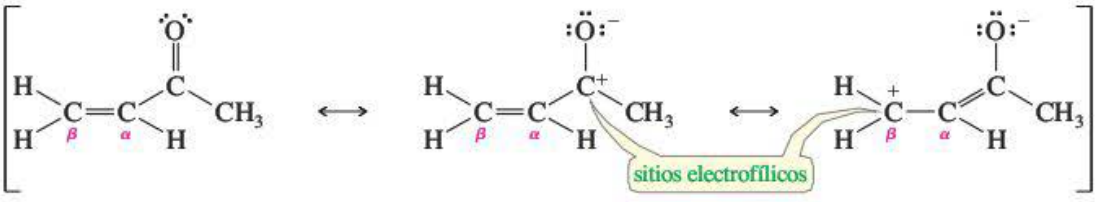
(b) El uso del LDA para preparar iones enolato (secciones 22-B y 22-3) ha proporcionado alternativas para la síntesis con el éster acetoacético. Muestre cómo podría preparar el compuesto mostrado en el inciso (a), iniciando con la 1,3-difenilacetona.

(c) Las reacciones de enaminas (sección 22-4) se realizan en condiciones relativamente moderadas y con frecuencia dan rendimientos excelentes de compuestos como el mostrado en el inciso (a). Muestre cómo podría usar una reacción de enamina para esta síntesis, iniciando con la 1,3-difenilacetona.

La acetona fue producida en la Primera Guerra Mundial usando cepas de ingeniería de la bacteria *Clostridium*. Estas cepas producen una enzima llamada acetoacetato descarboxilasa que cataliza la descarboxilación del acetoacetato.

22-18 Adiciones conjugadas: reacción de Michael

Los compuestos carbonílicos α,β-insaturados tienen enlaces dobles muy electrofílicos. El carbono β es electrofílico debido a que comparte la carga positiva parcial del átomo de carbono del grupo carbonilo a través de la resonancia.



Un nucleófilo puede atacar un compuesto carbonílico α,β-insaturado en el grupo carbonilo o en la posición β. Cuando el ataque ocurre en el grupo carbonilo, la protonación del oxígeno conduce a un producto de **adición 1,2** en el que el nucleófilo y el protón se adicionan a átomos adyacentes. Cuando el ataque ocurre en la posición β, el átomo de oxígeno es el cuarto átomo contando a partir del nucleófilo, y a la adición se le llama **adición 1,4**. El resultado neto de la adición 1,4 es la adición del nucleófilo y un átomo de hidrógeno a través de un enlace doble que se conjugó con un grupo carbonilo. Por esta razón, a la adición 1,4 con frecuencia se le llama **adición conjugada**.

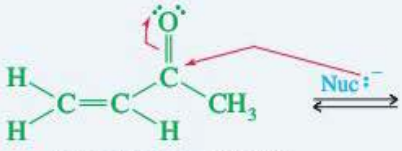
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIUM FUNDADA EN 1620 QUITO

MECANISMO 22-13 Adición 1,2 y adición 1,4 (adición conjugada)

adición 1,2

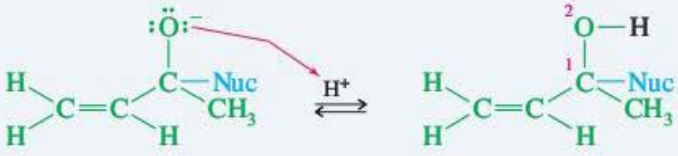
La adición 1,2 es la adición nucleofílica estándar a un grupo carbonilo.

Paso 1: adición del nucleófilo al C═O.



ataque al grupo carbonilo

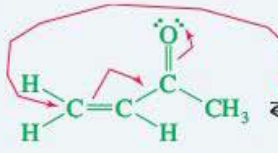
Paso 2: protonación del alcóxido.



adición 1,4 (adición conjugada o adición de Michael)

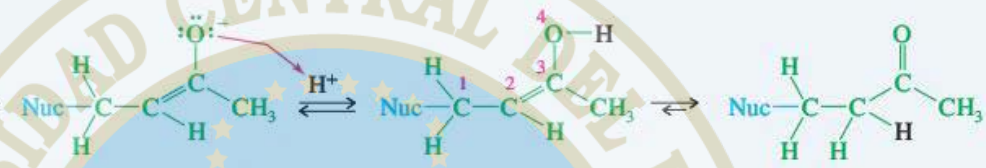
En una adición 1,4 el nucleófilo se adiciona al átomo de carbono β de un sistema α,β–insaturado. Puede ocurrir una protonación en un oxígeno para formar un enol o en el carbono para producir la forma ceto.

Paso 1: adición conjugada del nucleófilo.



ataque en el carbono β

Paso 2: protonación del enolato.

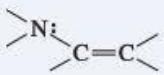
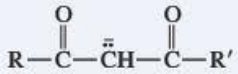
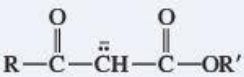
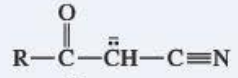
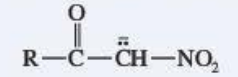


protonación del enolato

A la adición conjugada de un carbanión al enlace doble de un compuesto carbonílico α,β–insaturado (u otro enlace doble pobre en densidad electrónica) se le llama **adición de Michael**. El electrófilo (el compuesto carbonílico α,β–insaturado) acepta un par de electrones; se le llama **aceptor de Michael**. El nucleófilo atacante dona un par de electrones; se le llama **donador de Michael**. Una gran variedad de compuestos pueden servir como donadores y aceptores de Michael. En la tabla 22-2 se muestran algunos de los más comunes. Los donadores de Michael comunes son los dialquilcupratos de litio, las enaminas y los carbaniones que son estabilizados por dos grupos atractores de densidad electrónica fuertes como los grupos carbonilo, los grupos ciano o los grupos nitro. Los aceptores comunes contienen un enlace doble conjugado con un grupo carbonilo, un grupo ciano o un grupo nitro.

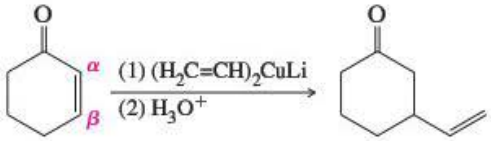
TABLA 22-2

Algunos donadores y aceptores de Michael comunes

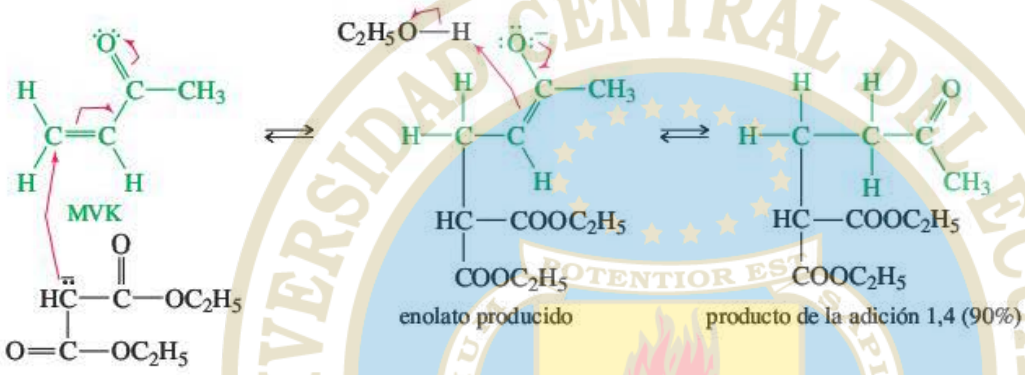
Donadores de Michael		Aceptores de Michael	
R_2CuLi	dialquilcuprato de litio	$H_2C{=}CH{-}C(=O){-}H$	aldehído conjugado
	enamina	$H_2C{=}CH{-}C(=O){-}R$	cetona conjugada
	β-dicetona	$H_2C{=}CH{-}C(=O){-}OR$	éster conjugado
	β-cetoéster	$H_2C{=}CH{-}C(=O){-}NH_2$	amida conjugada
	β-cetonitrilo	$H_2C{=}CH{-}C{\equiv}N$	nitrilo conjugado
	α-nitrocetona	$H_2C{=}CH{-}NO_2$	nitroetileno

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST FUNDADA EN 1620 QUITO

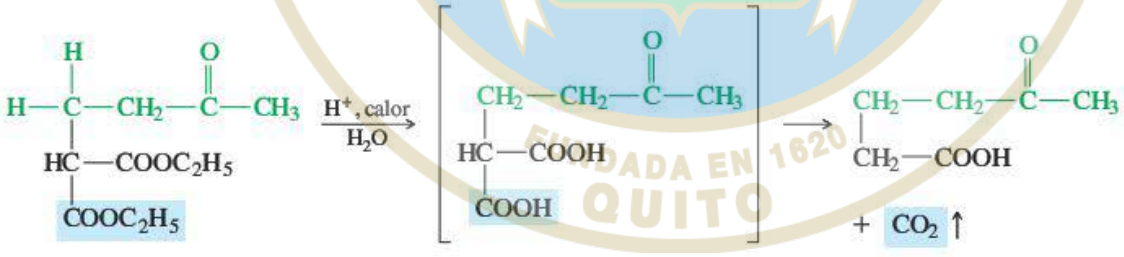
El siguiente ejemplo muestra el divinilcuprato de litio que actúa como un donador de Michael, adicionándose al enlace doble de una cetona α,β-insaturada. En esta adición conjugada, el grupo vinilo se adiciona al átomo de carbono β para formar un ion enolato. La protonación en el carbono β forma el producto.



Las adiciones de Michael son útiles en las síntesis con el éster acetoacético y en las síntesis con el éster malónico debido a que los iones enolato de estos ésteres son buenos donadores de Michael. Como ejemplo, consideremos la adición del enolato del éster malónico a la metil vinil cetona (MVK por sus siglas en inglés). El paso crucial es el ataque nucleofílico del enolato al carbono. El enolato resultante es muy básico y se protona de manera rápida.



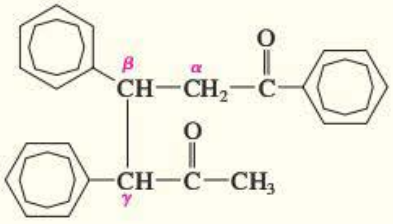
El producto de esta adición de Michael puede tratarse como cualquier otro éster malónico sustituido en la síntesis con el éster malónico. La hidrólisis y descarboxilación conducen a un δ-cetoácido. No es sencillo imaginar otras formas de sintetizar este interesante cetoácido.



producto de la adición 1,4 ácido malónico sustituido un δ-cetoácido

PROBLEMA RESUELTO 22-9

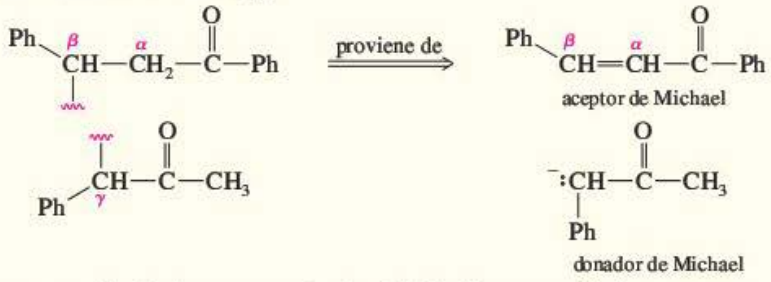
Muestre cómo podría sinterizarse la siguiente dicetona usando una adición de Michael.



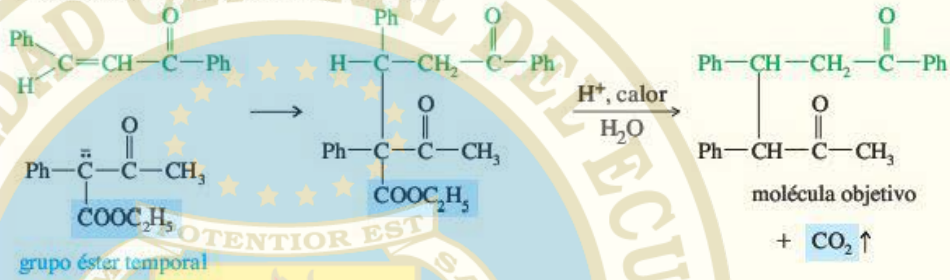
(Continúa)

SOLUCIÓN

Una adición de Michael habría formado un nuevo enlace en el carbono β del aceptor. Por tanto, rompemos esta molécula en el enlace β,γ.



El fragmento superior, donde rompemos el enlace β, debe haber provenido de una cetona conjugada y debe haber sido el aceptor de Michael. El fragmento inferior es una cetona sencilla. Es poco probable que esta cetona se usara sin algún tipo de grupo estabilizador adicional. Podemos adicionar un grupo éster temporal a la cetona (formando un éster acetoacético sustituido) y usar la síntesis con el éster acetoacético para formar el producto correcto.



Consejo *para resolver problemas*

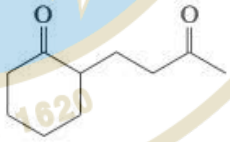
Las condensaciones de Claisen por lo regular forman productos 1,3-dicarbonílicos, con un carbono saturado entre dos grupos carbonilo. Las adiciones de Michael forman productos 1,5-dicarbonílicos, con tres carbonos saturados entre dos grupos carbonilo. Cuando necesite un compuesto con tres carbonos entre dos grupos carbonilo, considere una adición de Michael.

PROBLEMA 22-52

En el problema resuelto 22-9, la molécula objetivo se sintetizó usando una adición de Michael para formar el enlace que es β,γ al grupo carbonilo superior. Otro método es usar una adición de Michael para formar el enlace que es β,γ al otro grupo carbonilo (inferior). Muestre cómo lograría esta síntesis altema.

PROBLEMA 22-53

Muestre cómo podría convertir la ciclohexanona a la siguiente δ-dicetona (*Sugerencia:* Stork).



PROBLEMA 22-54

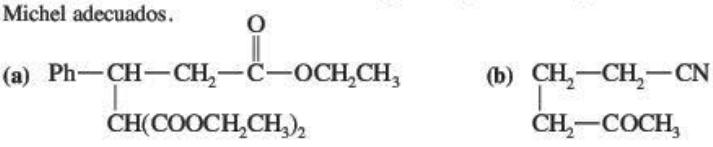
Muestre cómo podría usarse una síntesis con el éster acetoacético para formar una δ-dicetona como la heptano-2,6-diona.

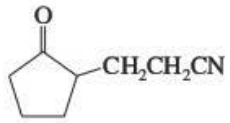
PROBLEMA 22-55

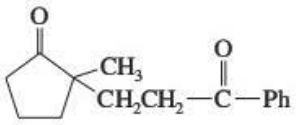
Proponga un mecanismo para la adición conjugada de un nucleófilo (Nuc:$^-$) al acrilonitrilo ($H_2C{=}CHCN$) y al nitroetileno. Use formas de resonancia para mostrar cómo los grupos ciano y nitro activan el enlace doble hacia la adición conjugada.

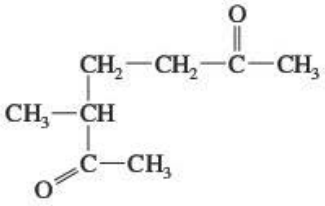
PROBLEMA 22-56

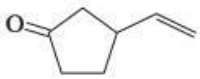
Muestre cómo podrían sintetizarse los siguientes productos a partir de los donadores y aceptores de Michel adecuados.



(c) 

(d) 

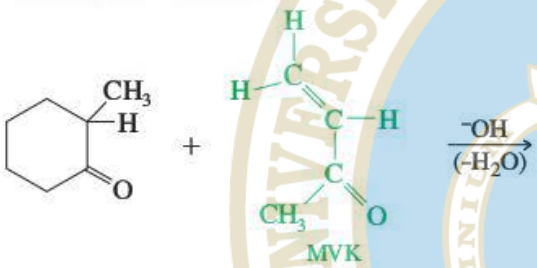
(e) 

(f) 

22-19 Anillación de Robinson

Hemos visto que la adición de Michael de un enolato de cetona (o su enamina) a una cetona α,β-insaturada forma una δ-dicetona. Si la adición conjugada se lleva a cabo en condiciones fuertemente básicas o ácidas, la δ-dicetona experimenta una condensación aldólica intramolecular espontánea, por lo general con deshidratación, para formar un anillo de seis miembros: una ciclohexenona conjugada. A esta síntesis se le llama reacción de **anillación de Robinson** (formación de anillo). Considere un ejemplo usando una ciclohexanona sustituida como el donador de Michael y una metil vinil cetona (MVK) como el aceptor de Michael.

Anillación de Robinson

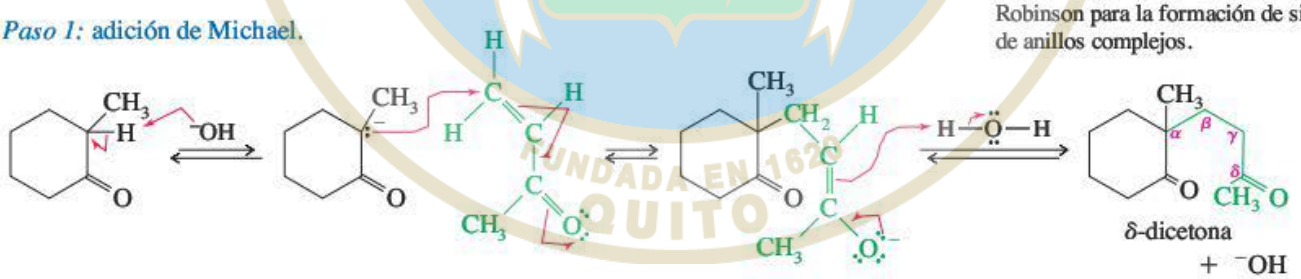




El químico británico Sir Robert Robinson (1886-1975) inventó la anillación de Robinson para la formación de sistemas de anillos complejos.

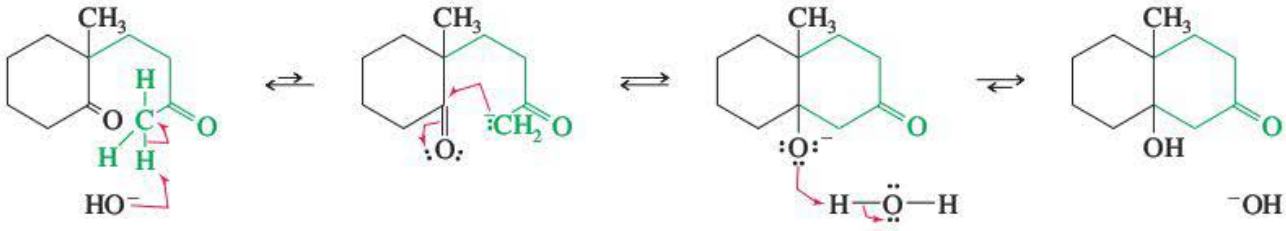
El mecanismo comienza con la adición de Michael del enolato de ciclohexanona a la MVK, formando una δ-dicetona.

Paso 1: adición de Michael.



La δ-dicetona podría tomar parte en varias condensaciones aldólicas distintas, pero es muy adecuada para una en particular: la formación de un anillo de seis miembros. Para formar este tipo de anillo, el enolato de la metil cetona ataca al grupo carbonilo de la ciclohexanona. El producto aldólico se deshidrata para formar una ciclohexenona.

Paso 2: aldol cíclico para formar un anillo de seis miembros.



Paso 3: deshidratación del producto aldólico.

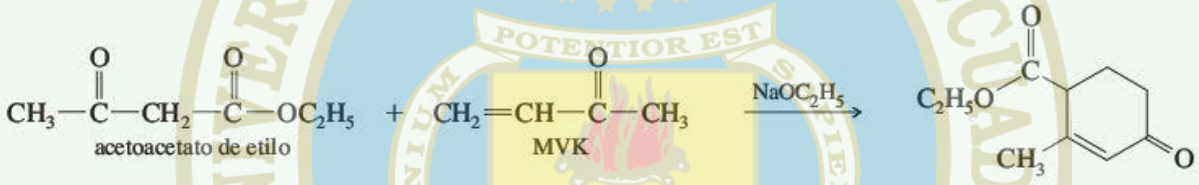


No es difícil predecir los productos de la anillación de Robinson y escribir los mecanismos si recuerda que la adición de Michael es primero, seguida por una condensación aldólica intramolecular con deshidratación para formar una ciclohexenona.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

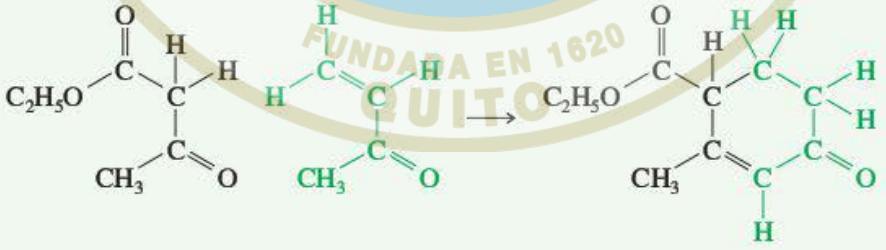
CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

Este ejemplo de resolución de problemas describe una complicada reacción catalizada por base, usando el sistema para los mecanismos propuestos resumido en el apéndice 4. El problema es proponer un mecanismo para la reacción catalizada por base del acetoacetato de etilo con metil vinil cetona.

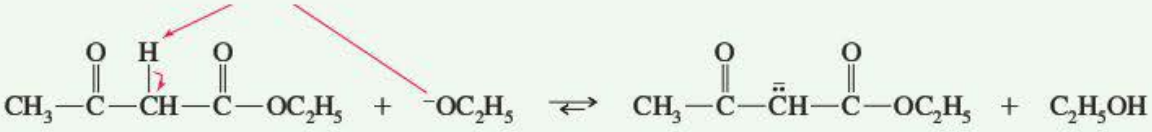


Primero, se debe determinar el tipo de mecanismo. El uso de un catalizador básico sugiere que la reacción involucra nucleófilos fuertes como intermediarios. Esperamos observar intermediarios aniónicos (posiblemente carbaniones estabilizados), pero no electrófilos fuertes o ácidos fuertes, y no carbocationes o radicales libres.

1. **Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos, y decida qué átomos de carbono en los productos son probablemente derivados de qué átomos de carbono de los reactivos.**
   El grupo éster en el producto debe derivarse del acetoacetato de etilo. El carbono β del éster (ahora parte del enlace doble C═C debe derivarse de la cetona del acetoacetato de etilo. En la estructura de la MVK pueden observarse los cuatro carbonos restantes.

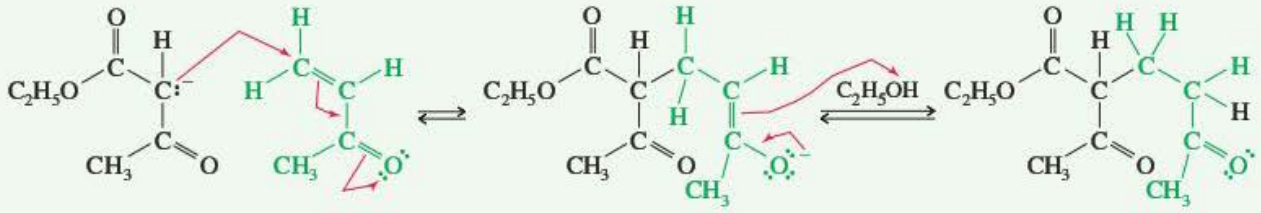


2. **Considere si uno de los reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no es así, considere cómo podrían convertirse los reactivos a un nucleófilo fuerte por medio de la desprotonación de un sitio ácido, o por medio de un ataque en el sitio electrofílico.**
   Ningún reactivo es lo suficientemente fuerte para atacar al otro. El acetoacetato de etilo es más ácido que el etanol, por lo que el ion etóxido elimina rápidamente un protón para formar el ion enolato.



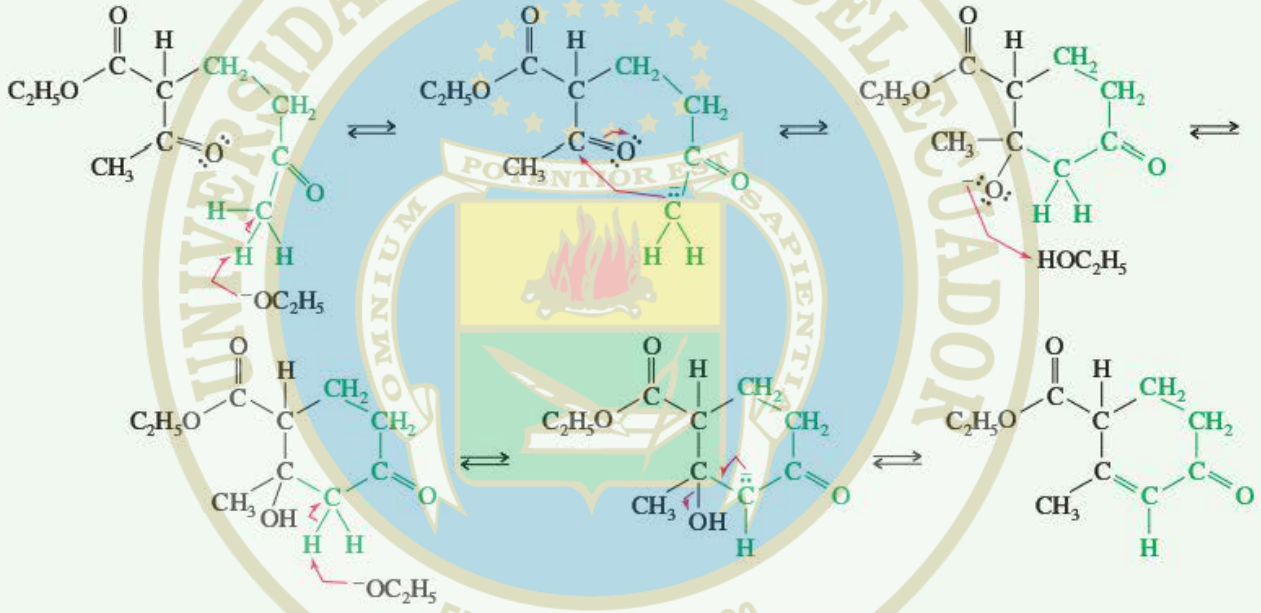
3. Considere cómo un sitio electrofílico en otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede experimentar un ataque con el nucleófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación del enlace.

El enolato del éster acetoacético podría atacar cualquier enlace doble electrofílico (adición de Michael) o el grupo carbonilo de la MVK. Una adición de Michael forma uno de los enlaces necesarios en el producto.



4. Considere cómo podría convertirse el producto del ataque nucleofílico al producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.

El grupo carbonilo de la cetona del acetoacetato de etilo debe convertirse a un enlace doble C═C en la posición α,β de la otra cetona. Esta conversión corresponde a una condensación aldólica con deshidratación. Observe que el protón que debemos eliminar no es el protón más ácido, pero su eliminación forma el enolato que es necesario para formar el producto observado.



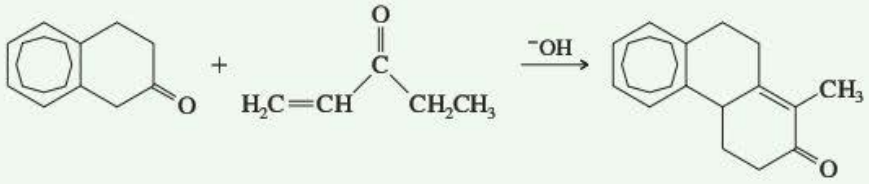
5. Dibuje todos los pasos usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Procure mostrar sólo un paso a la vez.

El mecanismo completo se obtiene combinando las ecuaciones anteriores. Sugerimos escribir el mecanismo como un repaso de los pasos. Observe que sería tan sencillo dibujar mecanismos que conduzcan a los otros productos, pero ése no es el objetivo de un problema de mecanismo. Esta pregunta requiere un mecanismo para explicar sólo este producto, aun cuando es probable que también se formen los demás productos, y quizá en rendimientos mayores.

Como práctica adicional para proponer mecanismos para condensaciones de múltiples pasos, resuelva los problemas 22-57 y 22-58 usando el método mostrado.

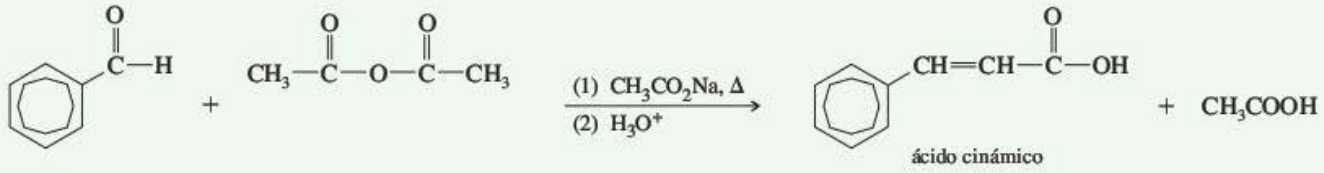
PROBLEMA 22-57

Proponga un mecanismo para la siguiente reacción.



PROBLEMA 22-58

A la reacción catalizada por base de un aldehído (que no posee hidrógenos α) con un anhídrido se le llama *condensación de Perkin*. Proponga un mecanismo para el siguiente ejemplo de la condensación de Perkin. (El acetato de sodio sirve como la base).



Consejo *para resolver problemas*

Por lo general puede identificar un producto de la anillación de Robinson debido a que tiene un nuevo anillo de ciclohexenona. El mecanismo no es difícil si recuerda "Michael va primero", seguido por un aldol con deshidratación.

PROBLEMA 22-59

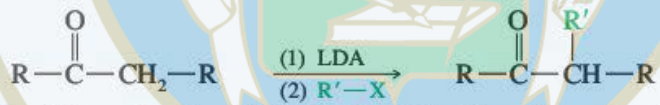
Muestre cómo usaría la anillación de Robinson para sintetizar los siguientes compuestos. Trabaje a la inversa, y recuerde que la ciclohexenona es el nuevo anillo y que el enlace doble de la ciclohexenona se forma por medio del aldol con deshidratación. Separe el enlace doble, después observe qué estructuras deben tener el donador y el aceptor de Michael.



RESUMEN Adiciones y condensaciones de enolatos

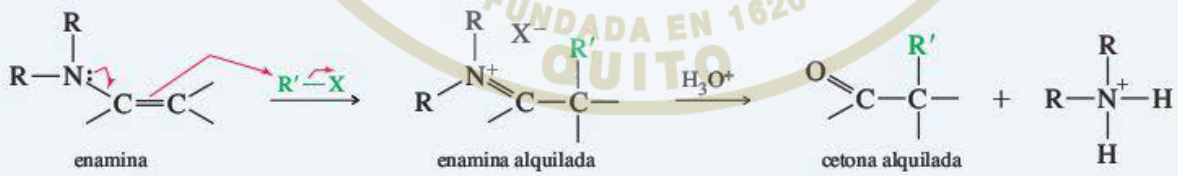
Un resumen completo de las adiciones y condensaciones sería largo y complicado. Este resumen cubre las principales clases de condensación y reacciones relacionadas.

1. *Alquilación de enolatos de litio* (sección 22-3)

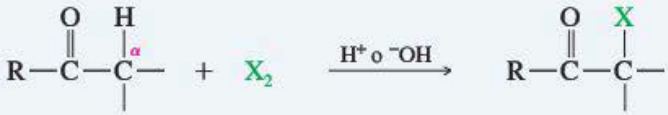


(LDA = diisopropilamiduro de litio; R′—X = haluro 1° o tosilato no impedido)

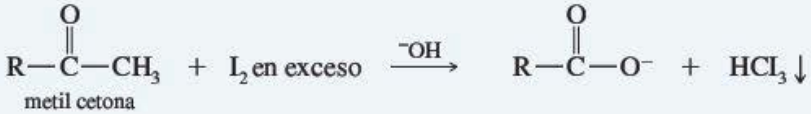
2. *Alquilación de enaminas (reacción de Stork)* (sección 22-4)



3. *Halogenación en* α (sección 22-5)

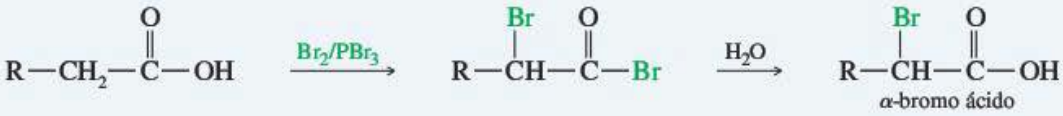


a. *Reacción del yodoformo (o haloformo)* (sección 22-5B)

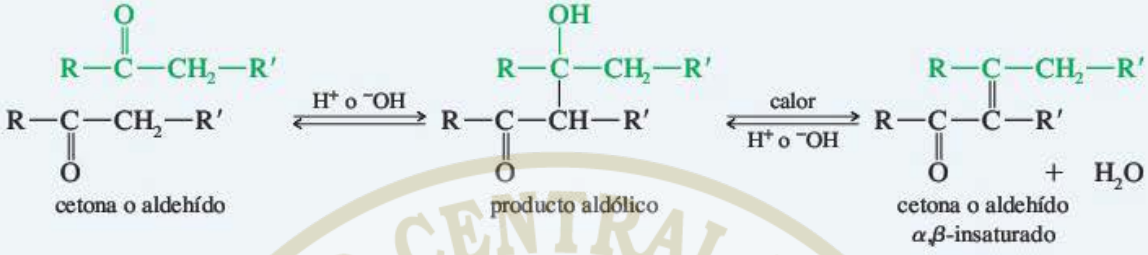


UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

b. *Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ)* (sección 22-6)



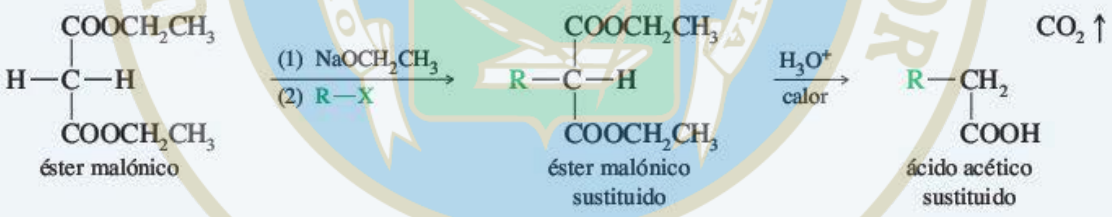
4. *Condensación aldólica y deshidratación posterior* (secciones 22-7 a 22-11)



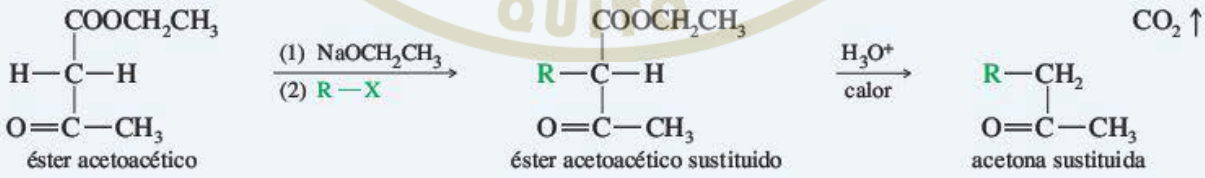
5. *Condensación de Claisen de ésteres* (secciones 22-12 a 22-14)
(Las ciclaciones son la condensación de Dieckmann)



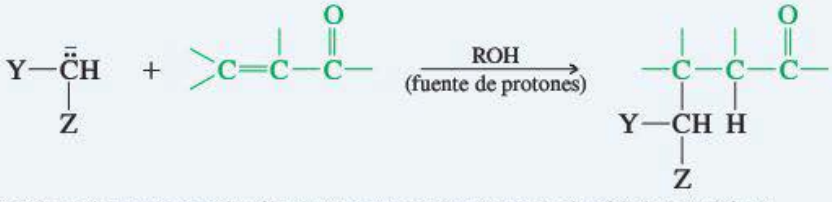
6. *Síntesis con el éster malónico* (sección 22-16)



7. *Síntesis con el éster acetoacético* (sección 22-17)



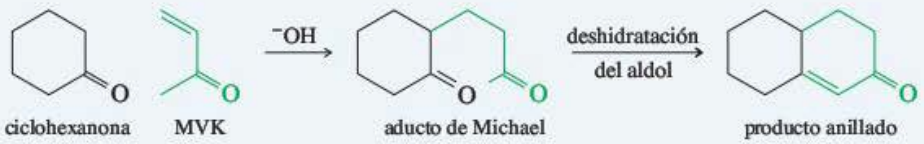
8. *Adición de Michael (adición conjugada)* (secciones 22-18 y 22-19)



(Y y Z son los grupos carbonilo u otros grupos atractores de densidad electrónica).

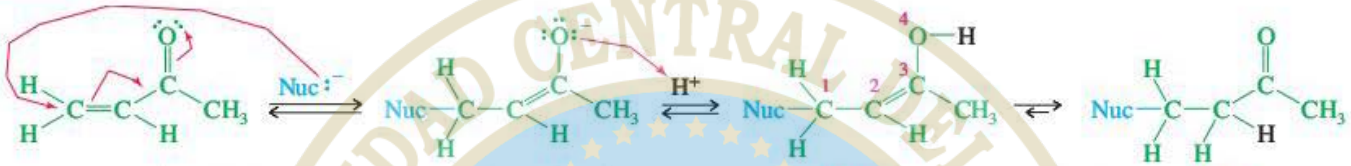
(Continúa)

Ejemplo: anillación de Robinson



22 Glosario

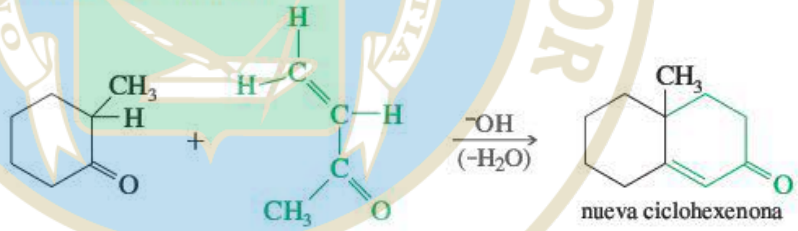
adición conjugada (adición 1,4) Adición de un nucleófilo a la posición β de un enlace doble conjugado, como el de una cetona o un éster α,β-insaturados. (p. 1081)



adición de Michael Una **Adición 1,4 (adición conjugada)** de un carbanión estabilizado por resonancia (**donador de Michael**) a un enlace doble conjugado como una cetona o un éster α,β-insaturado (**aceptor de Michael**). (p. 1082)

anillación de Robinson Formación de un anillo de ciclohexenona por medio de la condensación de la metil vinil cetona (MVK) o un derivado de MVK sustituido con una cetona. La anillación de Robinson procede por medio de una adición de Michael a la MVK, seguido por una condensación aldólica con deshidratación. (p. 1085)

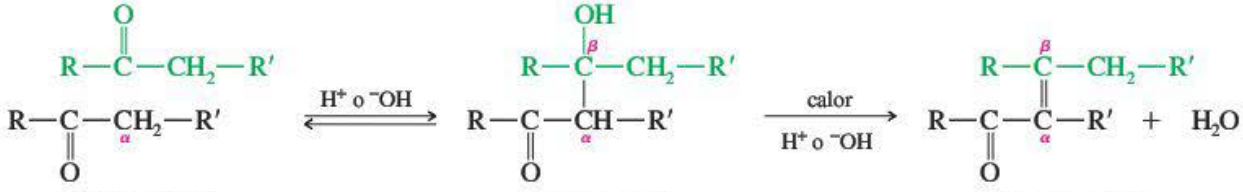
Anillación de Robinson



átomo de carbono alfa (α) Átomo de carbono siguiente a un grupo carbonilo. A los átomos de hidrógeno en el carbono α se les llaman **hidrógenos** α o **protones** α. (p. 1043)

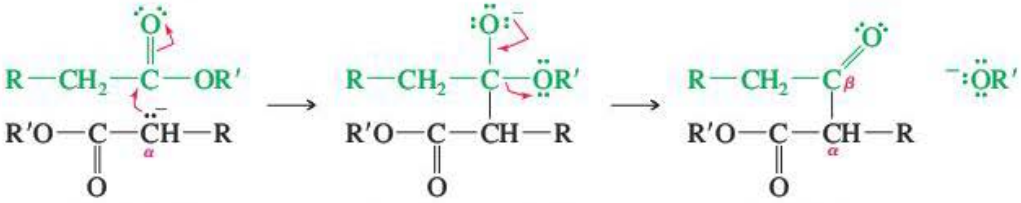
condensación Reacción que enlaza dos o más moléculas, con frecuencia con la pérdida de una molécula pequeña como el agua o un alcohol. (p. 1043)

condensación aldólica Conversión catalizada por ácido o base de dos moléculas de cetona o aldehído para obtener una β-hidroxicetona o aldehído (llamado **aldol**). Las condensaciones aldólicas con frecuencia se llevan a cabo con una deshidratación subsecuente para formar cetonas o aldehídos α,β-insaturados. (p. 1057)



condensación aldólica cruzada: condensación aldólica entre dos cetonas o aldehídos distintos. (p. 1062)

condensación de Claisen Conversión catalizada por base de dos moléculas de éster para obtener un β-cetoéster. (p. 1067)



condensación de Claisen cruzada: condensación de Claisen entre dos ésteres distintos o entre una cetona y un éster. (p. 1071)

condensación de Dieckmann (ciclación de Dieckmann) Condensación de Claisen que forma un anillo (p. 1070)

enamina Una **amina vinílica**, por lo regular generada por medio de la reacción catalizada por un ácido de una amina secundaria con una cetona o un aldehído. (p. 1049)

enol Un alcohol vinílico. Los enoles sencillos por lo regular se tautomerizan a sus formas ceto. (p. 1040)

hidrógeno enolizable (hidrógeno α) Átomo de hidrógeno en un carbono adyacente a un grupo carbonilo. Tal hidrógeno puede perderse o volverse a ganar a través del tautomerismo ceto-enólico, perdiendo su estereoquímica en el proceso. (p. 1045)

ion enolato Anión estabilizado por resonancia formado por la desprotonación del átomo de carbono siguiente a un grupo carbonilo. (p. 1044)



reacción de haloformo Conversión de una metil cetona a un ion carboxilato y un haloformo (CHX_3) por medio de tratamiento con un halógeno y una base. La **reacción de yodoformo** usa yodo para formar un precipitado de yodoformo sólido. (p. 1053)

reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ) Reacción de un ácido carboxílico con Br_2 y PBr_3 para formar un bromuro de α-bromoacilo, con frecuencia hidrolizado a un α-bromoácido. (p. 1057)

reacción de Stork Alquilación o acilación de una cetona o un aldehído usando su derivado enamina como el nucleófilo. La hidrólisis ácida regenera la cetona o el aldehído alquilado o acilado. (p. 1051)

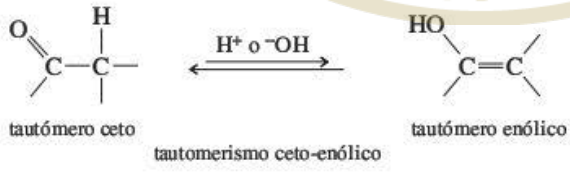
síntesis con el éster acetoacético Alquilación o acilación del éster acetoacético (acetoacetato de etilo), seguida por la hidrólisis y la descarboxilación, para formar derivados de acetona sustituidos. (p. 1079)

síntesis con el éster malónico Alquilación o acilación con el éster malónico (malonato dietílico), seguida por la hidrólisis y la descarboxilación, para formar ácidos acéticos sustituidos. (p. 1076)

sustitución en alfa (α) Reemplazo de un átomo de hidrógeno en el átomo de carbono α por algún otro grupo. (p. 1043)

tautomerismo Isomería que involucra la migración de un protón y el movimiento correspondiente de un enlace doble. Un ejemplo es el **tautomerismo ceto-enólico** de una cetona o un aldehído con su forma enólica. (p. 1045)

tautómeros: isómeros relacionados por un tautomerismo.



Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 22

Éste es un capítulo difícil debido a que las condensaciones toman una amplia variedad de formas. Debe *comprender* las reacciones y sus mecanismos para que pueda generalizar y predecir las reacciones relacionadas. Resuelva suficientes problemas para obtener una idea de las reacciones estándar (aldólica,

de Claisen, de Michael) y se sienta confiado en la resolución de nuevas variaciones de los mecanismos estándar. Asegúrese de sentirse cómodo con las condensaciones que forman nuevos anillos.

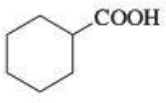
1. Mostrar cómo los enoles y los iones enolato actúan como nucleófilos. Dar mecanismos para los tautomerismos ceto-enólicos catalizados por ácido o catalizados por base.
2. Mostrar cómo se usa de manera sintética la alquilación y la acilación de enaminas y enolatos de litio. Dar mecanismos para estas reacciones.
3. Dar mecanismos para la halogenación en alfa catalizada por ácido o promovida por base de cetonas y la halogenación catalizada por ácido de ácidos (reacción de HVZ). Explicar por qué la halogenación múltiple es común en la catálisis básica, y dar un mecanismo para la reacción del haloformo.
4. Predecir los productos de las reacciones aldólicas y aldólicas cruzadas antes y después de la deshidratación de los productos aldólicos. Dar mecanismos para las reacciones catalizada por ácido y base. (Las aldólicas son reversibles, por lo que asegúrese de poder escribir también estos mecanismos de *manera inversa*.) Mostrar cómo se usan los aldoles para formar compuestos de β-hidroxicarbonílicos y compuestos carbonílicos α,β-insaturados.
5. Predecir los productos de las condensaciones de Claisen y de Claisen cruzadas, y proponer mecanismos. Mostrar cómo una condensación de Claisen construye el esqueleto de carbono de un compuesto objetivo.
6. Mostrar cómo se usan la síntesis con el éster malónico y la síntesis con el éster acetoacético para preparar ácidos acéticos sustituidos y acetonas sustituidas. Dar mecanismos para estas reacciones.
7. Predecir los productos de las adiciones de Michael y mostrar cómo usar estas reacciones en las síntesis. Mostrar el mecanismo general de la anillación de Robinson y usarlo para formar sistemas de anillo de ciclohexenona.

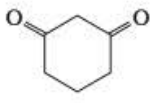
Problemas de estudio

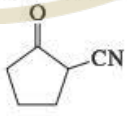
22-60 Defina cada término y dé un ejemplo.

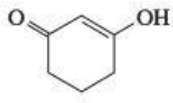
(a) tautomerismo ceto-enólico **(b)** hidrógeno enolizable **(c)** ion enolato
(d) reacción del haloformo **(e)** reacción de HVZ **(f)** enamina
(g) adición conjugada **(h)** sustitución en alfa **(i)** condensación aldólica
(j) condensación aldólica cruzada **(k)** condensación de Claisen **(l)** Condensación de Claisen cruzada
(m) condensación de Dieckmann **(n)** condensación **(o)** síntesis con el éster malónico
(p) síntesis con el éster acetoacético **(q)** adición de Michael **(r)** anillación de Robinson

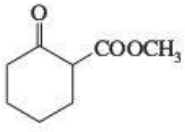
22-61 Para cada molécula mostrada a continuación,
(1) indique los hidrógenos más ácidos.
(2) dibuje las estructuras de resonancia más importantes del anión que resulta de la eliminación del hidrógeno más ácido.

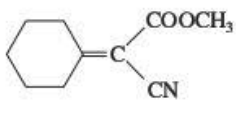
(a) 

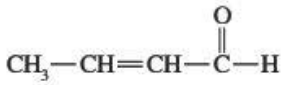
(b) 

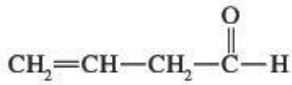
(c) 

(d) 

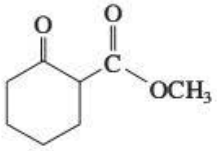
(e) 

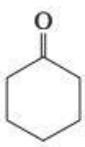
(f) 

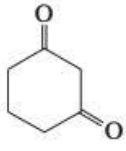
(g) 

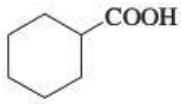
(h) 

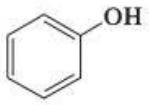
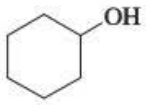
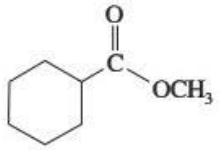
22-62 **(1)** Clasifique los siguientes compuestos en orden creciente de acidez.
(2) Indique cuáles compuestos serían desprotonados más del 99 por ciento por una disolución de etóxido de sodio en etanol.

(a) 

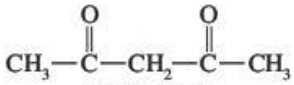
(b) 

(c) 

(d) 

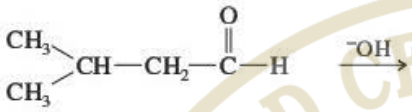
(e)  (f)  (g) 

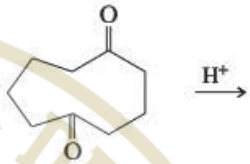
22-63 La pentano-2,4-diona (acetilacetona) existe como una mezcla tautomérica de las formas 8 por ciento ceto y 92 por ciento enólica. Dibuje el tautómero enólico más estable y explique su estabilidad inusual.



acetilacetona

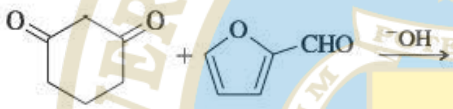
22-64 Prediga los productos de las siguientes condensaciones aldólicas. Muestre los productos antes y después de la deshidratación.

(a) 

(b) 

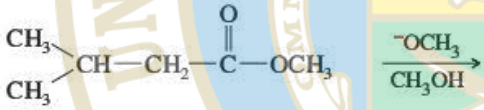
(c) 

(d) 

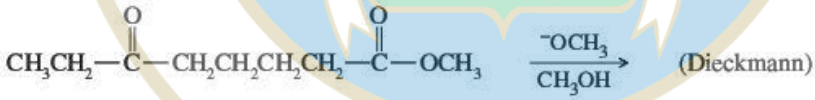
(e) 

(f) 

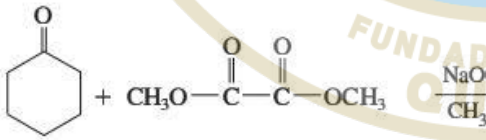
22-65 Prediga los productos de las siguientes condensaciones de Claisen.

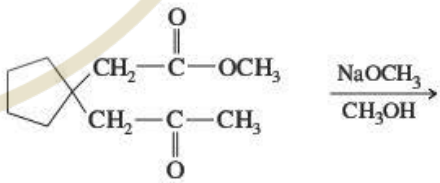
(a) 

(b) 

(c) 

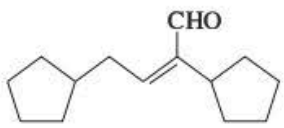
(Dieckmann)

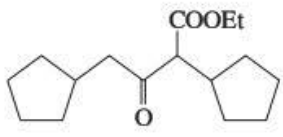
(d) 

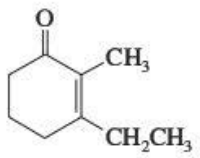
(e) 

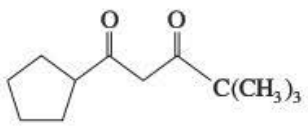
22-66 Proponga mecanismos para las reacciones mostradas en los incisos (a) y (b) del problema 22-64, y los incisos (a) y (b) del problema 22-65.

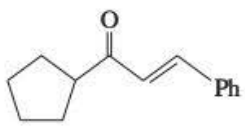
22-67 Muestre cómo usaría una condensación aldólica, de Claisen o de otro tipo para preparar cada compuesto.

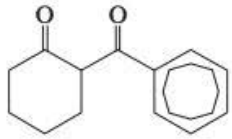
(a) 

(b) 

(c) 

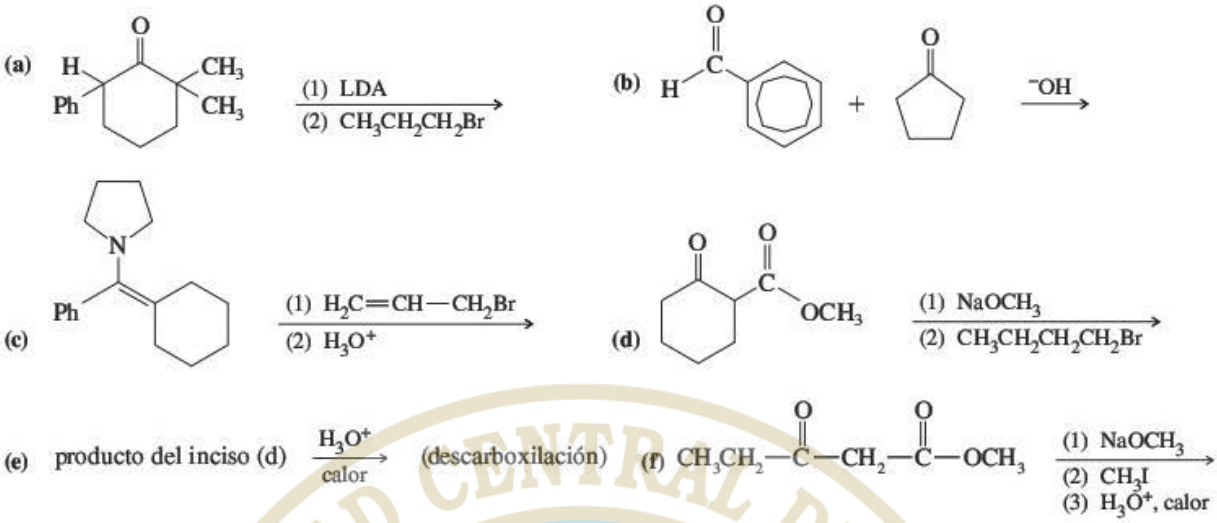
(d) 

(e) 

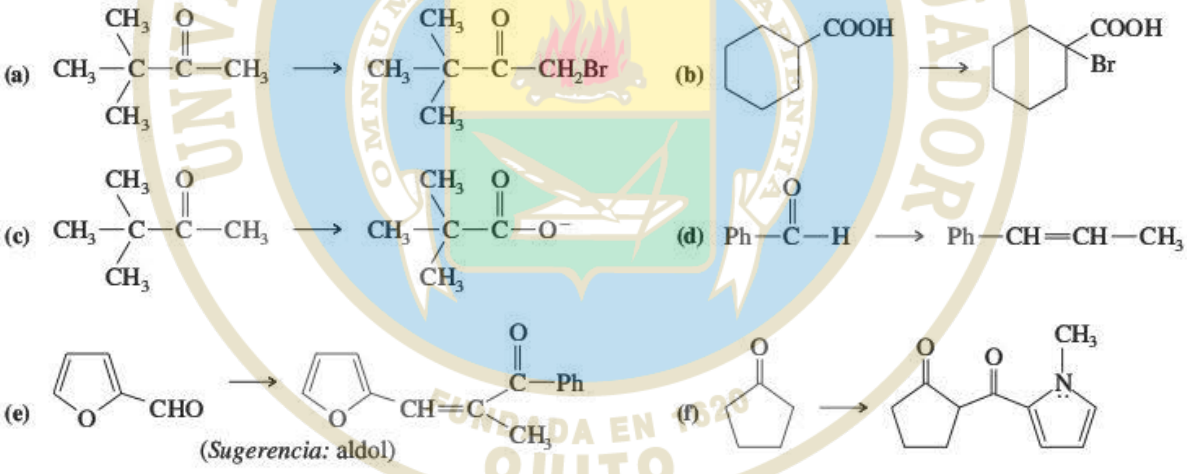
(f) 

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM ANTIORE EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

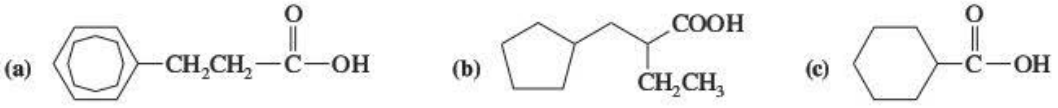
22-68 Prediga los productos de las siguientes reacciones.



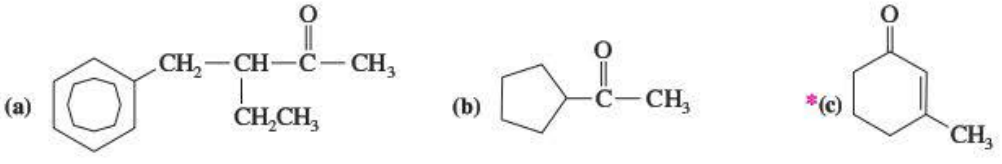
22-69 Muestre cómo lograría las siguientes conversiones con buenos rendimientos. Puede utilizar cualquier reactivo necesario.



22-70 Muestre cómo usaría la síntesis con el éster malónico para preparar los siguientes compuestos.



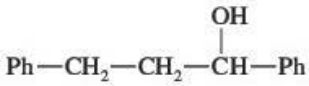
22-71 Muestre cómo usaría la síntesis con el éster acetoacético para preparar los siguientes compuestos.

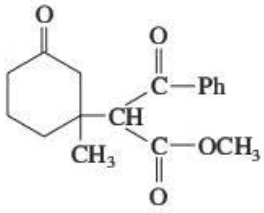


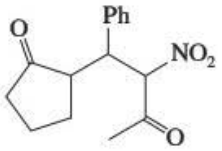
(*Sugerencia:* Considere usar la heptano-2,6-diona como un intermediario).

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1826
QUITO

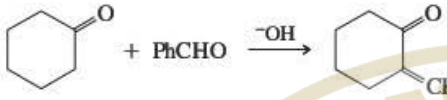
***22-72** Los siguientes compuestos pueden sintetizarse por medio de condensaciones aldólicas, seguidas por reacciones posteriores. (En cada caso, trabaje de manera inversa de la molécula objetivo a un producto aldólico y muestre qué compuestos se necesitan para la condensación).

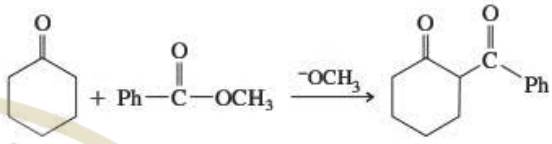
(a) 

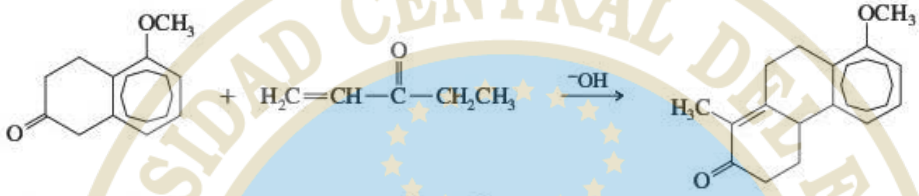
(b) 

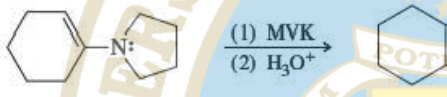
(c) 

22-73 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.

(a) 

(b) 

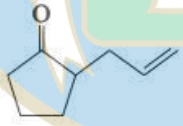
(c) 

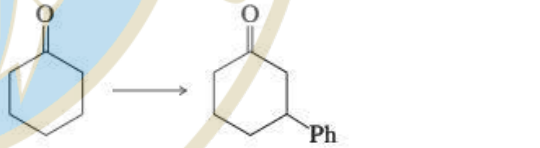
(d) 

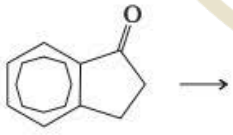
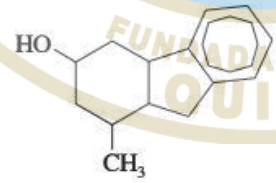
22-74 Escriba ecuaciones que muestren los productos esperados de las siguientes reacciones de alquilación y acilación de enaminas. Después dé los productos finales esperados después de la hidrólisis de las sales de iminio.

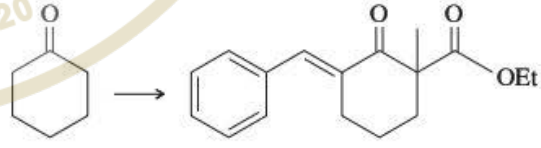
(a) enamina de pirrolidina de la pentan-3-ona + cloruro de alilo
(b) enamina de pirrolidina de la acetofenona + cloruro de butanoilo
(c) enamina de piperidina de la ciclopentanona + yoduro de metilo
(d) enamina de piperidina de la ciclopentanona + metil vinil cetona

***22-75** Muestre cómo lograría las siguientes conversiones multipasos. Puede utilizar cualquier reactivo adicional necesario.

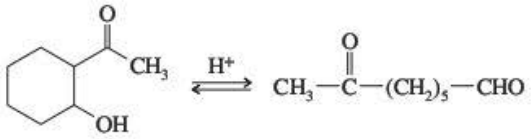
(a) adipato de dimetilo y bromuro de alilo → 

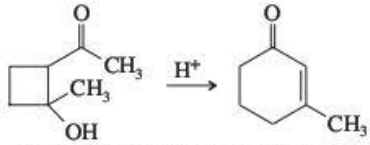
(b) 

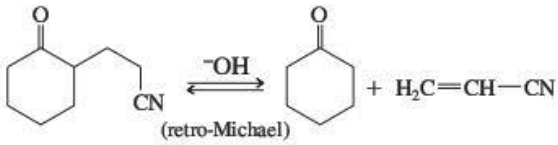
(c)  → 

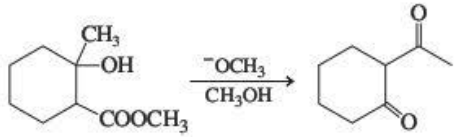
(d) 

***22-76** Muchas de las condensaciones que hemos estudiado son reversibles. Las reacciones inversas con frecuencia dan el prefijo *retro-*, del latín que significa "hacia a atrás". Proponga mecanismos para explicar las siguientes reacciones.

(a) 
(retro-aldólica)

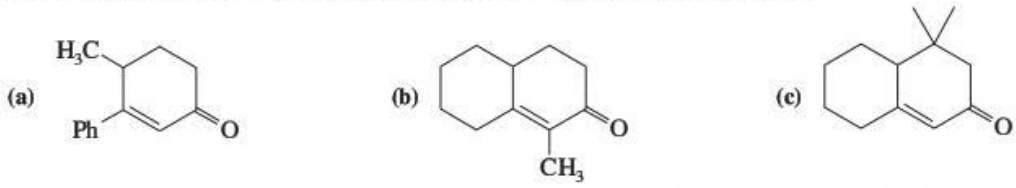
(b) 
(retro-aldólica y condensación posterior)

(c) 
(retro-Michael)

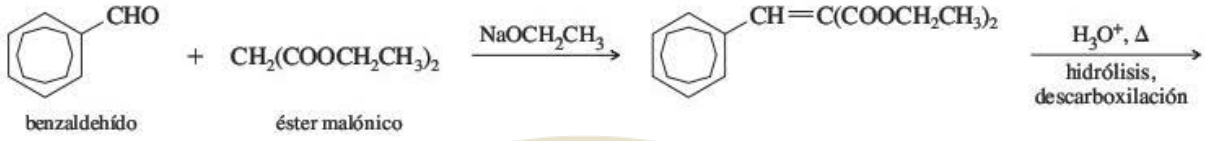
(d) 
(retro-aldólica y de Claisen cruzada)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

22-77 Muestre cómo usaría la anillación de Robinson para sintetizar los siguientes compuestos.

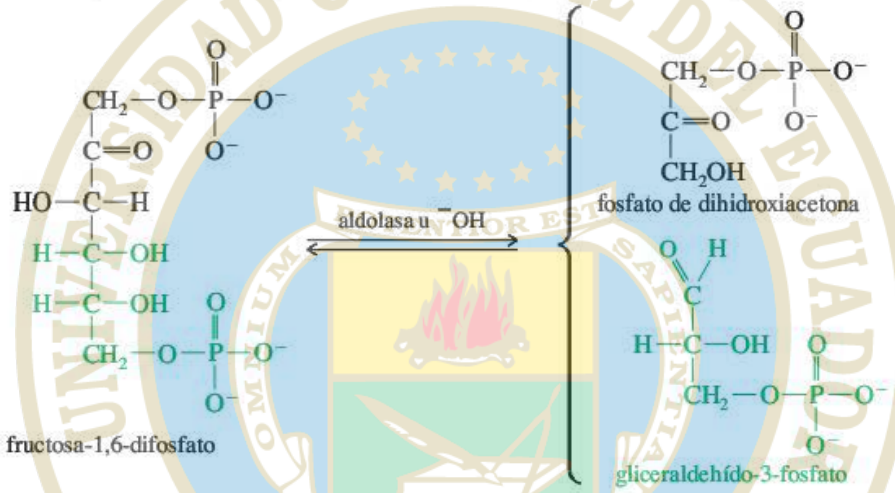


22-78 Proponga un mecanismo para la siguiente reacción. Muestre la estructura del compuesto que resulta de la hidrólisis y la descarboxilación del producto.

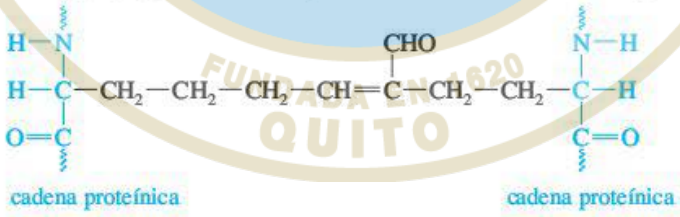


benzaldehído éster malónico

22-79 Una reacción involucrada en el metabolismo de los azúcares es la separación de la fructosa-1,6-difosfato para formar gliceraldehído-3-fosfato y fosfato de dihidroxiacetona. En los sistemas vivos, esta reacción retro-aldólica es catalizada por una enzima llamada aldolasa; sin embargo, también puede ser catalizada por una base moderada. Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por base.

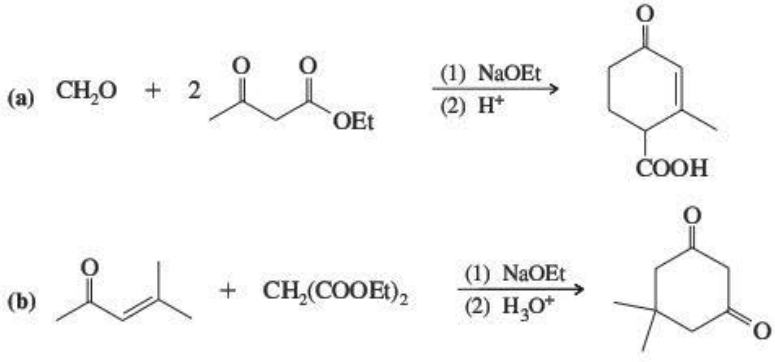


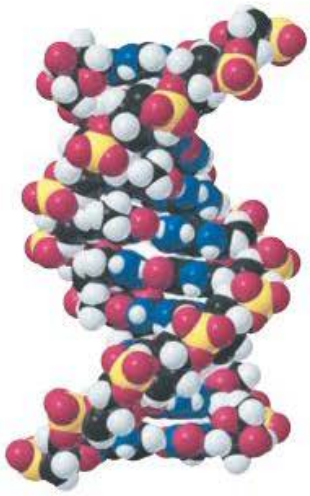
22-80 Los bioquímicos que estudian la estructura del colágeno (una proteína fibrosa en el tejido conectivo) descubrieron enlaces cruzados que contienen aldehídos α,β-insaturados entre las cadenas proteínicas. Muestre las estructuras de las cadenas laterales que reaccionan para formar estos enlaces cruzados, y proponga un mecanismo para su formación en una disolución poco ácida.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SUPERIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

***22-81** Muestre las secuencias de reacción (no los mecanismos detallados) que expliquen estas transformaciones:





CAPÍTULO

23 CARBOHIDRATOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

23-1 Introducción

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos más abundantes en la naturaleza. Casi todas las plantas y animales sintetizan y metabolizan carbohidratos, usándolos para almacenar energía y suministrarla a sus células. Las plantas sintetizan carbohidratos a través de la fotosíntesis, una serie compleja de reacciones que emplean la luz solar como la fuente de energía para convertir dióxido de carbono y agua en glucosa y oxígeno. Muchas moléculas de glucosa pueden entrelazarse entre sí para formar ya sea *almidón* para almacenamiento de energía o *celulosa* como material de soporte de la planta.

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O \xrightarrow{\text{luz}} 6\,O_2 + \underset{\text{glucosa}}{C_6H_{12}O_6} \longrightarrow \text{almidón, celulosa} + H_2O$$

La mayoría de los organismos vivos oxidan la glucosa a dióxido de carbono y agua para proveer la energía necesaria a sus células. Las plantas pueden recuperar las unidades de glucosa del almidón cuando lo necesitan. De hecho, el almidón es la unidad de almacenamiento de la energía solar de las plantas para su uso posterior. Los animales también pueden almacenar energía en forma de glucosa uniendo muchas moléculas entre sí para formar *glucógeno*, otra forma del almidón. La *celulosa* forma las paredes celulares de las plantas y forma su marco estructural. La celulosa es el componente principal de la *madera*, un material duro pero flexible que soporta el gran peso del roble, y permite que el sauce se doble con el viento.

Casi todos los aspectos de la vida humana involucran a los carbohidratos de una forma u otra. Como otros animales, usamos el contenido energético de los carbohidratos en nuestros alimentos para producir y almacenar energía en nuestras células. La ropa está hecha de algodón y lino, dos formas de celulosa. Otras telas se fabrican manipulando celulosa para convertirla en las fibras semisintéticas *rayón* y *acetato de celulosa*. En la forma de madera, usamos la celulosa para construir nuestros hogares y como combustible para calentarlos. Incluso esta página está hecha de fibras de celulosa.

La química de los carbohidratos es una de las áreas más interesantes de la química orgánica. Muchos químicos son empleados por compañías que usan carbohidratos para preparar alimentos, materiales de construcción y otros productos de consumo. Todos los biólogos deben comprender los carbohidratos, los cuales desempeñan funciones esenciales en los reinos vegetal y animal. A primera vista, las estructuras y las reacciones de los carbohidratos pueden parecer complicadas. Sin embargo, aprenderemos en qué consisten y cómo predecir estas estructuras y reacciones, y con esto podremos estudiar los carbohidratos de una manera tan fácil como estudiamos los compuestos orgánicos más sencillos.

23-2 Clasificación de los carbohidratos

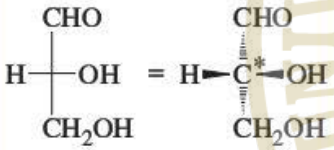
El término **carbohidrato** surgió debido a que la mayoría de los **azúcares** tienen fórmulas moleculares $C_n(H_2O)_m$, lo que sugiere que los átomos de carbono se combinan de alguna manera con el agua. De hecho, la fórmula empírica de los azúcares más sencillos es $C(H_2O)$. Los químicos nombraron a estos compuestos "hidratos de carbono" o "carbohidratos" debido a estas fórmulas moleculares. Nuestra definición moderna de los carbohidratos incluye los polihidroxialdehídos, las polihidroxicetonas y los compuestos que se hidrolizan con facilidad a ellos.

Los **monosacáridos**, o *azúcares sencillos*, son carbohidratos que no pueden hidrolizarse a compuestos más sencillos. La figura 23-1 muestra las proyecciones de Fischer de los monosacáridos *glucosa* y *fructuosa*. La glucosa es un polihidroxialdehído y la fructosa es una polihidroxicetona. A los polihidroxialdehídos se les llaman **aldosas** (*ald-* es por aldehído y *-osa* es el sufijo para un azúcar) y a las polihidroxicetonas se les llaman **cetosas** (*cet-* por cetona y *-osa* por el azúcar).

Hemos usado las proyecciones de Fischer para dibujar las estructuras de la glucosa y la fructosa debido a que las proyecciones de Fischer muestran de manera conveniente la estereoquímica en todos los átomos de carbono asimétricos. La proyección de Fischer fue desarrollada originalmente por Emil Fischer, un químico de carbohidratos que recibió el premio Nobel por su comprobación de la estructura de la glucosa. Fischer desarrolló esta notación abreviada para dibujar y comparar las estructuras de los azúcares de manera rápida y sencilla. Usaremos las proyecciones de Fischer de manera extensiva en nuestro trabajo con los carbohidratos, por lo que quizá desee repasarlas (sección 5-10) y hacer modelos de las estructuras en la figura 23-1 para estudiar la estereoquímica implicada por estas estructuras. En las aldosas, el carbono del aldehído es el más altamente oxidado (y numerado 1 en la nomenclatura de la IUPAC), por lo que siempre está en la parte superior de la proyección de Fischer. En las cetosas, el grupo carbonilo por lo general es el segundo carbono desde la parte superior.

Consejo *para resolver problemas*

La proyección de Fischer representa cada átomo de carbono asimétrico por medio de una cruz, con los enlaces horizontales proyectándose como hacia el espectador y los enlaces verticales proyectándose alejándose de él. La cadena de carbonos está ordenada a lo largo de los enlaces verticales, con el extremo más oxidado (o carbono #1 en la nomenclatura de la IUPAC) en la parte superior.



Para más de un átomo de carbono asimétrico, la proyección de Fischer representa una conformación totalmente eclipsada. Ésta no es la conformación más estable, pero por lo general es la conformación más simétrica, la cual es la más útil para la comparación de la estereoquímica.

PROBLEMA 23-1

Dibuje las imágenes especulares de la glucosa y la fructosa. ¿Son quirales la glucosa y la fructosa?, ¿espera que sean ópticamente activas?

Un **disacárido** es un azúcar que puede hidrolizarse a dos monosacáridos. Por ejemplo, la sacarosa ("azúcar de mesa") es un disacárido que puede hidrolizarse a una molécula de glucosa y una molécula de fructosa.

$$\text{1 sacarosa} \xrightarrow[\text{calor}]{H_3O^+} \text{1 glucosa} + \text{1 fructosa}$$

Los monosacáridos y los disacáridos son altamente solubles en agua y la mayoría tienen la característica del sabor dulce asociado con los azúcares.

Los **polisacáridos** son carbohidratos que pueden hidrolizarse a muchas unidades de monosacárido. Los polisacáridos son polímeros (*biopolímeros*) de carbohidratos que se encuentran en la naturaleza. Incluyen al almidón y a la celulosa, ambos biopolímeros de glucosa. El **almidón** es un polisacárido cuyas unidades de carbohidrato se adicionan de manera sencilla para almacenar energía o se remueven para proporcionar energía a las células. El polisacárido

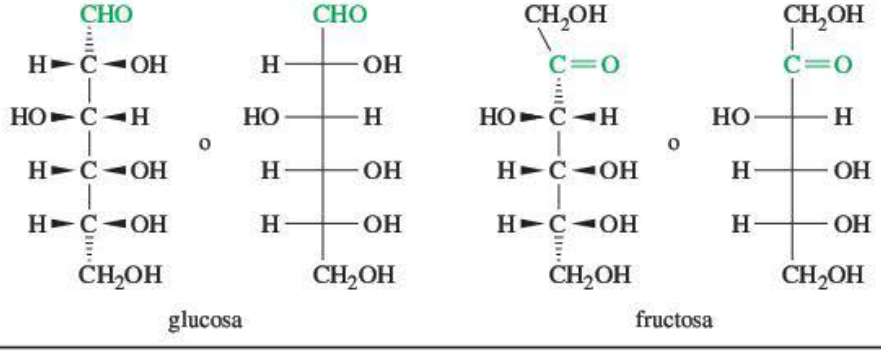


FIGURA 23-1
Proyección de Fischer de los azúcares. La glucosa y la fructosa son monosacáridos. La glucosa es una aldosa (un azúcar con un grupo aldehído) y la fructosa es una cetosa (un azúcar con un grupo cetona). Las estructuras de los carbohidratos por lo común se dibujan usando proyecciones de Fischer.

celulosa es un componente estructural principal de las plantas. La hidrólisis del almidón o de la celulosa forma varias moléculas de glucosa.

$$\text{almidón} \xrightarrow[\text{calor}]{H_3O^+} \text{más de 1000 moléculas de glucosa}$$

$$\text{celulosa} \xrightarrow[\text{calor}]{H_3O^+} \text{más de 1000 moléculas de glucosa}$$

Para comprender la química de estos carbohidratos más complejos, primero debemos aprender los principios de la estructura y las reacciones de los carbohidratos, usando los monosacáridos más sencillos como ejemplos. Después aplicaremos estos principios a disacáridos y polisacáridos más complejos. La química de los carbohidratos aplica la química de los alcoholes, aldehídos y cetonas a estos compuestos polifuncionales. En general, la química de las biomoléculas puede predecirse aplicando la química de las moléculas orgánicas sencillas con grupos funcionales similares.

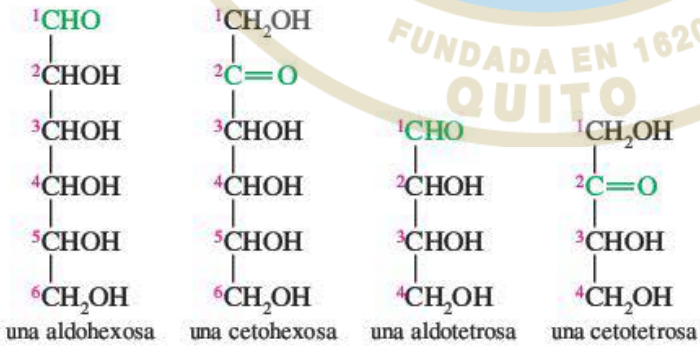
23-3 Monosacáridos

23-3A Clasificación de los monosacáridos

La mayoría de los azúcares tienen sus nombres comunes específicos, como glucosa, fructosa, galactosa y manosa. Estos nombres no son sistemáticos, aunque son maneras sencillas de recordar las estructuras comunes. Simplificamos el estudio de los monosacáridos agrupando entre sí las estructuras similares. Son tres los criterios que guían la clasificación de los monosacáridos:

1. Si el azúcar contiene un grupo cetona o uno aldehído.
2. El número de átomos de carbono en la cadena de carbonos.
3. La configuración estereoquímica del átomo de carbono asimétrico más alejado del grupo carbonilo.

Como hemos visto, a los azúcares con grupos aldehído se les llaman **aldosas** y a aquellos con grupos cetona se les llaman **cetosas**. El número de átomos de carbono en el azúcar por lo general va de tres a siete, designados por los términos *triosa* (tres carbonos), *tetrosa* (cuatro carbonos), *pentosa* (cinco carbonos), *hexosa* (seis carbonos), y *heptosa* (siete carbonos). Los términos que describen los azúcares con frecuencia reflejan estos primeros dos criterios. Por ejemplo, la glucosa tiene un aldehído y contiene seis átomos de carbono, por lo que es una aldohexosa. La fructosa también contiene seis átomos de carbono, pero es una cetona, por lo que se le llama cetohexosa. La mayoría de las cetosas tienen la cetona en el C2, el segundo átomo de carbono de la cadena. La mayoría de los azúcares comunes que se encuentran en la naturaleza son aldohexosas y aldopentosas.



PROBLEMA 23-2

(a) ¿Cuántos átomos de carbono asimétricos hay en una aldotetrosa? Dibuje todos los estereoisómeros de la aldotetrosa.

(b) ¿Cuántos carbonos asimétricos hay en una cetotetrosa? Dibuje todos los estereoisómeros de la cetotetrosa.

(c) ¿Cuántos carbonos asimétricos y estereoisómeros hay para una aldohexosa?, ¿para una cetohexosa?

PROBLEMA 23-3

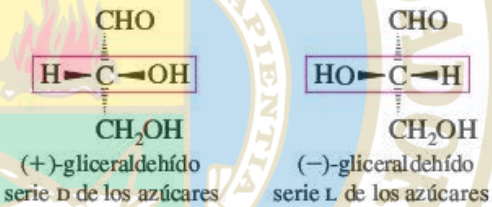
(a) Solamente hay una cetotriosa, llamada *dihidroxiacetona*. Dibuje su estructura.
(b) Solamente hay una aldotriosa, llamada *gliceraldehído*. Dibuje los dos enantiómeros del gliceraldehído.

23-3B Configuraciones D y L de los azúcares

Alrededor de 1880-1900, los químicos de los carbohidratos hicieron grandes avances en la determinación de las estructuras de los azúcares naturales y sintéticos. Encontraron maneras de construir azúcares más grandes a partir de más pequeños, adicionando un átomo de carbono para convertir una tetrosa en una pentosa y una pentosa en una hexosa. También se desarrolló la conversión opuesta, eliminando un átomo de carbono a la vez (llamada *degradación*). Una degradación podría convertir una hexosa en una pentosa, una pentosa en una tetrosa y una tetrosa en una triosa. Sólo hay una aldotriosa, el gliceraldehído.

Estos químicos observaron que podían comenzar con cualquiera de los azúcares de origen natural y la degradación a gliceraldehído siempre producía el enantiómero dextrorrotatorio (+) del gliceraldehído. Por otro lado, algunos azúcares sintéticos se degradan al enantiómero levorrotatorio (−) del gliceraldehído. Los químicos de los carbohidratos comenzaron usando la *convención de Fischer-Rosanoff*, la cual usa una D para designar los azúcares que se degradan al (+)-gliceraldehído y una L para los que se degradan al (−)-gliceraldehído. Aunque estos químicos no conocían las configuraciones absolutas de ninguno de estos azúcares, las configuraciones relativas D y L fueron útiles para distinguir los azúcares D de origen natural de sus enantiómeros L no naturales.

En la actualidad se conocen las configuraciones absolutas del (+) y (−) gliceraldehído. Estas estructuras sirven como los estándares de configuración para todos los monosacáridos.



La figura 23-2 muestra que la degradación (revisada en la sección 23-14) elimina el átomo de carbono del aldehído y es el *carbono asimétrico en la parte inferior* en la proyección de Fischer (el carbono asimétrico más alejado eliminado del grupo carbonilo) que determina la identidad del enantiómero del gliceraldehído formado por las degradaciones sucesivas.

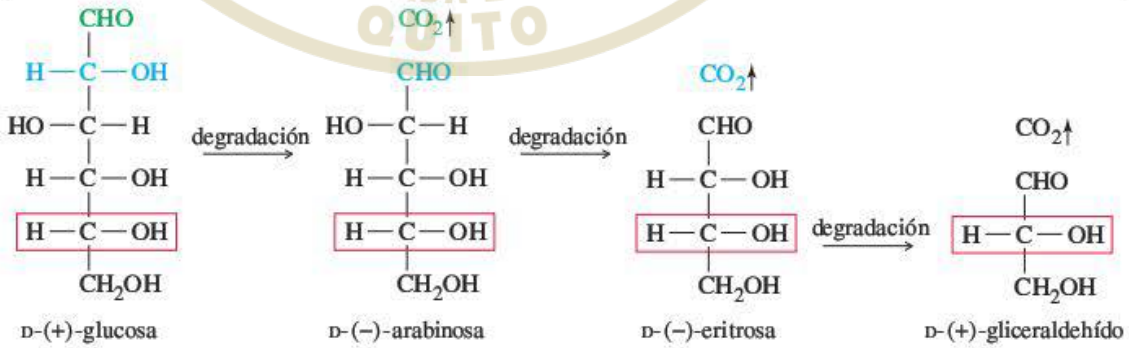
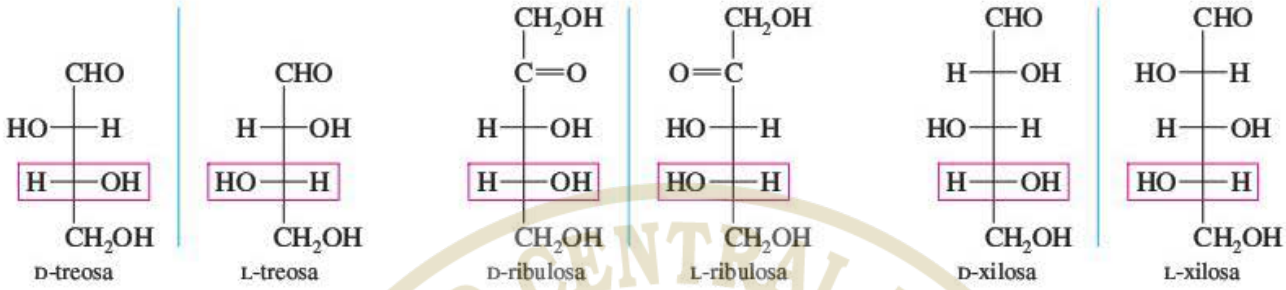


FIGURA 23-2
Degradación al gliceraldehído. La degradación de una aldosa elimina el átomo de carbono del aldehído para formar un azúcar más pequeño. Los azúcares de la serie D forman el (+)-gliceraldehído en la degradación a la triosa. Por tanto, el grupo OH del átomo de carbono asimétrico en la parte inferior de los azúcares D debe estar a la derecha en la proyección de Fischer.

Ahora sabemos que el enantiómero (+) del gliceraldehído tiene su grupo OH a la derecha en la proyección de Fischer, como se muestra en la figura 23-2. Por tanto, los azúcares de la **serie** D tienen el grupo OH del carbono asimétrico en la parte inferior a la derecha en la proyección de Fischer. Los azúcares de la **serie** L tienen el grupo OH del carbono asimétrico en la parte inferior a la izquierda. En los siguientes ejemplos, observe que la configuración D o L está determinada por el carbono asimétrico en la parte inferior, y que el enantiómero de un azúcar D siempre es un azúcar L.



Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los azúcares de origen natural tienen la configuración D y la mayoría de los miembros de la familia D de las aldosas (hasta de seis átomos de carbono) se encuentran en la naturaleza. La figura 23-3 muestra la familia D de las aldosas. Observe que la configuración D o L no nos indica de qué manera un azúcar rota el plano de la luz polarizada. Esto debe determinarse por medio de un experimento. Algunos azúcares D tienen rotaciones (+) y otros tienen rotaciones (−).

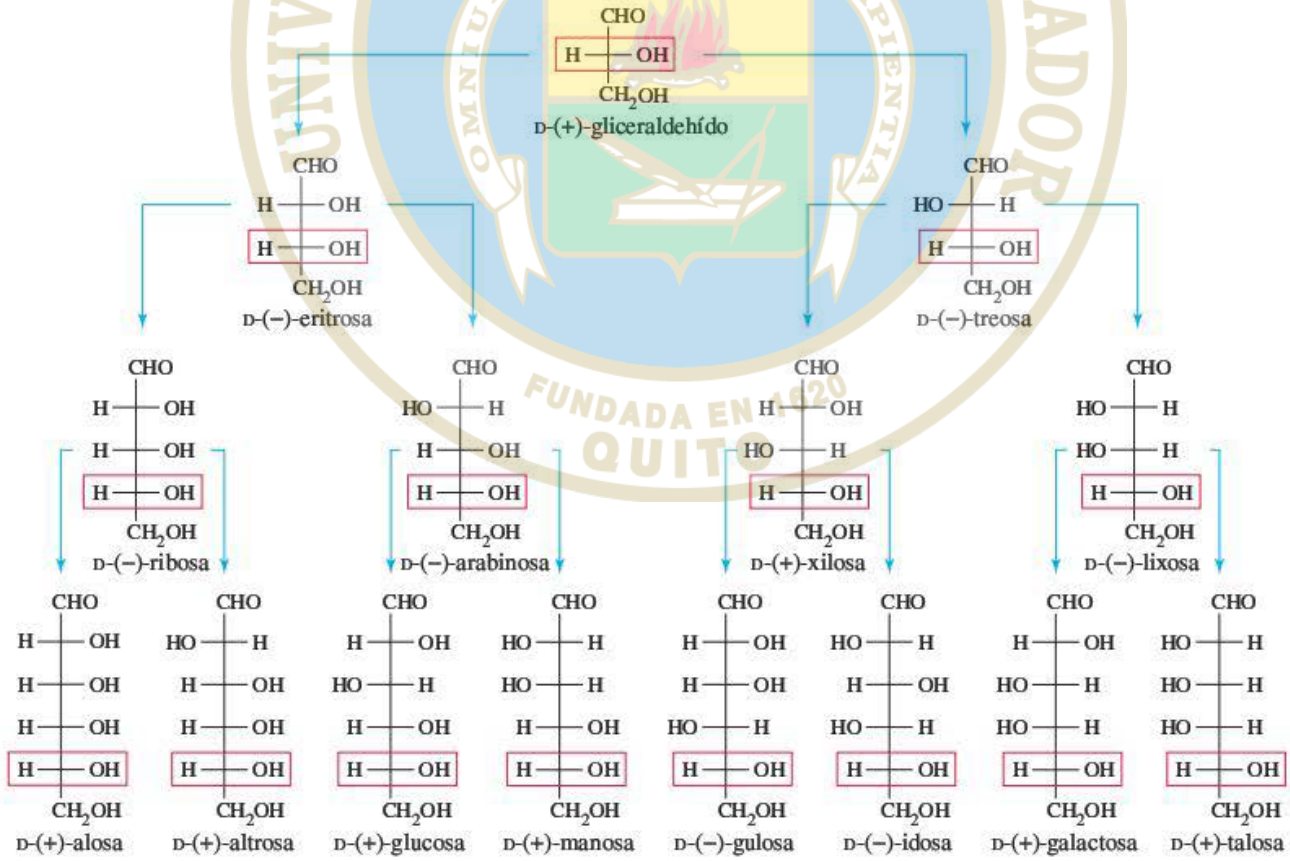


FIGURA 23-3
Familia D de las aldosas. Todos estos azúcares se encuentran en la naturaleza a excepción de la treosa, la lixosa, la alosa y la gulosa.

En el papel, el árbol genealógico de las D aldosas (figura 23-3) puede generarse comenzando con el D-(+)-gliceraldehído y adicionando otro carbono en la parte superior para generar dos aldotetrosas: *eritrosa* con el grupo OH del nuevo carbono asimétrico a la derecha, y *treosa* con el nuevo grupo OH a la izquierda. La adición de otro carbono a estas aldotetrosas forma cuatro aldopentosas y la adición de un sexto carbono forma ocho aldohexosas. En la sección 23-15, describimos la síntesis de Kiliani-Fischer, la cual en realidad adiciona un átomo de carbono y genera los pares de azúcares alargados tal como los hemos dibujado en su árbol genealógico.

En el tiempo que se introdujeron el sistema D y L de las configuraciones relativas, los químicos no podían determinar las configuraciones absolutas de los compuestos quirales. Decidieron dibujar la serie D con el grupo OH del gliceraldehído a la derecha, y la serie L con él a la izquierda. Esta suposición comprobó ser correcta más adelante, por lo que no fue necesario revisar todas las estructuras antiguas.

Consejo *para resolver problemas*

La mayoría de los azúcares de origen natural son de la serie D, con el grupo OH del carbono asimétrico en la parte inferior a la derecha en la proyección de Fischer.

PROBLEMA 23-4

Dibuje y nombre los enantiómeros de los azúcares mostrados en la figura 23-2. Dé la configuración relativa (D o L) y el signo de la rotación en cada caso.

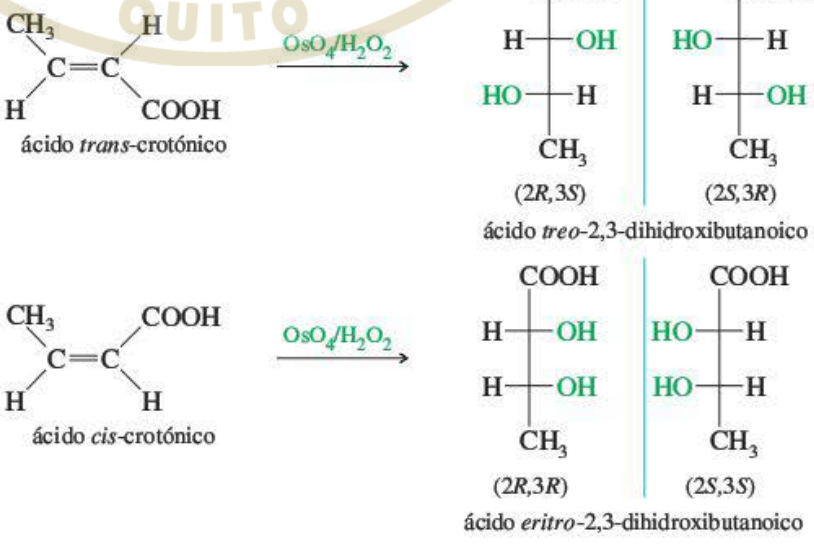
PROBLEMA 23-5

¿Cuál configuración (*R* o *S*) tiene el carbono asimétrico en la parte inferior para la serie D de los azúcares? ¿Cuál configuración para la serie L?

23-4 Diasterómeros eritro y treo

La *eritrosa* es la aldotetrosa con los grupos OH de sus dos carbonos asimétricos situados en el mismo lado de la proyección de Fischer, y la *treosa* es el diasterómero con los grupos OH en lados opuestos de la proyección de Fischer. Estos nombres han evolucionado a una notación abreviada de la nomenclatura de los diasterómeros con dos átomos de carbono asimétricos adyacentes. A un diasterómero se le llama **eritro** si su proyección de Fischer muestra grupos similares en el mismo lado de la molécula. Se le llama **treo** si los grupos similares están en lados opuestos de la proyección de Fischer.

Por ejemplo, la hidroxilación sin del ácido *trans*-crotónico forma dos enantiómeros del diasterómero treo del ácido 2,3-dihidroxibutanoico. La misma reacción con el ácido *cis*-crotónico forma el diasterómero eritro del producto.



ácido *trans*-crotónico

ácido *treo*-2,3-dihidroxibutanoico

ácido *cis*-crotónico

ácido *eritro*-2,3-dihidroxibutanoico

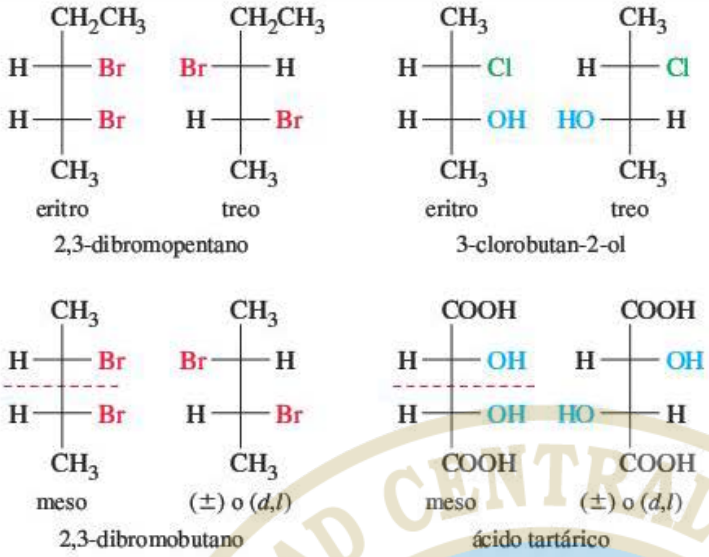


FIGURA 23-4
Nomenclatura *eritro* y *treo*. Los términos *eritro* y *treo* se usan con las moléculas disimétricas cuyos extremos son distintos. El diasterómero eritro es el que tiene grupos similares en el mismo lado de la proyección de Fischer, y el diasterómero treo tiene grupos similares en lados opuestos de la proyección de Fischer. Se prefieren los términos *meso* y (±) [o (*d,l*)] con las moléculas simétricas.

Los términos *eritro* y *treo* sólo se usan con moléculas que no tienen extremos simétricos. En las moléculas simétricas como el 2,3-dibromobutano y el ácido tartárico, se prefieren los términos *meso* y (*d,l*) debido a que estos términos indican el diasterómero y dicen si tiene o no un enantiómero. La figura 23-4 muestra el uso apropiado de los términos *eritro* y *treo* para las moléculas disimétricas, al igual que los términos *meso* y (*d,l*) para las moléculas simétricas.

PROBLEMA 23-6

Dibuje las proyecciones de Fischer para los enantiómeros delf *treo*-hexano-1,2,3-triol.

$$HOCH_2—CH(OH)—CH(OH)—CH_2CH_2CH_3$$

PROBLEMA 23-7

El broncodilatador *efedrina* es el *eritro*-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol. El descongestionante *pseudoefedrina* es el *treo*-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol.

(a) Dibuje los cuatro estereoisómeros del 2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol, como proyecciones de Fischer o como representaciones tridimensionales (líneas punteadas y cuñas).

(b) Marque la efedrina y la pseudoefedrina. ¿Cuál es la relación entre ellas?

(c) Marque los isómeros D y L de la efedrina y la pseudoefedrina usando la convención de Fischer-Rosanoff.

(d) La efedrina y la pseudoefedrina se usan por lo general como mezclas racémicas. La efedrina también está disponible como el isómero levorrotatorio puro (−) (Biophedrine®), y la pseudoefedrina también está disponible como isómero más activo (+) (Sudafed®). ¿Puede marcar el isómeros (−) de la efedrina y el isómero (+) de la pseudoefedrina?

23-5 Epímeros

Muchos de los azúcares comunes están relacionados de manera estrecha, sólo difieren por la estereoquímica en un solo átomo de carbono. Por ejemplo, la glucosa y la manosa sólo difieren en el C2, el primer átomo de carbono asimétrico. A los azúcares que sólo difieren en la estereoquímica de un solo carbono se les llaman **epímeros**, y por lo general se indica el átomo de carbono donde difieren. Si no se especifica el número de un átomo de carbono, se asume que es el C2. Por tanto, la glucosa y la manosa son "epímeros C2" o simplemente "epímeros". El epímero C4 de la glucosa es la galactosa y el epímero C2 de la eritrosa es la treosa. En la figura 23-5 se muestran estas relaciones.

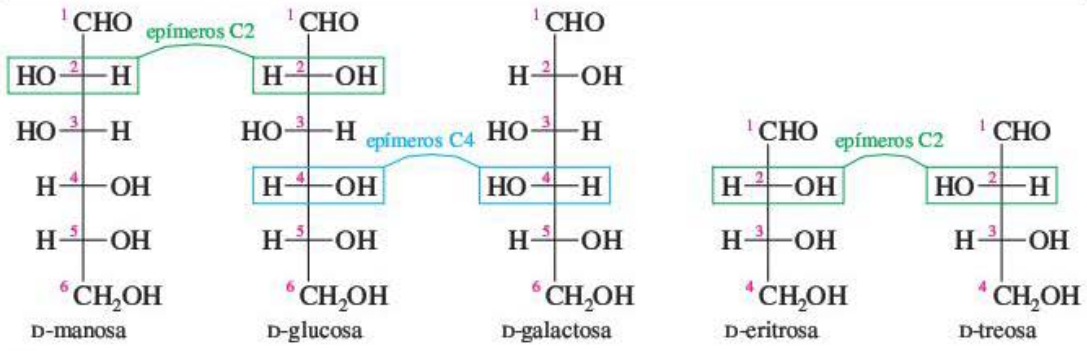


FIGURA 23-5
Los epímeros son azúcares que sólo difieren en la estereoquímica de un solo átomo de carbono. Si no se especifica el número del átomo de carbono, se asume que es el C2.

PROBLEMA 23-8

(a) Dibuje la D-alosa, el epímero C3 de la glucosa.
(b) Dibuje la D-talosa, el epímero C2 de la D-galactosa.
(c) Dibuje la D-idosa, el epímero C3 de la D-talosa. Ahora compare sus respuestas con la figura 23-3.
(d) Dibuje el "epímero" C4 de la D-xilosa. Observe que este "epímero" es en realidad un azúcar de la serie L y ya hemos visto su enantiómero. Dé el nombre correcto para esta azúcar de la serie L.

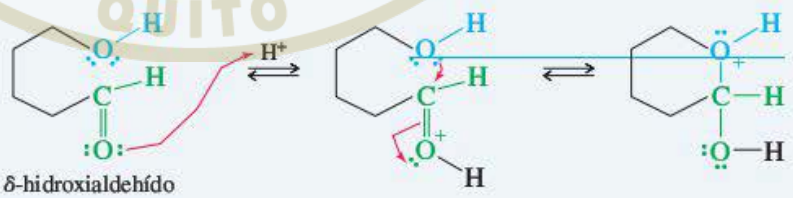
23-6 Estructuras cíclicas de los monosacáridos

Hemiacetales cíclicos En el capítulo 18 vimos que un aldehído reacciona con una molécula de un alcohol para formar un hemiacetal y con una segunda molécula de alcohol para formar un acetal. El hemiacetal no es tan estable como el acetal, y la mayoría de los hemiacetales se descomponen de manera espontánea al aldehído y al alcohol. Por tanto, los hemiacetales rara vez son aislados.

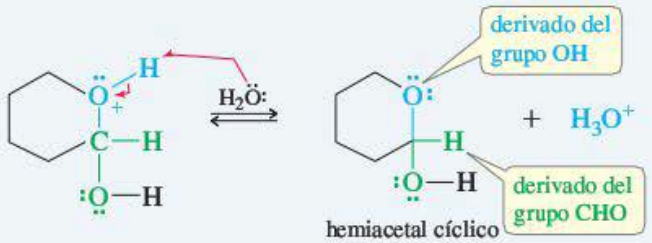
Si el grupo aldehído y el grupo hidroxilo son parte de la misma molécula, resulta un hemiacetal cíclico. Los hemiacetales cíclicos son muy estables si resultan en anillos de cinco o seis miembros. De hecho, los hemiacetales cíclicos con cinco y seis miembros con frecuencia son más estables que sus formas de cadena abierta.

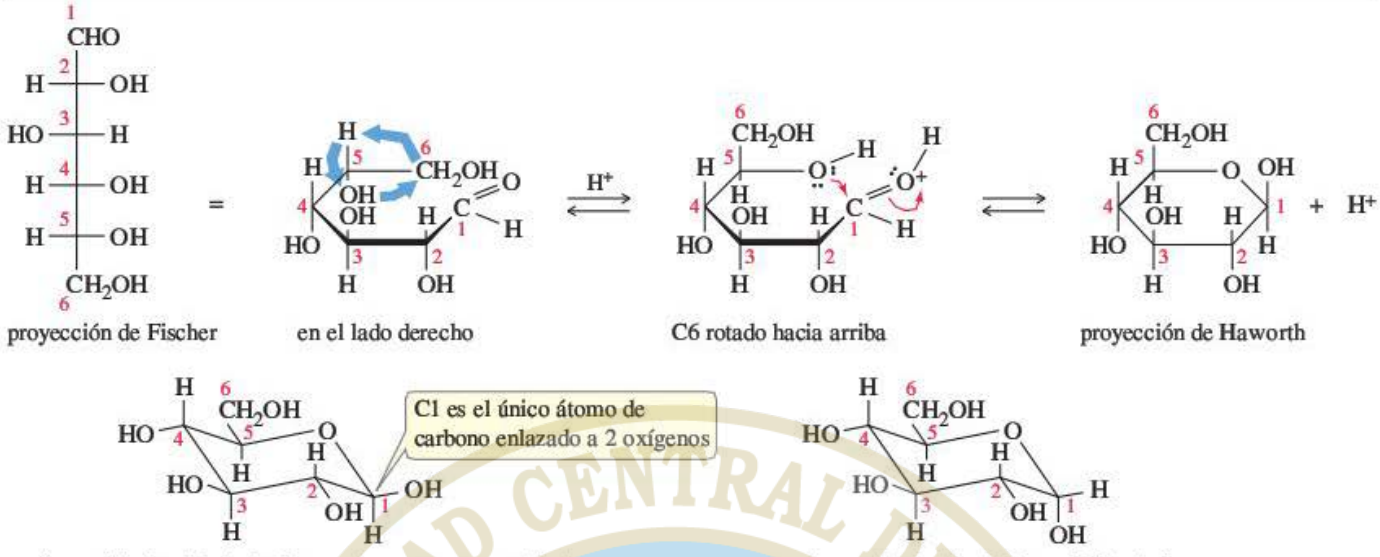
MECANISMO 23-1 Formación de un hemiacetal cíclico

Paso 1: protonación del grupo carbonilo. *Paso 2:* el grupo OH se adiciona como un nucleófilo.



Paso 3: la desprotonación forma un hemiacetal cíclico.





■ **FIGURA 23-6**
La glucosa existe casi por completo como su forma de hemiacetal cíclico.

Forma de hemiacetal cíclico de la glucosa Las aldosas contienen un grupo aldehído y varios grupos hidroxilo. La forma sólida cristalina de una aldosa por lo general es un hemiacetal cíclico. En una disolución, la aldosa existe como una mezcla en equilibrio del hemiacetal cíclico y la forma de cadena abierta. Para la mayoría de los azúcares, el equilibrio favorece al hemiacetal cíclico.

Las aldohexosas como la glucosa pueden formar hemiacetales cíclicos que contienen anillos de cinco o seis miembros. Para la mayoría de las aldohexosas comunes, el equilibrio favorece los anillos de seis miembros con un enlace hemiacetal ante el carbono del aldehído y el grupo hidroxilo en el C5. La figura 23-6 muestra la formación del hemiacetal cíclico de la glucosa. Observe que el hemiacetal tiene un nuevo átomo de carbono asimétrico en C1. La figura 23-6 muestra el grupo hidroxilo en C1 dirigido hacia arriba, pero otro estereoisómero posible tendría este grupo hidroxilo dirigido hacia abajo. En la sección 23-7 explicamos con más detalle la estereoquímica en el C1.

La estructura cíclica con frecuencia se dibuja de manera inicial en la **proyección de Haworth**, la cual representa el anillo como si fuera plano (por supuesto, no lo es). La proyección de Haworth se usa mucho en los textos de biología, pero la mayoría de los químicos prefieren usar la conformación de silla más realista. La figura 23-6 muestra la forma cíclica de la glucosa como una proyección de Haworth y como una conformación de silla.

Dibujo de los monosacáridos cíclicos Las estructuras de los hemiacetales cíclicos pueden parecer complicadas a primera vista, pero pueden dibujarse y reconocerse siguiendo el proceso ilustrado en la figura 23-6.

1. Coloque mentalmente la proyección de Fischer sobre su lado derecho. Los grupos que estarían del lado derecho en la proyección de Fischer están abajo en la estructura cíclica y los grupos que estarían a la izquierda están arriba.
2. El C5 y el C6 se enrollan hacia atrás alejándose de usted. El enlace C4—C5 debe rotarse para que el grupo hidroxilo en el C5 pueda formar una parte del anillo. Para un azúcar de la serie D, esta rotación coloca el —CH_2OH terminal (C6 en la glucosa) hacia arriba.
3. Cierre el anillo y dibuje el resultado. Siempre dibuje la proyección de Haworth o la conformación de silla con el oxígeno en la esquina superior derecha de atrás, con el C1 hasta la derecha. El C1 se identifica con facilidad debido a que es el carbono del hemiacetal, el único carbono enlazado a dos oxígenos. El grupo hidroxilo en el C1 puede estar arriba o abajo, como se explica en la sección 23-7.

La conformación de silla puede dibujarse reconociendo las diferencias entre el azúcar en cuestión y la glucosa. El siguiente procedimiento es útil para dibujar las D-aldohexosas.

1. Dibuje la conformación de silla, como se muestra en la figura 23-6. En carbono del hemiacetal (C1) es el reposapiés.
2. La glucosa tiene sus sustituyentes en lados alternados del anillo. Al dibujar la conformación de silla, sólo ponga todos los sustituyentes del anillo en posiciones ecuatoriales.
3. Dibuje o reconozca otros azúcares comunes, observe cómo difieren de la glucosa y realice los cambios apropiados.

Consejo *para resolver problemas*

Aprenda a dibujar la glucosa, tanto en la proyección de Fischer como en la conformación de silla (todos los sustituyentes ecuatoriales). Dibuje otros piranósidos observando las diferencias de la glucosa y cambiando la estructura de ésta como sea necesario.

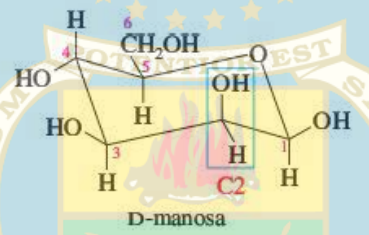
Recuerde los epímeros de la glucosa (C2: manosa; C3: alosa y C4: galactosa). Para reconocer otros azúcares, busque los sustituyentes axiales donde difieran de la glucosa.

PROBLEMA RESUELTO 23-1

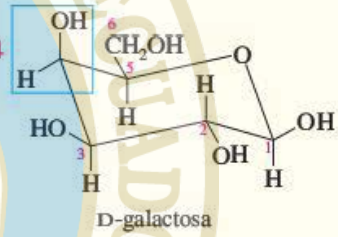
Dibuje las formas de hemiacetal cíclico de la D-manosa y la D-galactosa como conformaciones de silla y como proyecciones de Haworth. La manosa es el epímero C2 de la glucosa y la galactosa es el epímero C4 de la glucosa.

SOLUCIÓN

Las conformaciones de silla son más fáciles de dibujar, por lo que comenzaremos con ellas primero. Dibuje los anillos exactamente como hicimos con la glucosa en la figura 23-6. Numere los átomos de carbono, comenzando con el carbono del hemiacetal. La manosa es el epímero C2 de la glucosa, por lo que el sustituyente en el C2 es axial, mientras que todos los demás son ecuatoriales como en la glucosa. La galactosa es el epímero C4 de la glucosa, por lo que su sustituyente en el C4 es axial.



D-manosa



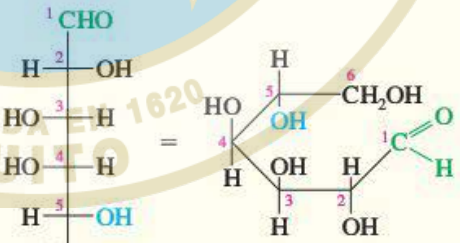
D-galactosa

Consejo *para resolver problemas*

Los grupos a la derecha en la proyección de Fischer están abajo en la estructura cíclica usual y los grupos que estarían a la izquierda en la proyección de Fischer están arriba.

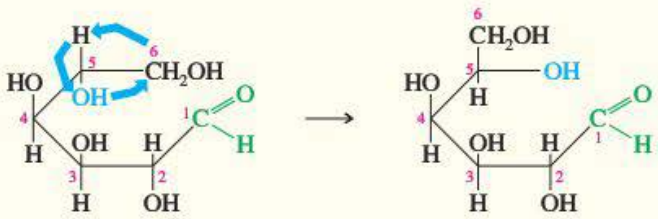
La manera más sencilla de dibujar las estructuras de Haworth para estos dos azúcares es dibujar sus conformaciones de silla y después dibujar los anillos planos con los mismos sustituyentes en las posiciones de arriba y abajo. Sin embargo, por práctica se coloca abajo la proyección de Fischer para la galactosa. Debe seguir junto con sus modelos moleculares.

1. Coloque abajo la proyección de Fischer: derecha → abajo e izquierda → arriba.

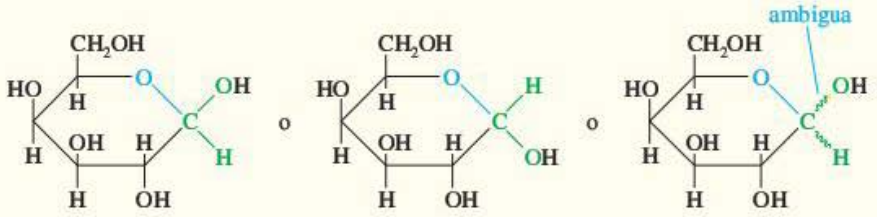


D-galactosa

2. Gire el enlace C4—C5 para colocar el C5 —OH en posición. (Para un azúcar D, el —CH_2OH va arriba).



3. Cierre el anillo y dibuje el hemiacetal final. El grupo hidroxilo en el C1 puede estar arriba o abajo, como se explica en la sección 23-7. En ocasiones esta estereoquímica ambigua se simboliza por medio de una línea ondulada.



PROBLEMA 23-9

Dibuje la proyección de Haworth para la estructura cíclica de la D-manosa colocando abajo la proyección de Fischer.

PROBLEMA 23-10

La alosa es el epímero C3 de la glucosa. Dibuje la forma de hemiacetal cíclico de la D-alosa, primero en la conformación de silla y después en la proyección de Haworth.

Forma de hemiacetal cíclico de cinco miembros de la fructosa No todos los azúcares existen como anillos de seis miembros en sus formas de hemiacetal. Muchas aldopentosas y cetohexosas forman anillos de cinco miembros. En la figura 23-7 se muestra el anillo de hemiacetal de cinco miembros de la fructosa*. Los anillos de cinco miembros no están tan doblados como los de seis miembros, por lo que se representan como proyecciones de Haworth planas. El anillo de cinco miembros por lo general se dibuja con el oxígeno del anillo en la parte posterior y el carbono del hemiacetal (el enlazado a dos oxígenos) a la derecha. El $-CH_2OH$ en la parte posterior izquierda (C6) está en la posición de arriba para las cetohexosas de la serie D.

Nomenclatura de las piranosas y furanosas Las estructuras cíclicas de los monosacáridos se nombran de acuerdo con sus anillos de cinco o seis miembros. A un hemiacetal cíclico de seis miembros se le llama **piranosa**, derivado del nombre del éter cíclico con seis miembros *pirano*. A un hemiacetal cíclico de cinco miembros se le llama **furanosa**, derivado del nombre del éter cíclico con cinco miembros *furano*. Por ejemplo, al anillo de seis miembros de la glucosa se le llama *glucopiranosa* y al anillo de cinco miembros de la fructosa se le llama *fructofuranosa*. El anillo se sigue numerando como en el azúcar.

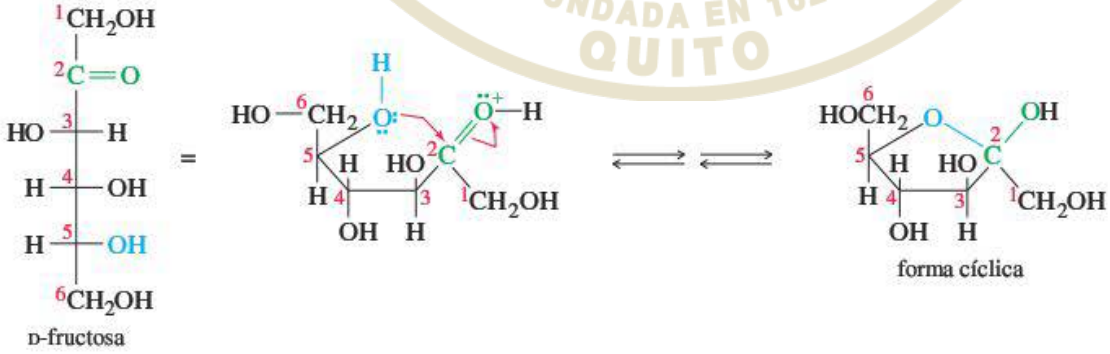
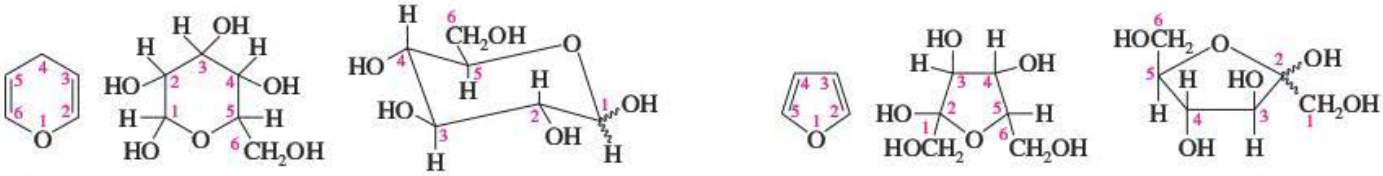


FIGURA 23-7
La fructosa forma un hemiacetal cíclico de cinco miembros.* Los anillos de cinco miembros por lo general se representan como estructuras de Haworth planas.

*Aunque la IUPAC ha eliminado el término "cetal" para el acetal de una cetona, la mayoría de los químicos de los carbohidratos lo siguen usando. Por tanto, al hemiacetal cíclico de la fructosa con frecuencia se le llama *hemicetal*.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1620 QUITO



PROBLEMA 23-11

La talosa es el epímero C4 de la manosa. Dibuje la conformación de silla de la D-talopiranosa.

PROBLEMA 23-12

(a) La figura 23-3 muestra que la degradación de la D-glucosa forma D-arabinosa, una aldopentosa. La arabinosa es más estable en su forma furanosa. Dibuje la D-arabinofuranosa.
(b) La ribosa, el epímero C2 de la arabinosa, es más estable en su forma furanosa. Dibuje la D-ribofuranosa.

PROBLEMA 23-13

El grupo carbonilo en la D-galactosa puede isomerizarse del C1 al C2 mediante el tratamiento breve con una base diluida (por medio del reordenamiento a un enodiol, sección 23-8). El producto es el epímero C4 de la fructosa. Dibuje la estructura furanosa del producto.

23-7 Anómeros de los monosacáridos; mutarrotación

Cuando se cierra el anillo de una piranosa o una furanosa, el átomo de carbono del hemiacetal se convierte de un grupo carbonilo plano a un carbono asimétrico. Dependiendo de qué cara del grupo carbonilo (protonado) se ataque, el grupo —OH del hemiacetal puede dirigirse hacia arriba o hacia abajo. Estas dos orientaciones del grupo —OH hemiacetal forman los productos diastereoméricos llamados **anómeros**. La figura 23-8 muestra los anómeros de la glucosa.

Al átomo de carbono del hemiacetal se le llama **carbono anomérico**, identificado con facilidad como el único átomo de carbono enlazado a dos oxígenos. A su grupo —OH se le llama grupo hidroxilo anomérico. Observe en la figura 23-8 que al anómero con el grupo —OH anomérico abajo (axial) se le llama anómero α (alfa), y al que tiene al grupo —OH anomérico arriba (ecuatorial) se le llama anómero β (beta). Podemos dibujar los anómeros α y β de la mayoría de las aldohexosas recordando que la forma β de la glucosa (β-D-glucopiranosa) tiene todos sus sustituyentes en posiciones ecuatoriales. Para dibujar un anómero α, simplemente se mueve el grupo —OH anomérico a la posición axial.

Otra manera de recordar los anómeros es observando que el anómero α tiene su grupo hidroxilo anomérico *trans* al grupo —CH_2OH terminal, pero es *cis* en el anómero β. Esta regla funciona para todos los azúcares, a partir de ambas series D y L, al igual que para las furanosas. La figura 23-9 muestra los dos anómeros de la fructosa, cuyo carbono anomérico es el C2. El anómero α tiene el grupo —OH anomérico abajo, *trans* al grupo terminal —CH_2OH, mientras que el anómero β lo tiene arriba, *cis* al —CH_2OH terminal

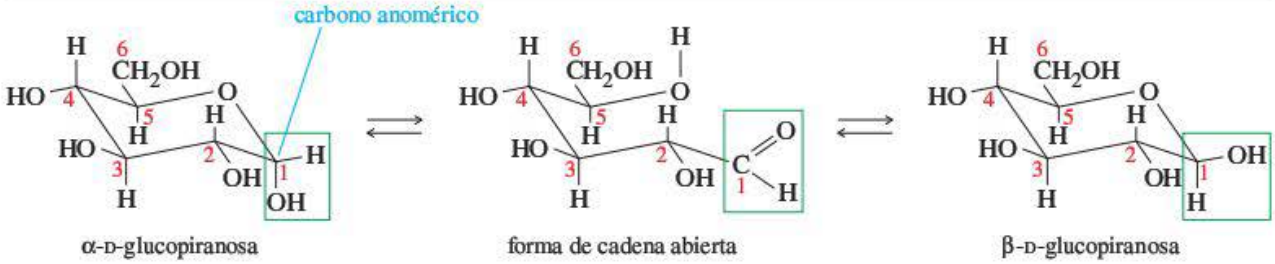


FIGURA 23-8
Anómeros de la glucosa. El grupo hidroxilo en el carbono anomérico (hemiacetal) está abajo (axial) en el anómero α y arriba (ecuatorial) en el anómero β. El anómero β de la glucosa tiene todos sus sustituyentes en posiciones ecuatoriales.

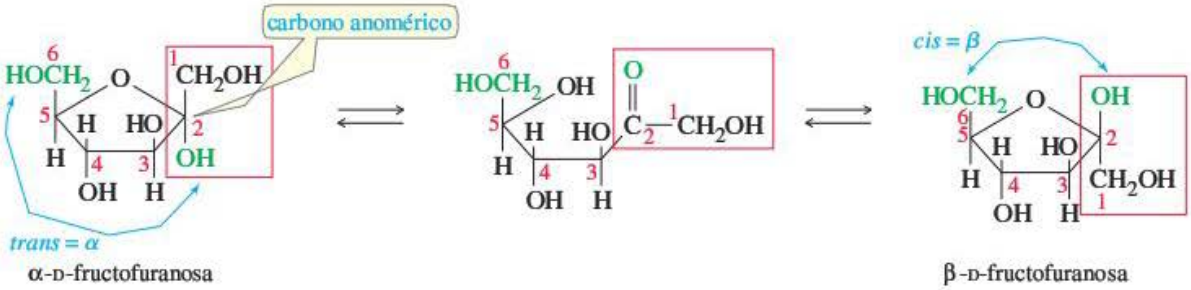


FIGURA 23-9
El anómero α de la fructosa tiene el grupo —OH anomérico abajo, *trans* al grupo terminal —CH_2OH. El anómero β de la fructosa tiene el grupo hidroxilo anomérico arriba, *cis* al —CH_2OH terminal.

PROBLEMA 23-14

Dibuje los siguientes monosacáridos, usando conformaciones de silla para la piranosas y proyecciones de Haworth para las furanosas.

(a) α-D-manopiranosa (epímero C2 de la glucosa)
(b) β-D-galactopiranosa (epímero C4 de la glucosa)
(c) β-D-alopiranosa (epímero C3 de la glucosa)
(d) α-D-arabinofuranosa
(e) β-D-ribofuranosa (epímero C2 de la arabinosa)

Propiedades de los anómeros: mutarrotación Debido a que los anómeros son diasterómeros, por lo general tienen diferentes propiedades. Por ejemplo, la α-D-glucopiranosa tiene un punto de fusión de 146 °C y una rotación específica de +112.2°, mientras que la β-D-glucopiranosa tiene un punto de fusión de 150 °C y una rotación específica de +18.7°. Cuando la glucosa se cristaliza del agua a temperatura ambiente, resulta la α-D-glucopiranosa cristalina pura. Si la glucosa se cristaliza del agua dejando que ésta se evapore a una temperatura arriba de los 98 °C, se forman cristales de β-D-glucopiranosa pura (figura 23-10).

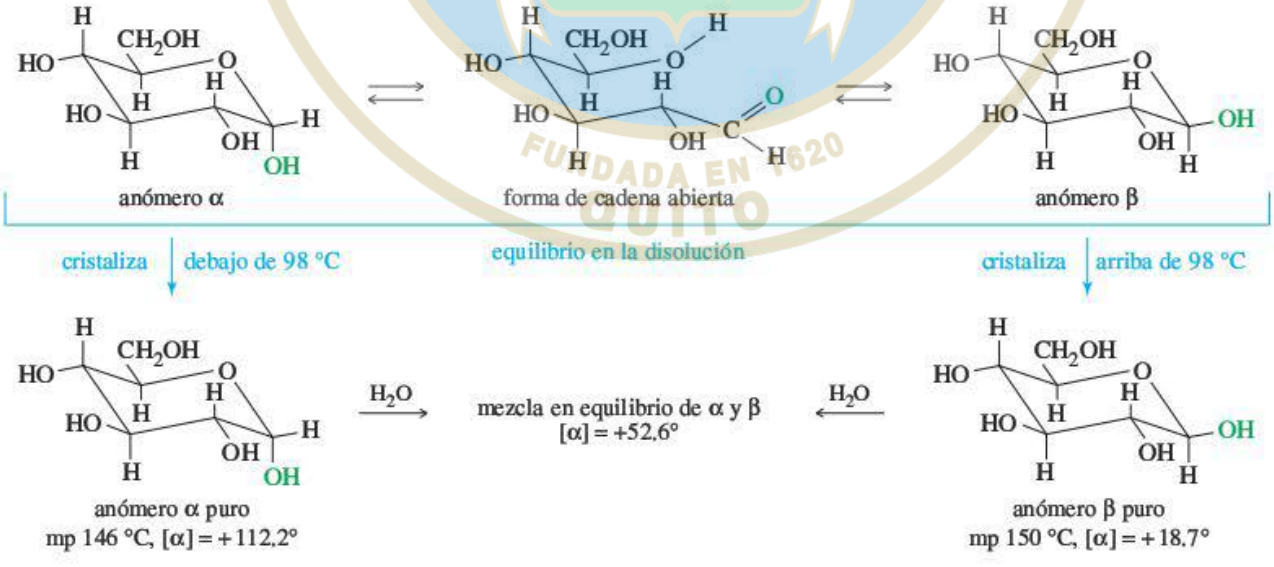


FIGURA 23-10
Una disolución acuosa de la D-glucosa que contiene una mezcla en equilibrio de α-D-glucopiranosa, β-D-glucopiranosa y la forma intermediaria de cadena abierta. La cristalización debajo de los 98 °C forma el anómero α y la cristalización arriba de 98 °C forma el anómero β.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST FUNDADA EN 1620 QUITO

En cada uno de estos casos, *toda* la glucosa en la disolución se cristaliza como el anómero favorecido. En la disolución, los dos anómeros están en equilibrio a través de una pequeña cantidad de la forma de cadena abierta, y este equilibrio continúa suministrando más del anómero que se cristaliza de la disolución.

Cuando uno de los anómeros de glucosa puros se disuelve en agua, se observa un cambio interesante en la rotación específica. Cuando se disuelve el anómero α, su rotación específica disminuye poco a poco del valor inicial de $+112.2°$ a $+52.6°$. Cuando se disuelve el anómero β puro, su rotación específica aumenta de $+18.7°$ al mismo valor de $+52.6°$. A este cambio ("mutación") en la rotación específica se le llama **mutarrotación**. La mutarrotación ocurre debido a que los dos anómeros se interconvierten en la disolución. Cuando cualquiera de los anómeros puros se disuelve en agua, su rotación cambia de manera gradual a una rotación intermedia que resulta de las concentraciones de equilibrio de los anómeros. La rotación específica de la glucosa por lo general se presenta como de $+52.6°$, el valor para la mezcla en equilibrio de los anómeros. El signo positivo de la rotación es la fuente del nombre **dextrosa**, un nombre común antiguo para la glucosa.

PROBLEMA RESUELTO 23-2

Calcule qué cantidad del anómero α y qué cantidad del anómero β están presentes en una mezcla en equilibrio con una rotación específica de $+52.6°$.

SOLUCIÓN

Si la fracción de la glucosa presente como el anómero α ($[\alpha] = +122.2°$) es a y la fracción presente como el anómero β ($[\alpha] = +18.7°$) es b, y la rotación de la mezcla es de $+52.6°$, se tiene

$$a(+112.2°) + b(+18.7°) = +52.6°$$

Hay muy poco de la forma de cadena abierta presente, por lo que la fracción presente como el anómero α (a) más la fracción presente como el anómero β (b) debe representar toda la glucosa:

$$a + b = 1 \quad \text{o} \quad b = 1 - a$$

Sustituyendo $(1 - a)$ para b en la primera ecuación, tenemos

$$a(112.2°) + (1 - a)(18.7°) = 52.6°$$

Si resolvemos esta ecuación para a, tenemos $a = 0.36$ o 36 por ciento. Por tanto, b debe ser $(1 - 0.36) = 0.64$ o 64 por ciento. Las cantidades de los dos anómeros presentes en equilibrio son

anómero α, 36% anómero β, 64%

Cuando recordamos que el grupo hidroxilo anomérico es axial en el anómero α y ecuatorial en el anómero β, es razonable que debe predominar el anómero más estable β.

PROBLEMA 23-15

Al igual que la glucosa, la galactosa mutarrota cuando se disuelve en agua. La rotación específica de la α-D-galactopiranosa es de $+150.7°$ y la del anómero β es de $+52.8°$. Cuando se disuelve en agua cualquiera de los anómeros puros, la rotación específica cambia de manera gradual a $+80.2°$. Determine los porcentajes de los dos anómeros presentes en el equilibrio.

23-8 Reacciones de los monosacáridos: reacciones secundarias en medio básico

Los azúcares son compuestos multifuncionales que pueden experimentar las reacciones comunes de cualquiera de sus grupos funcionales. La mayoría de los azúcares existen como hemiacetales cíclicos, pero en una disolución están en equilibrio con sus formas de aldehído o cetona de cadena abierta. Como resultado, los azúcares experimentan la mayoría de las reacciones usuales de las cetonas, aldehídos y alcoholes. Sin embargo, los reactivos comúnmente usados con compuestos monofuncionales con frecuencia dan reacciones secundarias no deseadas con los azúcares. Los químicos de carbohidratos han desarrollado reacciones que funcionan bien con los azúcares mientras evitan las reacciones secundarias no deseadas. A medida que aprendamos acerca de las reacciones únicas de los azúcares sencillos, con frecuencia los dibujaremos como sus formas de cadena abierta debido a que con frecuencia es la cantidad pequeña de equilibrio de la forma de cadena abierta la que reacciona.

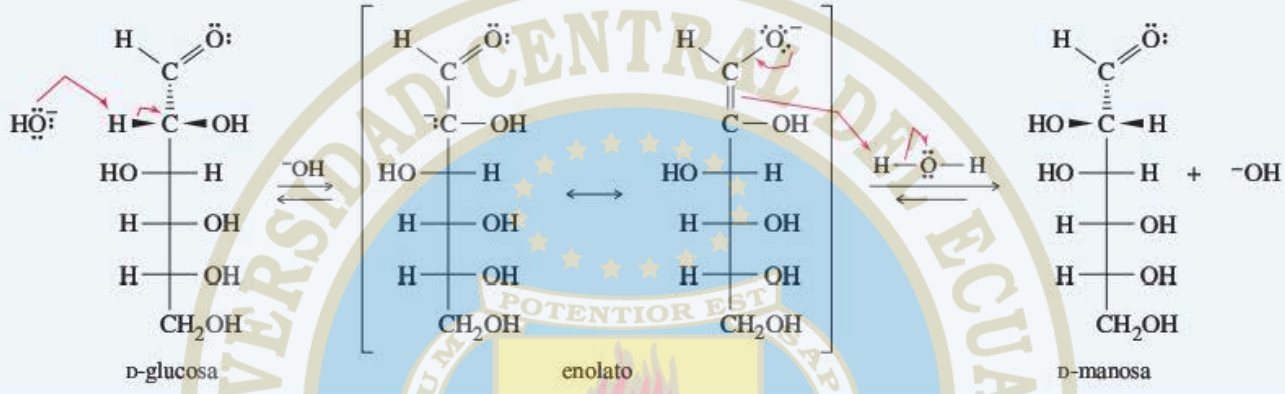
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIA ET SCIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

Epimerización y reordenamiento a un enodiol Uno de los aspectos más importantes de la química de los azúcares es la incapacidad, en la mayoría de los casos, de usar reactivos básicos debido a que ocasionan reacciones secundarias no deseadas. Dos reacciones secundarias comunes catalizadas por una base son la epimerización y el reordenamiento a un enodiol.

En condiciones básicas, se elimina de manera reversible el protón alfa al grupo carbonilo del aldehído (o cetona) (mostrado en el mecanismo 23.2). En el ion enolato resultante, el C2 ya no es asimétrico y su estereoquímica se pierde. La reprotonación puede llevarse a cabo en cualquier cara del enolato, formando cualquier configuración. El resultado es una mezcla en equilibrio del azúcar original y su epímero C2. Debido a que el resultado es una mezcla de epímeros, a este cambio estereoquímico se le llama **epimerización**. El mecanismo involucra un equilibrio rápido catalizado por base de la glucosa a una mezcla de glucosa y su epímero C2, manosa.

MECANISMO 23-2 Epimerización catalizada por base de la glucosa

Paso 1: abstracción del protón α. ***Paso 2:*** reprotonación en la otra cara.



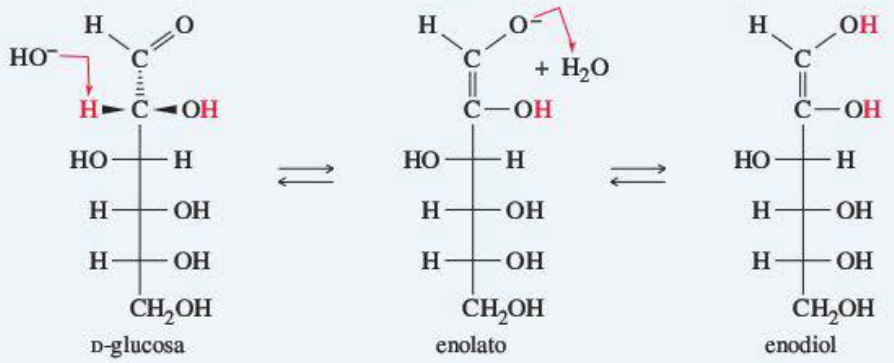
PROBLEMA 23-16

Proponga un mecanismo para la epimerización catalizada por base de la eritrosa a una mezcla de eritrosa y treosa.

Otra reacción secundaria catalizada por base es el **reordenamiento a un enodiol**, que mueve el grupo carbonilo arriba y debajo de la cadena, como se muestra en el siguiente mecanismo 23-3. Si el ion enolato (formado por la eliminación de un protón en el C2) se reprotona en el oxígeno en el C1, resulta un intermediario **enodiol** La eliminación de un protón del oxígeno en el C2 y la reprotonación en el C1 forma fructosa, una cetosa.

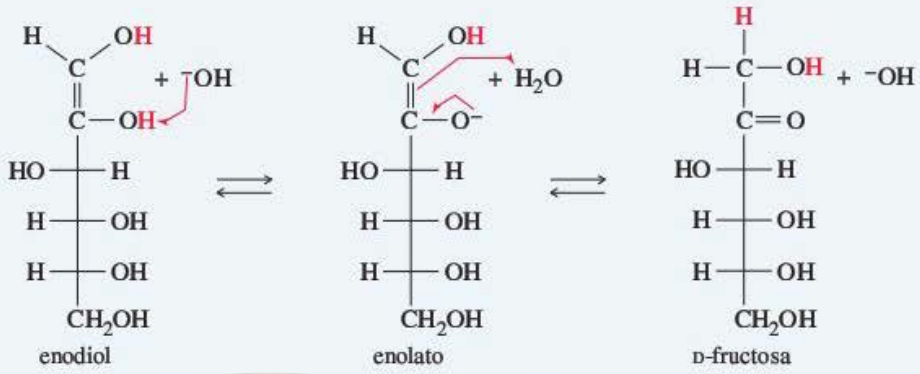
MECANISMO 23-3 Reordenamiento a un enodiol catalizado por base

Paso 1: eliminación del protón α. ***Paso 2:*** reprotonado en el oxígeno para formar el enodiol.



(*Continúa*)

Paso 3: desprotonar el oxígeno en el C2. ***Paso 4:*** reprotonar en el C1 para formar la cetosa.



En condiciones muy básicas, la combinación de los reordenamientos a un enodiol y la epimerización conducen a una mezcla compleja de azúcares. Excepto cuando se usan azúcares protegidos, al realizar química de azúcares, la mayoría de los químicos emplean reactivos neutros o ácidos para evitar estas reacciones secundarias molestas.

PROBLEMA 23-17

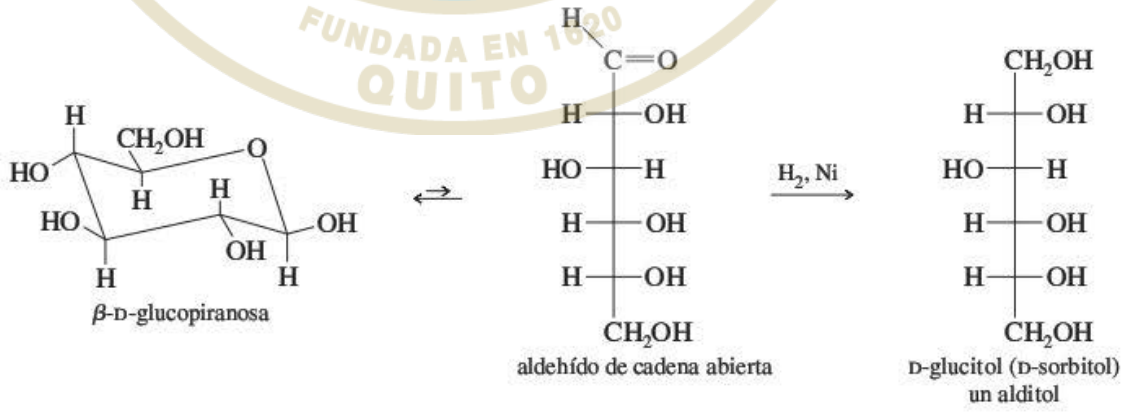
Muestre cómo se puede epimerizar el C3 de la fructosa en condiciones básicas.

PROBLEMA 23-18

Muestre cómo otro reordenamiento a un enodiol puede mover el grupo carbonilo del C2 en la fructosa al C3.

23-9 Reducción de monosacáridos

Como otros aldehídos y cetonas, las aldosas y cetosas pueden reducirse a los polialcoholes correspondientes, llamados **alcoholes de azúcar** o **alditoles**. Los reactivos más comunes son el borohidruro de sodio o la hidrogenación catalítica usando un catalizador de níquel. Los alditoles son nombrados adicionando el sufijo *-itol* al nombre raíz del azúcar. La siguiente ecuación muestra la reducción de la glucosa a glucitol, en ocasiones llamado *sorbitol*.



La reducción de una cetosa crea un nuevo átomo de carbono asimétrico, formado en cualquiera de las dos configuraciones, lo que resulta en dos epímeros. La figura 23-11 muestra cómo la reducción de la fructosa forma una mezcla de glucitol y manitol.

Los alcoholes de azúcar se emplean mucho en la industria, principalmente como aditivos alimenticios y como sustitutos del azúcar. El glucitol tiene el nombre común de *sorbitol* debido

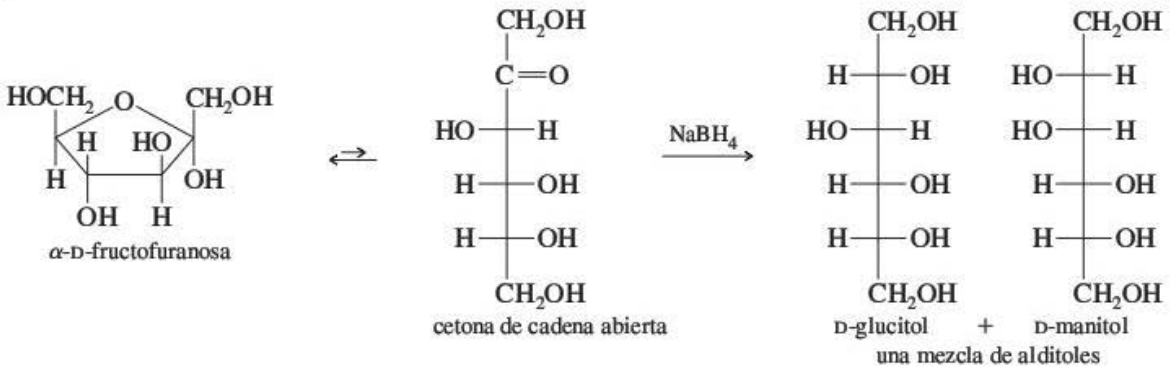


FIGURA 23-11
La reducción de la fructosa crea un nuevo átomo de carbono asimétrico, el cual puede tener cualquier configuración. Los productos son una mezcla de glucitol y manitol.

a que fue aislado por primera vez a partir de las bayas del serbal, *Sorbus aucuparia*. De manera industrial, el sorbitol se prepara por medio de la hidrogenación catalítica de la glucosa. El sorbitol se usa como un sustituto del azúcar, un agente humectante y una materia prima para la preparación de vitamina C. El manitol se aisló por primera vez a partir de los exudados de plantas conocidos como *maná* (de fama bíblica), el origen de los nombres *manosa* y *manitol*. El manitol se deriva de manera comercial a partir de algas marinas, o puede prepararse por medio de la hidrogenación catalítica de la manosa. El galactitol (*dulcitol*) también puede obtenerse de varias plantas, o puede prepararse por medio de la hidrogenación catalítica de la galactosa.

PROBLEMA 23-19

Cuando la D-glucosa se trata con borohidruro de sodio, se obtiene glucitol ópticamente activo. Sin embargo, cuando se reduce la D-galactosa ópticamente activa, el producto es ópticamente inactivo. Explique esta pérdida de la actividad óptica.

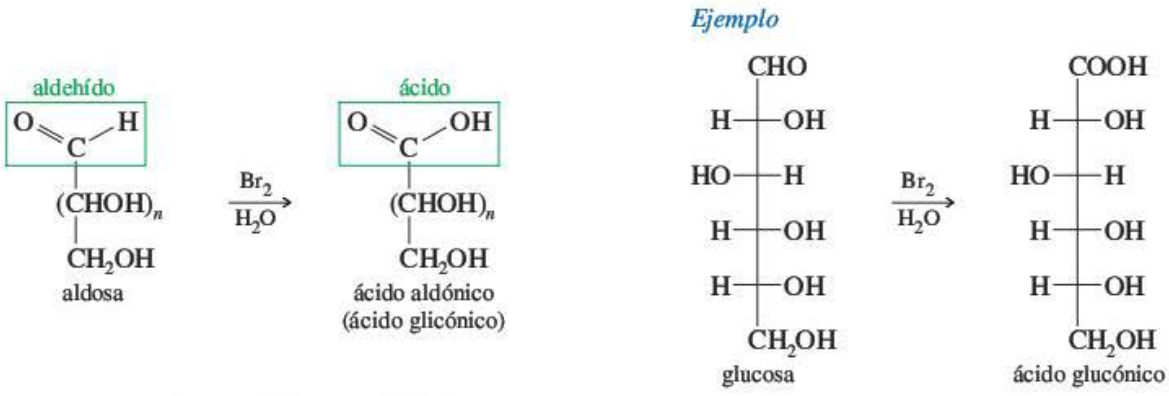
PROBLEMA 23-20

Emil Fischer sintetizó la L-gulosa, una aldohexosa inusual que se reduce para formar D-glucitol. Sugiera una estructura para este azúcar L y muestre cómo la L-gulosa forma el mismo alditol que la D-glucosa. (*Sugerencia:* El D-glucitol tiene grupos —CH_2OH en ambos extremos. *Cualquiera* de estos grupos alcoholes primarios podría haber provenido de la reducción de un aldehído).

23-10 Oxidación de los monosacáridos; azúcares reductores

Los monosacáridos se oxidan mediante una variedad de reactivos. El grupo aldehído de una aldosa se oxida con facilidad. Algunos reactivos también oxidan de manera selectiva al grupo terminal —CH_2OH en el extremo lejano de la molécula. La oxidación se usa para identificar los grupos funcionales de un azúcar, para ayudar a determinar su estereoquímica, y como parte de una síntesis para convertir un azúcar en otro.

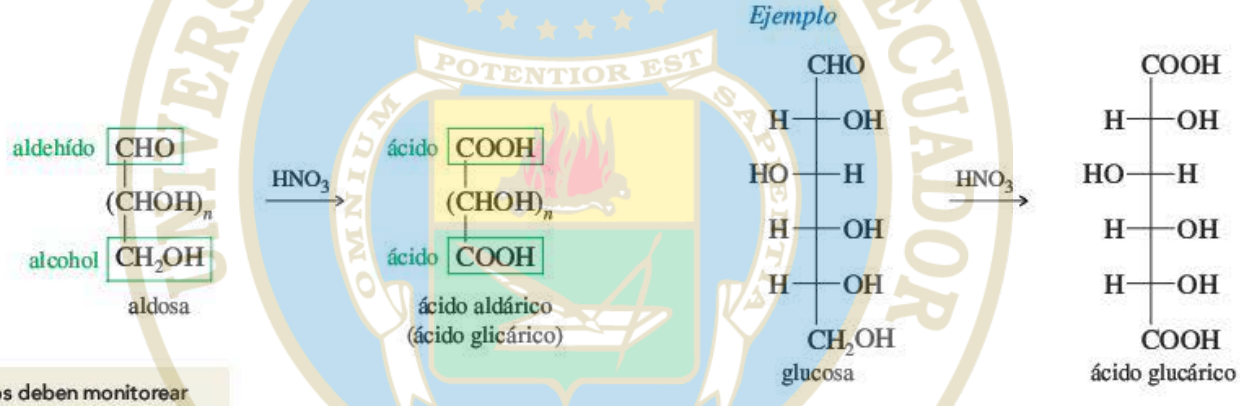
Agua de bromo El agua de bromo oxida el grupo aldehído de una aldosa a un ácido carboxílico. El agua de bromo se usa para esta oxidación debido a que no oxida a los grupos alcohol del azúcar y no oxida a las cetosas. Además, el agua de bromo es ácida y no ocasiona epimerización o reordenamiento del grupo carbonilo. Debido a que el agua de bromo oxida a las aldosas pero no a las cetosas, sirve como una prueba útil para distinguir a las aldosas de las cetosas. El producto de la oxidación con agua de bromo es un **ácido aldónico** (término antiguo: **ácido glicónico**). Por ejemplo, el agua de bromo oxida la glucosa a ácido glucónico.



PROBLEMA 23-21

Dibuje y nombre los productos de la oxidación con agua de bromo de
(a) D-manosa **(b)** D-galactosa **(c)** D-fructuosa

Ácido nítrico El ácido nítrico es un agente oxidante más fuerte que el agua de bromo, que oxida el grupo aldehído y el grupo terminal —CH_2OH de una aldosa a grupos ácido carboxílico. Al ácido carboxílico resultante se le llama **ácido aldárico** (términos más antiguos: **ácido glicárico** o **ácido sacárico**). Por ejemplo, el ácido nítrico oxida la glucosa a ácido glucárico.



Los diabéticos deben monitorear sus niveles de glucosa en la sangre varias veces al día. Un equipo de diagnóstico común usa la oxidación enzimática de la glucosa para determinar su concentración. Una tira de papel se trata con glucosa oxidasa, la cual cataliza de manera específica la oxidación del grupo aldehído por el oxígeno en el aire. Los productos son ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. El peróxido oxida un colorante en la misma tira de papel para producir un cambio de color.

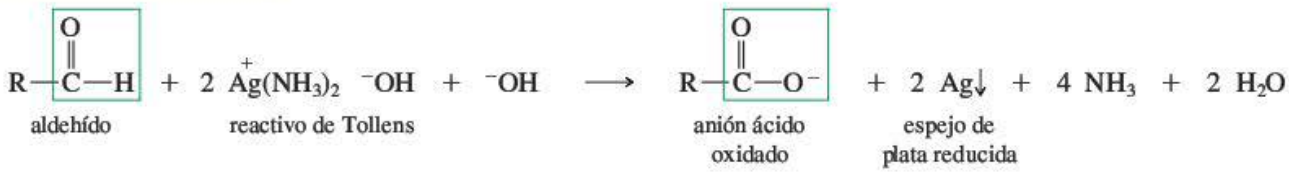
PROBLEMA 23-22

Dibuje y nombre los productos de la oxidación con ácido nítrico de
(a) D-manosa **(b)** D-galactosa

PROBLEMA 23-23

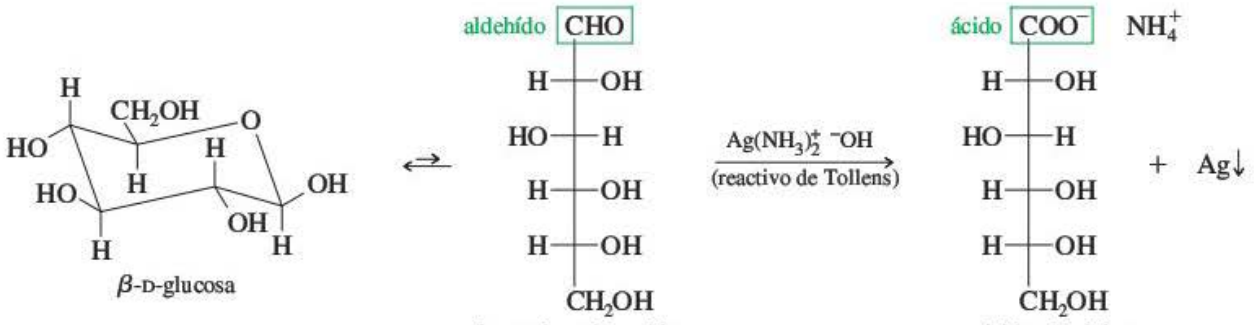
Dos azúcares, **A** y **B**, se conocen como glucosa y galactosa, pero no se sabe cuál es cuál. En el tratamiento con ácido nítrico, **A** forma un ácido aldárico ópticamente inactivo, mientras que **B** forma un ácido aldárico ópticamente activo. ¿Cuál azúcar es la glucosa y cuál es la galactosa?

Prueba de Tollens La **prueba de Tollens** detecta aldehídos, los cuales reaccionan con el reactivo de Tollens para formar iones carboxilato y plata metálica, con frecuencia en la forma de un espejo de plata en el interior del contenedor.

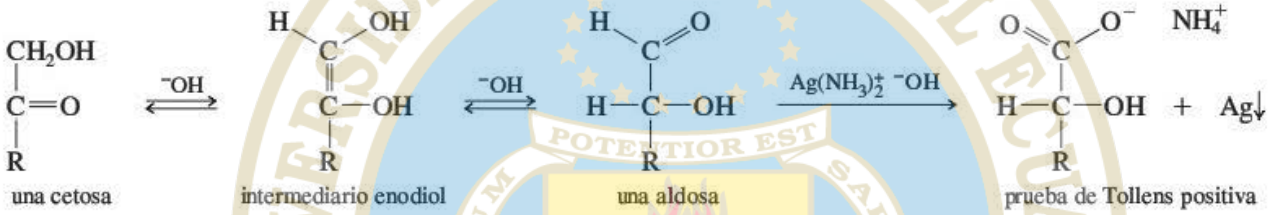


En su forma de cadena abierta, una aldosa tiene un grupo aldehído, el cual reacciona con el reactivo de Tollens para formar un ácido aldónico y un espejo de plata. Sin embargo, esta oxidación no

es una buena síntesis del ácido aldónico debido a que el reactivo de Tollens es demasiado básico y promueve la epimerización y los reordenamientos a un enodiol. A los azúcares que reducen el reactivo de Tollens para formar un espejo de plata se les llaman **azúcares reductores**.

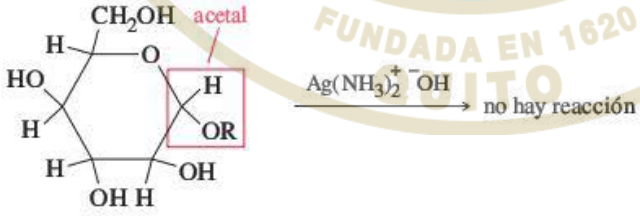


La prueba de Tollens no puede distinguir entre aldosas y cetosas debido a que el reactivo de Tollens básico promueve los reordenamientos a un enodiol. En condiciones básicas, la forma de cadena abierta de una cetosa puede isomerizarse a una aldosa, la cual reacciona para dar una prueba de Tollens positiva.



23-11 Azúcares no reductores: formación de glicósidos

¿Para qué sirve la prueba de Tollens si no distingue entre aldosas y cetosas? La respuesta se encuentra en el hecho de que el reactivo de Tollens debe reaccionar con la forma de cadena abierta del azúcar, la cual tiene un aldehído o una cetona libre. Si la forma cíclica no puede abrirse al compuesto carbonílico libre, el azúcar no reacciona con el reactivo de Tollens. Los hemiacetales se abren con facilidad, pero un acetal es estable en condiciones neutras o en condiciones básicas (sección 18-18). Si el grupo carbonilo está en la forma de un acetal cíclico, la forma cíclica no puede abrirse al compuesto carbonílico libre, y el azúcar da una prueba de Tollens negativa (figura 23-12).



Ejemplos de azúcares no reductores

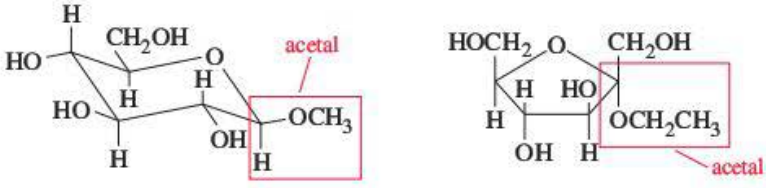


FIGURA 23-12
Glicósidos. Los azúcares que son acetales por completo son estables al reactivo de Tollens y son azúcares no reductores. A tales azúcares se les llaman glicósidos.

A los azúcares en la forma de acetales se les llaman **glicósidos**, y sus nombres terminan con el sufijo *-ósido*. Por ejemplo, un glicósido de la glucosa sería un **glucósido**, y si fuera un anillo de seis miembros, sería un *glucopiranósido*. Asimismo, un glicósido de la ribosa sería un *ribósido*, y si fuera un anillo de cinco miembros, sería un *ribofuranósido*. En general, un azúcar cuyo nombre termine con el sufijo *-osa* es un azúcar reductor, y uno cuyo nombre termine con *-ósido* es no reductor. Debido a que existen como acetales estables en vez de hemiacetales, los glicósidos no pueden abrirse de manera espontánea a sus formas de cadena abierta y no mutarrotan. Están bloqueados en una forma anomérica particular.

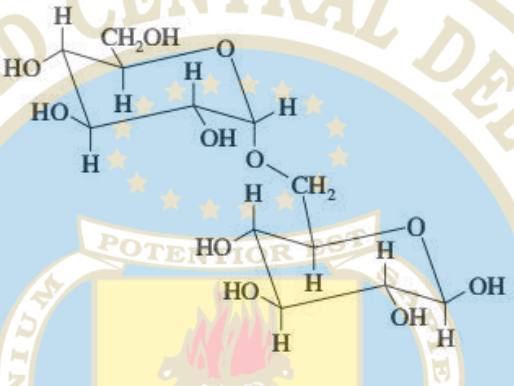
Podemos resumir diciendo que la prueba de Tollens distingue entre azúcares reductores y azúcares no reductores. Los azúcares reductores (aldosas y cetosas) son hemiacetales y mutarrotan. Los azúcares no reductores (glicósidos) son acetales y no mutarrotan.

PROBLEMA 23-24

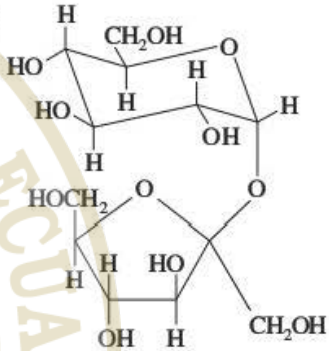
¿Cuáles de los siguientes son azúcares reductores? Comente sobre el nombre común sacarosa para el azúcar de mesa.

(a) metil-α-D-galactopiranósido **(b)** β-L-idopiranosa (una aldohexosa)
(c) α-D-alopiranosa **(d)** etil-β-D-ribofuranósido

(e)



(f)

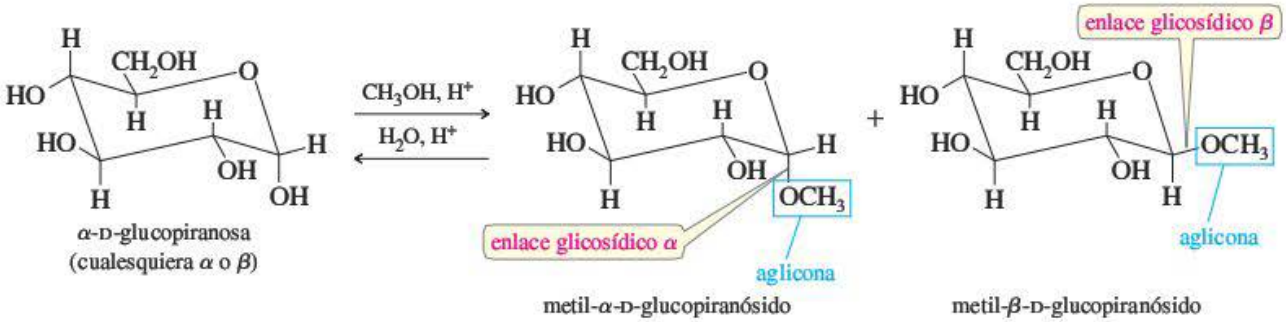


sacarosa

PROBLEMA 23-25

Dibuje las estructuras de los compuestos nombrados en los incisos (a), (c) y (d) del problema 23-24. La alosa es el epímero C3 de la glucosa y la ribosa es el epímero C2 de la arabinosa.

Formación de glicósidos Recuerde que los aldehídos y las cetonas se convierten en acetales por medio del tratamiento con un alcohol y una traza de un catalizador ácido (sección 18-18). Estas condiciones también convierten las aldosas y cetosas a los acetales que llamamos glicósidos. Sin importar el anómero usado como material inicial, se forman ambos anómeros del glicósido (como una mezcla en equilibrio) en estas condiciones ácidas. Predomina el anómero más estable. Por ejemplo, la reacción catalizada por un ácido de la glucosa con metanol forma una mezcla de metil glucósidos.

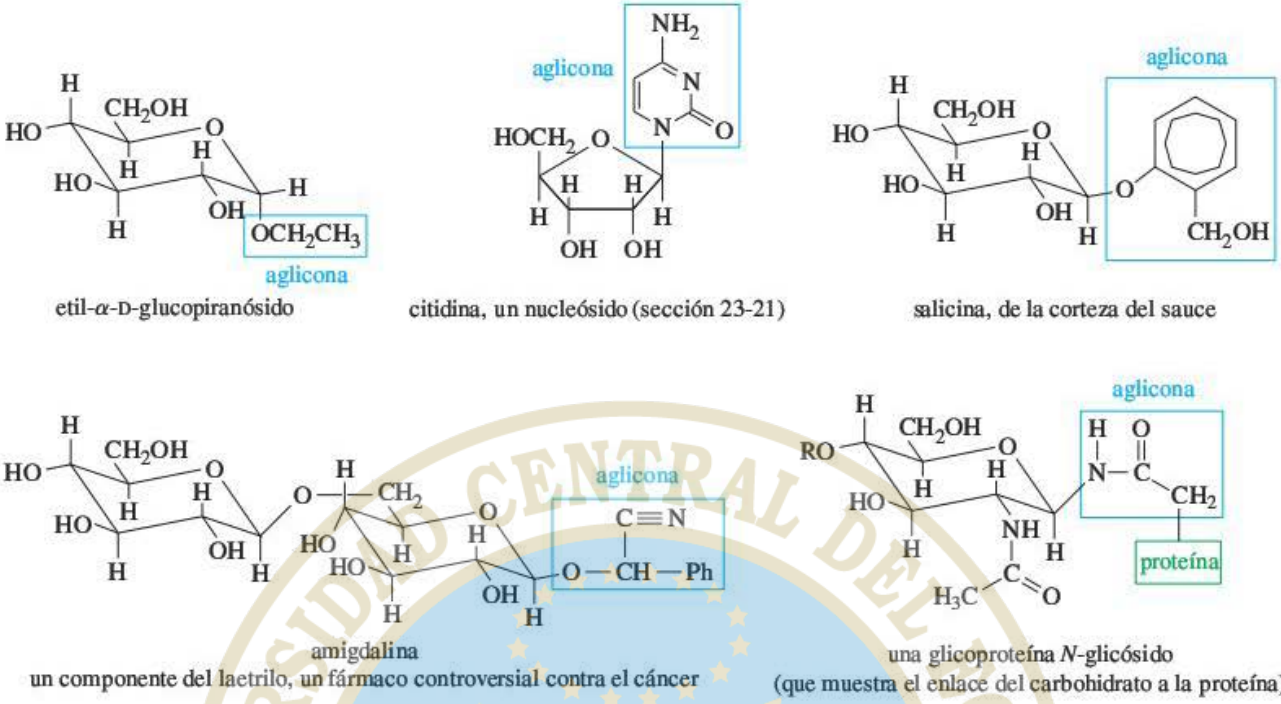


α-D-glucopiranosa (cualesquiera α o β)

metil-α-D-glucopiranósido

metil-β-D-glucopiranósido

Como otros acetales, los glicósidos son estables en condiciones básicas, pero se hidrolizan en un ácido acuoso a un azúcar libre y un alcohol. Los glicósidos son estables con reactivos básicos y en disoluciones básicas.



etil-α-D-glucopiranósido

citidina, un nucleósido (sección 23-21)

salicina, de la corteza del sauce

amigdalina
un componente del laetrilo, un fármaco controversial contra el cáncer

una glicoproteína *N*-glicósido
(que muestra el enlace del carbohidrato a la proteína)

FIGURA 23-13
Agliconas. Al grupo enlazado al carbono anomérico de un glicósido se le llama aglicona. Algunas agliconas están enlazadas a través de un átomo de oxígeno (un acetal verdadero), y otras están enlazadas a través de otros átomos como el nitrógeno (un aminoglicósido).

Una **aglicona** es el grupo enlazado al átomo de carbono anomérico de un glicósido. Por ejemplo, el metanol es la aglicona en el metil glicósido. Muchas agliconas están enlazadas a través de un átomo de oxígeno, pero otras están enlazadas a través de un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo. La figura 23-13 muestra las estructuras de algunos glicósidos con agliconas interesantes.

Los disacáridos y los polisacáridos son glicósidos en los que el alcohol que forma el enlace al glicósido es un grupo —OH de otro monosacárido. En las secciones 23-18 y 23-19 consideraremos los disacáridos y los polisacáridos.

PROBLEMA 23-26

El mecanismo de formación de glicósidos es el mismo que la segunda parte del mecanismo para la formación de acetales. Proponga un mecanismo para la formación del metil-β-D-glucopiranósido.

PROBLEMA 23-27

Muestre los productos que resultan de la hidrólisis de la amigdalina en ácido diluido. ¿Puede sugerir por qué la amigdalina podría ser tóxica para las células tumorosas (y posiblemente otras)?

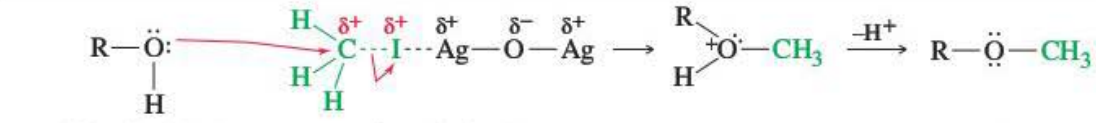
PROBLEMA 23-28

El tratamiento de cualquier anómero de la fructosa con etanol en exceso en presencia de una traza de HCl forma una mezcla de los anómeros α y β del etil-D-fructofuranósido. Dibuje las materias primas, los reactivos y los productos para esta reacción. Encierre en un círculo la aglicona en cada producto.

Muchos diabéticos tienen niveles de glucosa en la sangre elevados desde hace mucho tiempo. En la forma de cadena abierta, la glucosa se condensa con los grupos amino de las proteínas. Esta glicosilación de las proteínas puede ocasionar algunos efectos crónicos de la diabetes.

23-12 Formación de éteres y ésteres

Debido a que contienen varios grupos hidroxilo, los azúcares son muy solubles en agua y bastante insolubles en disolventes orgánicos. Es difícil volver a cristalizar los azúcares a partir del agua debido a que con frecuencia forman jarabes supersaturados como la miel y las melazas. Si se alquilan los grupos hidroxilo para formar éteres, los azúcares se comportan como compuestos orgánicos más sencillos. Los éteres son solubles en disolventes orgánicos y se purifican con más facilidad por medio de la recristalización y métodos cromatográficos sencillos.



Ejemplo

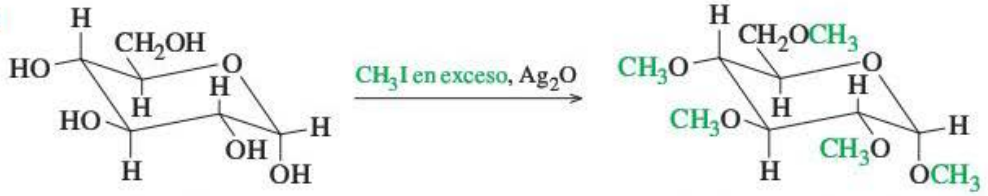
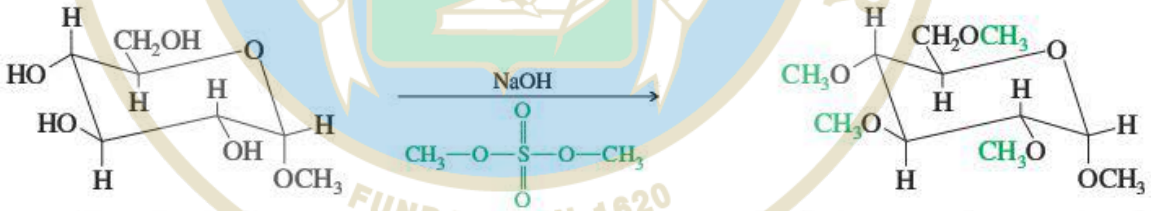


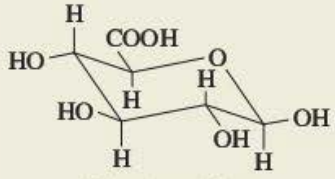
FIGURA 23-14
Formación de éteres metílicos. El tratamiento de una aldosa o una cetosa con yoduro de metilo y óxido de plata forma éteres completamente metilados. Si se controlan con cuidado las condiciones, se mantiene la estereoquímica en el carbono anomérico.

El tratamiento de un azúcar con yoduro de metilo y óxido de plata convierte sus grupos hidroxilos a éteres metílicos. El óxido de plata polariza el enlace $H_3C—I$, haciendo al carbono metílico muy electrofílico. El ataque por el grupo —OH del carbohidrato, seguido por la desprotonación, forma el éter. La figura 23-14 muestra que el grupo hidroxilo anomérico también se convierte a un éter. Si las condiciones se controlan con cuidado, el enlace C—O del hemiacetal no se rompe y la configuración en el carbono anomérico se conserva.

La síntesis de éteres de Williamson es el método más común para la formación de éteres sencillos, pero involucra un ion alcóxido muy básico. En estas condiciones básicas, un azúcar sencillo se isomerizaría y descompondría. Puede usarse un método de Williamson modificado si se convierte primero el azúcar a un glicósido (por medio del tratamiento con un alcohol y un catalizador ácido). El glicósido es un acetal, estable a la base. El tratamiento de un glicósido con hidróxido de sodio y yoduro de metilo o sulfato de dimetilo forma el carbohidrato metilado.



La oxidación de la glucosa en el C6 produce ácido glucurónico. Un método común para la metabolización de fármacos en el cuerpo es adicionar ácido glucurónico. El derivado del glucurónido resultante es soluble en agua y excretado con facilidad en la orina.


ácido glucurónico

PROBLEMA 23-29

Proponga un mecanismo para la metilación de cualquiera de los grupos hidroxilo del metil-α-D-glucopiranósido, usando NaOH y sulfato de dimetilo.

PROBLEMA 23-30

Dibuje el producto esperado de la reacción de los siguientes azúcares con yoduro de metilo y óxido de plata.

(a) α-D-fructofuranosa **(b)** β-D-galactopiranosa

Formación de ésteres Otra manera de convertir azúcares en derivados fáciles de manejar es acilar los grupos hidroxilo para formar ésteres. Los ésteres de azúcares se cristalizan y purifican rápidamente y se disuelven en disolventes orgánicos comunes. El tratamiento con anhídrido acético y piridina (como un catalizador básico moderado) convierte los grupos hidroxilo del

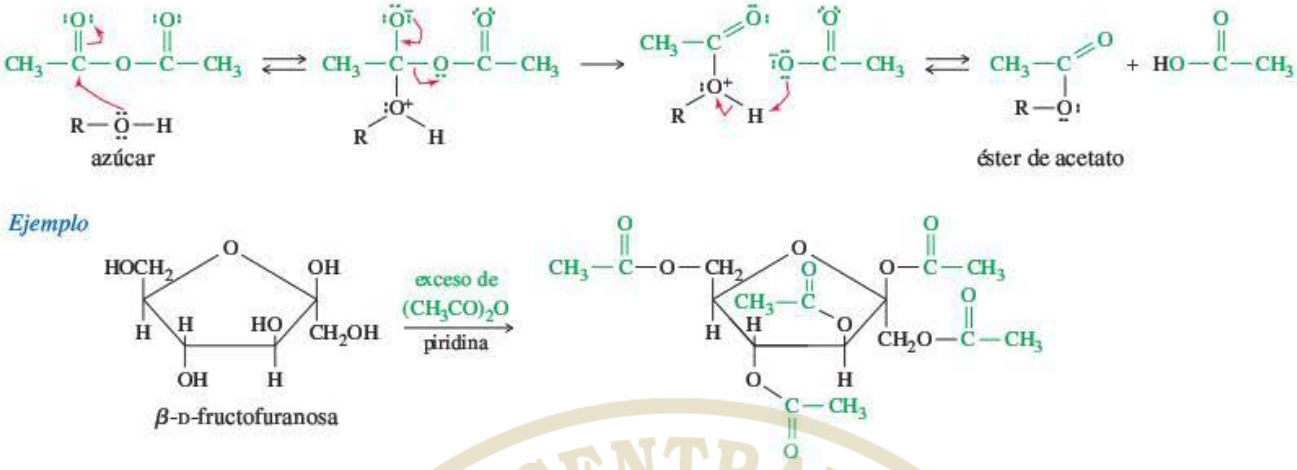


FIGURA 23-15
Formación de ésteres de acetato. El anhídrido acético y la piridina convierten todos los grupos hidroxilo de un azúcar a ésteres de acetato. La estereoquímica en el carbono anomérico por lo general se conserva.

azúcar a ésteres de acetato, como se muestra en la figura 23-15. Esta reacción acetila todos los grupos hidroxilo, incluyendo el del hemiacetal en el carbono anomérico. El enlace anomérico C—O no se rompe en la acilación, y la estereoquímica del átomo de carbono anomérico por lo general se conserva. Si iniciamos con un anómero α puro o un anómero β puro, el producto es el acetato del anómero correspondiente.

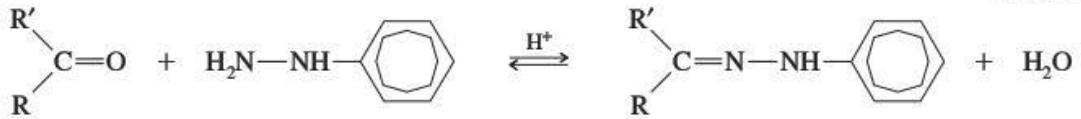
PROBLEMA 23-31

Prediga los productos formados cuando los siguientes azúcares reaccionan con anhídrido acético y piridina.

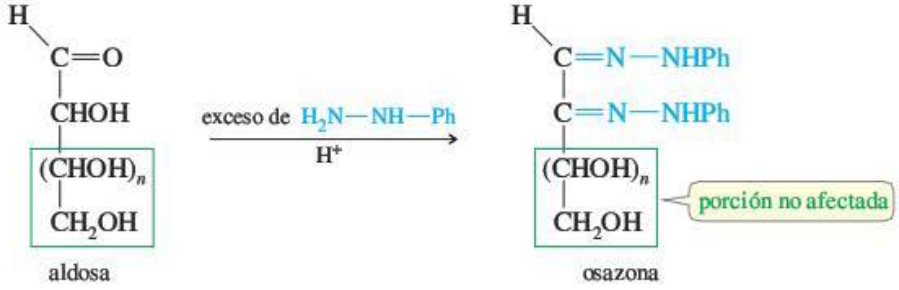
(a) α-D-glucopiranosa **(b)** β-D-ribofuranosa

23-13 Reacciones con fenilhidracina: formación de osazonas

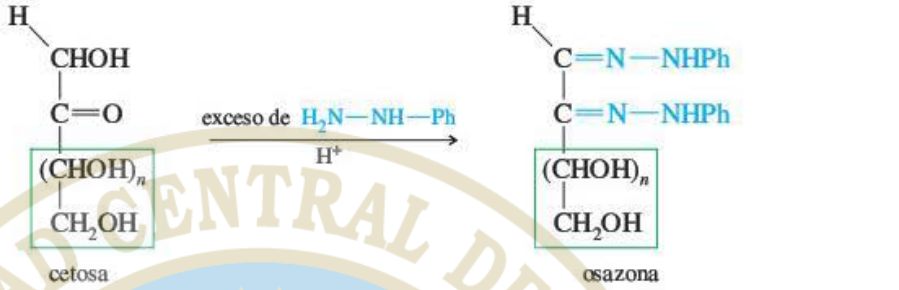
Antes de la espectroscopia, una de las mejores maneras de identificar cetonas y aldehídos era la conversión a hidrazonas cristalinas, especialmente fenilhidrazonas y 2,4-dinitrofenilhidrazonas (sección 18-17). En su trabajo exploratorio sobre las estructuras de los azúcares, Emil Fischer formó y usó derivados de fenilhidrazona. De hecho, el uso constante de la fenilhidracina provocó finalmente la muerte de Fischer en 1919 por envenenamiento crónico con fenilhidracina.



Sin embargo, los azúcares no forman los derivados de fenilhidrazona sencillos que podríamos esperar. Dos moléculas de fenilhidracina se condensan con cada molécula del azúcar para formar una **osazona**, en la que el C1 y el C2 se han convertido en fenilhidrazonas. El término *osazona* se deriva del sufijo *-osa* de un azúcar y la última mitad de la palabra hid*razona*. La mayoría de las osazonas se cristalizan con facilidad, con puntos de fusión bien definidos. Los puntos de fusión de los derivados de osazona proveen pistas valiosas para la identificación y comparación de azúcares.



aldosa → osazona



cetosa → osazona

En la formación de una osazona, el C1 y el C2 se convierten a fenilhidrazonas. Por tanto, una cetosa forma la misma osazona que su aldosa relacionada. También observe que la estereoquímica en el C2 se pierde en la fenilhidrazona. Por tanto, los epímeros C2 forman la misma osazona.

Consejo *para resolver problemas*

Si dos aldosas forman la misma osazona, son epímeros C2. Si una aldosa y una cetosa forman la misma osazona, tienen la misma estructura en todos los carbonos excepto en C1 y C2.

PROBLEMA 23-32

(a) Muestre que la D-glucosa, la D-manosa y la D-fructosa forman la misma osazona. Muestre la estructura y la estereoquímica de esta osazona.

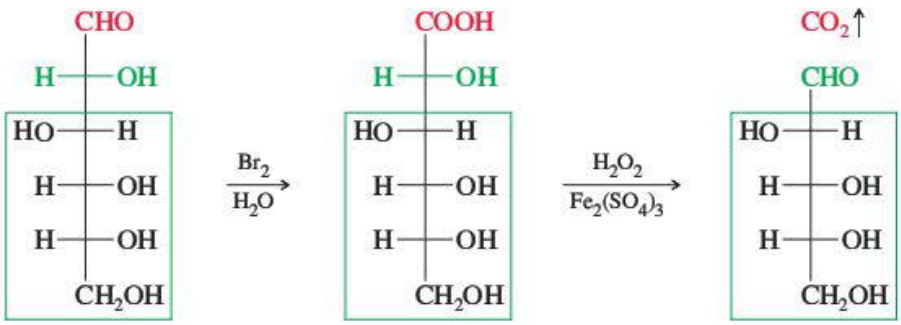
(b) La D-talosa es una aldohexosa que forma la misma osazona que la D-galactosa. Dé la estructura de la D-talosa y dé la estructura de su osazona.

23-14 Acortamiento de la cadena: degradación de Ruff

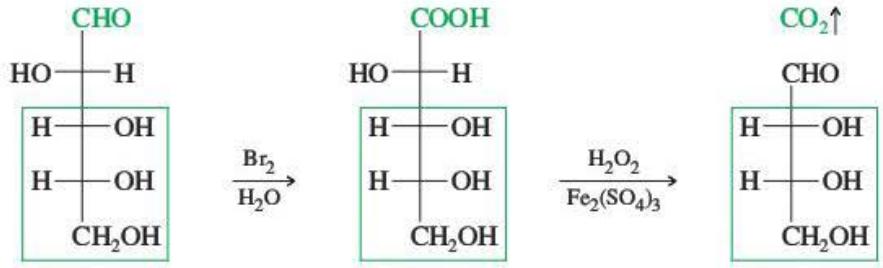
En nuestra explicación de los azúcares D y L, mencionamos de manera breve un método para el acortamiento de la cadena de una aldosa eliminando el carbono del aldehído en la parte superior de la proyección de Fischer. A tal reacción, de eliminación de uno de los átomos de carbono, se le llama **degradación**.

El método más común usado para acortar cadenas de azúcares es la **degradación de Ruff**, desarrollada por Otto Ruff, un químico alemán prominente de principios del siglo XX. La degradación de Ruff es un proceso en dos etapas que comienza con una oxidación por agua de bromo de la aldosa a su ácido aldónico. El tratamiento del ácido aldónico con peróxido de hidrógeno y sulfato férrico oxida el grupo carboxilo a CO_2 y forma una aldosa con un átomo de carbono menos. La degradación de Ruff se usa principalmente para la determinación de la estructura y la síntesis de azúcares nuevos.

Degradación de Ruff



D-glucosa → ácido D-glucónico → D-arabinosa



D-arabinosa — ácido D-arabinónico — D-eritrosa

PROBLEMA 23-33

Muestre que la degradación de Ruff de la D-manosa forma la misma aldopentosa (D-arabinosa) que la D-glucosa.

PROBLEMA 23-34

La D-lixosa se forma por medio de la degradación de Ruff de la galactosa. Dé la estructura de la D-lixosa. La degradación de Ruff de la D-lixosa forma D-treosa. Dé la estructura de la D-treosa.

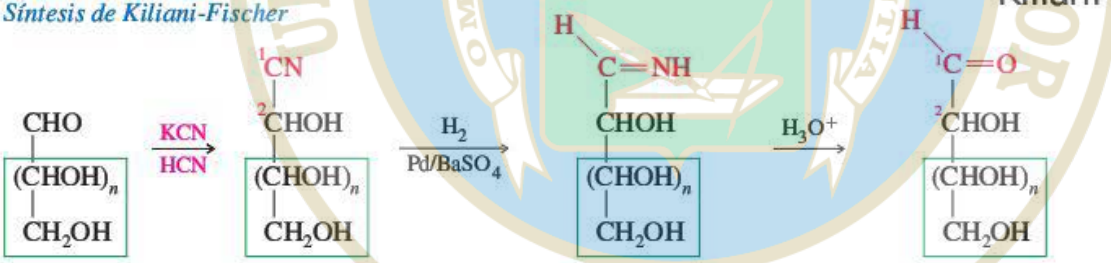
PROBLEMA 23-35

La D-altrosa es una aldohexosa. La degradación de Ruff de la D-altrosa forma la misma aldopentosa que la degradación de la D-alosa, el epímero C3 de la glucosa. Dé la estructura de la D-altrosa.

23-15 Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer

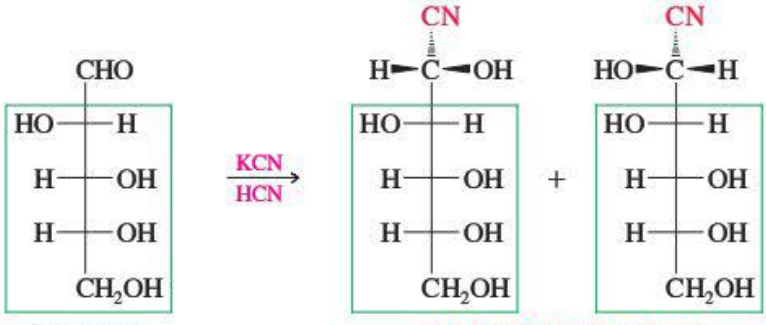
La **síntesis de Kiliani-Fischer** alarga la cadena de carbonos de una aldosa adicionando un átomo de carbono al extremo del aldehído de la aldosa. El resultado de este proceso es un azúcar de cadena alargada con un nuevo átomo de carbono en el C1 y el antiguo grupo aldehído (el antiguo C1) ahora en el C2. Esta síntesis es útil para determinar la estructura de los azúcares existentes y para la síntesis de azúcares nuevos.

Síntesis de Kiliani-Fischer



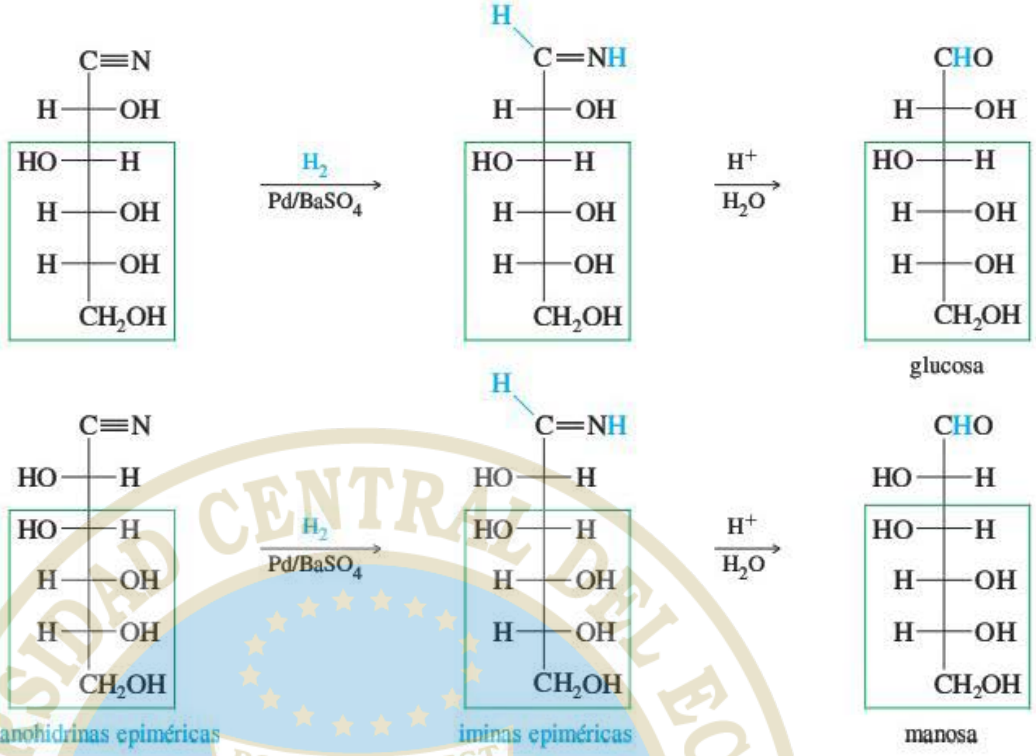
una aldosa — una cianohidrina — imina de cadena alargada — aldosa de cadena alargada

El átomo de carbono del aldehído se vuelve asimétrico en el primer paso, la formación de la cianohidrina. El resultado son dos cianohidrinas epiméricas. Por ejemplo, la D-arabinosa reacciona con HCN para formar las siguientes cianohidrinas.



D-arabinosa — dos cianohidrinas epiméricas

La hidrogenación acuosa de estas cianohidrinas forma dos iminas, las cuales se hidrolizan rápidamente a aldehídos. Con el fin de evitar la sobrerreducción, se usa un catalizador envenenado de paladio sobre sulfato de bario para la hidrogenación.



La síntesis de Kiliani-Fischer logra lo opuesto de la degradación de Ruff. La degradación de Ruff de cualquiera de los dos epímeros C2 forma la misma aldosa acortada, y la síntesis de Kiliani-Fischer convierte esta aldosa acortada de vuelta a una mezcla de los mismos dos epímeros C2. Por ejemplo, la glucosa y la manosa experimentan la degradación de Ruff para formar arabinosa. De manera inversa, la síntesis de Kiliani-Fischer convierte la arabinosa a una mezcla de glucosa y manosa.

PROBLEMA 23-36

La degradación de Ruff de la D-arabinosa forma D-eritrosa. La síntesis de Kiliani-Fischer convierte la D-eritrosa a una mezcla de D-arabinosa y D-ribosa. Dibuje estas reacciones y dé la estructura de la D-ribosa.

PROBLEMA 23-37

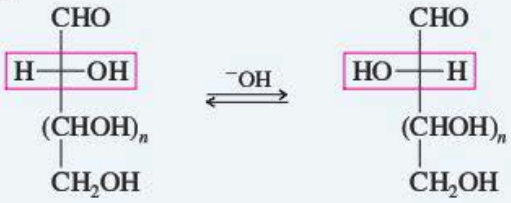
La *degradación de Wohl*, una alternativa para la degradación de Ruff, es casi la inversa de la síntesis de Kiliani-Fischer. El grupo carbonilo de la aldosa se convierte a la oxima, la cual es deshidratada por anhídrido acético al nitrilo (una cianohidrina). La formación de la cianohidrina es reversible y una hidrólisis básica permite que la cianohidrina pierda el HCN. Usando la siguiente secuencia de reactivos, dé las ecuaciones para las reacciones individuales en la degradación de Wohl de la D-arabinosa a D-eritrosa. No se requieren los mecanismos.

(1) hidrocloruro de hidroxilamina **(2)** anhídrido acético **(3)** $^{-}OH, H_2O$

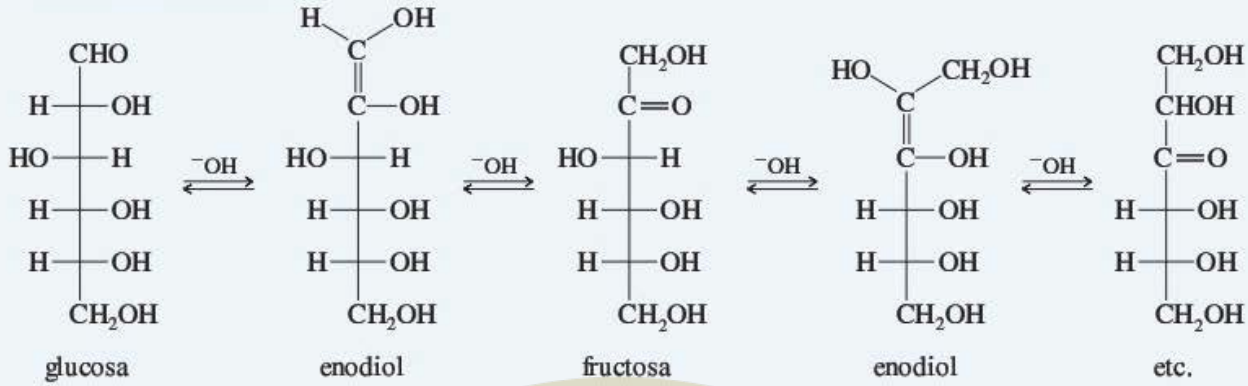
RESUMEN Reacciones de los azúcares

1. *Reordenamientos no deseados catalizados por una base* (sección 23-8)
Debido a estas reacciones secundarias, rara vez se usan reactivos básicos con azúcares.

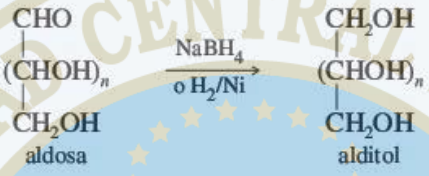
a. *Epimerización del carbono alfa*



b. *Reordenamiento a un enodiol*

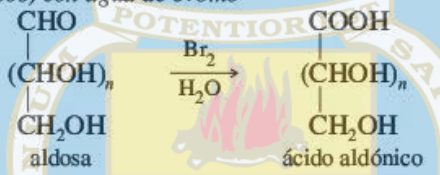


2. *Reducción* (sección 23-9)

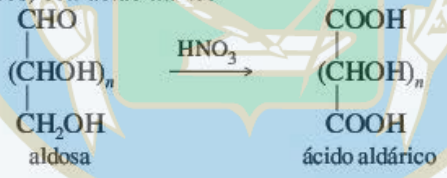


3. *Oxidación* (sección 23-10)

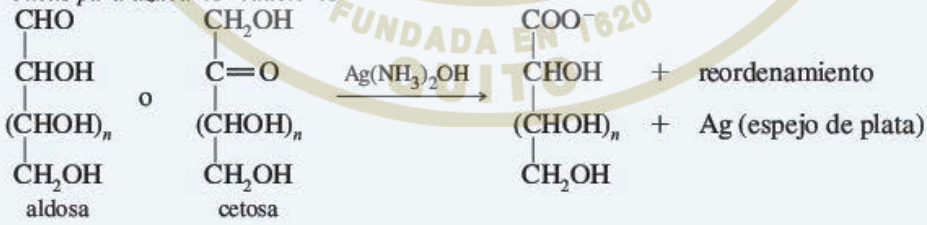
a. *A ácidos aldónicos (ácidos glicónicos) con agua de bromo*



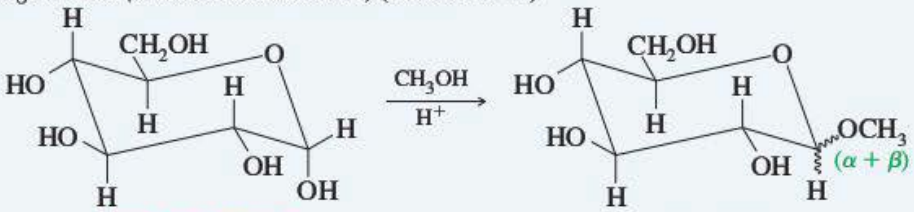
b. *A ácidos aldáricos (ácidos glicáricos) con ácido nítrico*



c. *Prueba de Tollens para azúcares reductores*

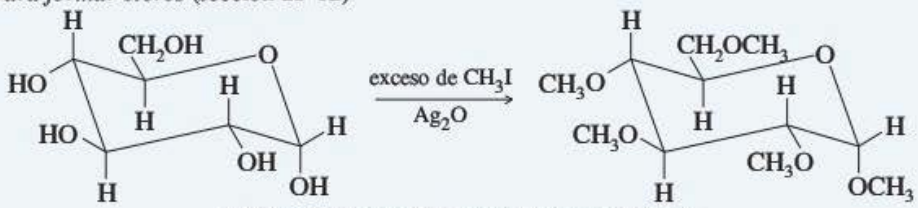


4. *Formación de glicósidos (conversión a un acetal)* (sección 23-11)



(*Continúa*)

5. *Alquilación para formar éteres* (sección 23-12)



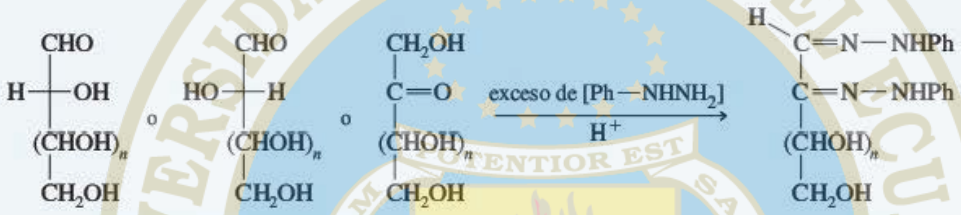
(forma el mismo anómero que el material inicial)

6. *Acilación para formar ésteres* (sección 23-12)



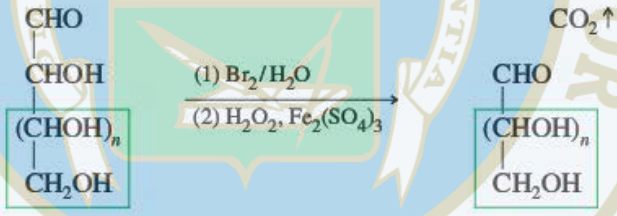
(forma el mismo anómero que las materias primas)

7. *Formación de osazonas* (sección 23-13)



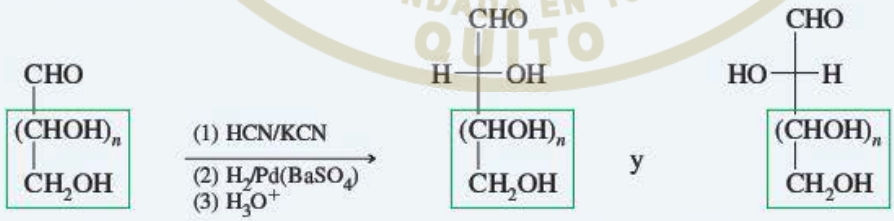
cualquier epímero de aldosa o cetosa — osazona

8. *Degradación de Ruff* (sección 23-14)



aldosa — aldosa acortada

9. *Síntesis de Kiliani-Fischer* (sección 23-15)



aldosa — epímeros de la aldosa alargada

23-16 Comprobación de Fischer de la configuración de la glucosa

Considerando la complejidad estereoquímica de los azúcares, es sorprendente que Emil Fischer determinara las estructuras de la glucosa y otras aldohexosas en 1891, sólo 14 años después de que se haya propuesto la estructura tetraédrica del carbono. Fischer recibió el premio Nobel por su trabajo en 1902. Gran parte de la comprobación de Fischer se usó en las reacciones de los carbohidratos que hemos estudiado, junto con algún razonamiento ingenioso acerca de la simetría y la disimetría de los productos resultantes. Usaremos el trabajo de Fischer con la glucosa como un ejemplo elegante de estas reacciones, mostrando la determinación de la estereoquímica compleja por medio del uso ingenioso de métodos sencillos.

En 1891 no existían métodos para la determinación de la configuración absoluta de las moléculas, por lo que Fischer no pudo saber qué enantiómero era el de origen natural. Supuso que el grupo —OH en el C2 de un (+)-gliceraldehído (y en el carbono asimétrico en la parte inferior de la familia D de los azúcares) está a la derecha en la proyección de Fischer. Con el tiempo, se demostró que esta suposición era correcta, pero todo su razonamiento se habría aplicado a los otros enantiómeros si su suposición hubiera sido incorrecta.

Fischer había realizado varias pruebas químicas sobre la glucosa y había usado la degradación de Ruff para degradarla al D-(+)-gliceraldehído. Sabía que la glucosa es una aldosa y que tiene seis átomos de carbono; por tanto, los ocho miembros de la familia D de las aldohexosas (figura 23-3) son las estructuras posibles. Fischer usó cuatro evidencias principales para determinar cuáles de estas estructuras corresponden a la glucosa. Consideraremos las cuatro evidencias de manera individual y estudiaremos la información obtenida a partir de cada una.

EVIDENCIA 1: en la degradación de Ruff, la glucosa y la manosa forman la misma aldopentosa: D-(−)-arabinosa.

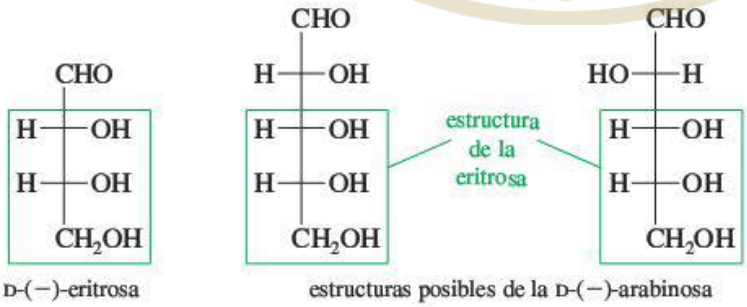
Esta evidencia sugiere que la glucosa y la manosa son epímeros C2, una hipótesis que confirmó tratándolas con fenilhidracina y mostrando que la glucosa y la manosa forman la misma osazona. Incluso más importante, esta información relaciona la estructura de la glucosa con la estructura más sencilla de la arabinosa, la aldopentosa de cadena acortada.

EVIDENCIA 2: en la degradación de Ruff, la D-(−)-arabinosa forma la aldotetrosa D-(−)-eritrosa. Mediante tratamiento con ácido nítrico, la eritrosa forma un ácido aldárico *ópticamente inactivo*, el ácido *meso*-tartárico.

La D-eritrosa, obtenida a partir de la degradación de Ruff de una D-aldopentosa, debe ser una D-aldotetrosa. Sólo existen dos D-aldotetrosas, marcadas a continuación como estructuras I y II. La oxidación con ácido nítrico de la estructura I forma un producto meso simétrico, pero la estructura II forma un producto ópticamente activo.

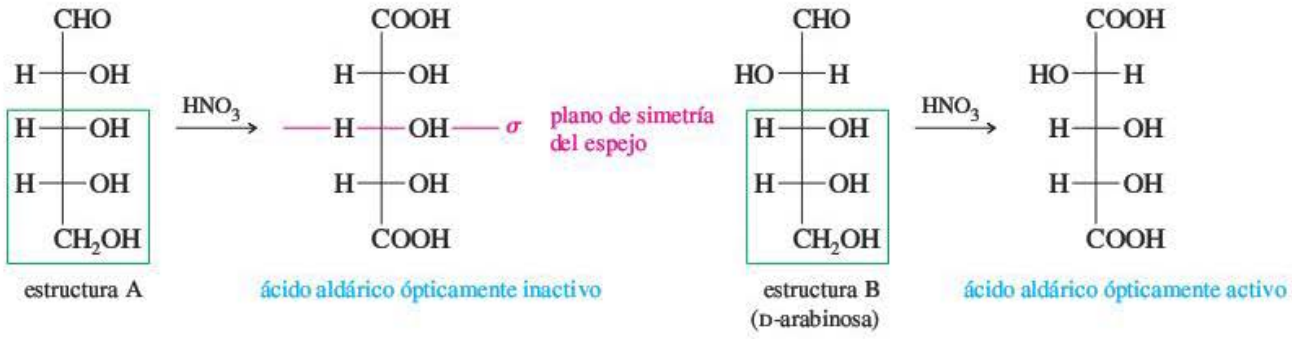


Debido a que la oxidación de la D-eritrosa forma un ácido aldárico ópticamente inactivo, la eritrosa debe corresponder a la estructura I. La estructura I formaría el ácido *meso*-tartárico cuando se oxida a un ácido aldárico. La D-arabinosa debe ser una de las dos estructuras epiméricas que se degradarían a esta estructura para la D-eritrosa.



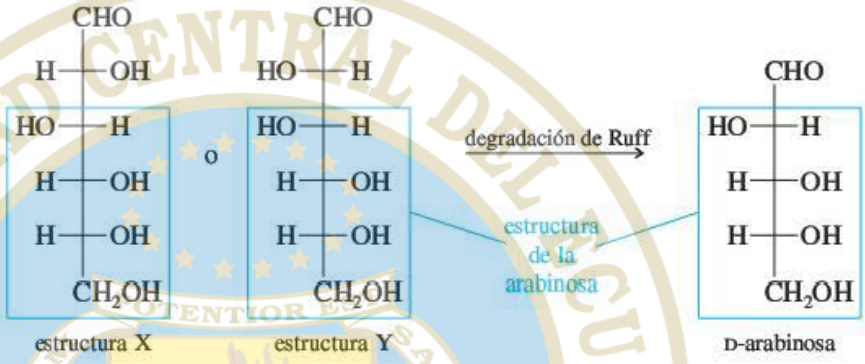
EVIDENCIA 3: en la oxidación con ácido nítrico, la D-(−)-arabinosa forma un ácido aldárico ópticamente activo.

De las dos estructuras posibles para la D-arabinosa (más adelante), sólo la segunda se oxidaría para formar un ácido aldárico ópticamente activo. La estructura B debe ser la arabinosa.



estructura A — ácido aldárico ópticamente inactivo — estructura B (D-arabinosa) — ácido aldárico ópticamente activo

Dado que la glucosa y la manosa se degradan a arabinosa, las estructuras X y Y mostradas a continuación deben ser la glucosa y la manosa. Sin embargo, en este punto, es imposible decir cuál estructura es la glucosa y cuál es la manosa.



estructura X — estructura Y — D-arabinosa

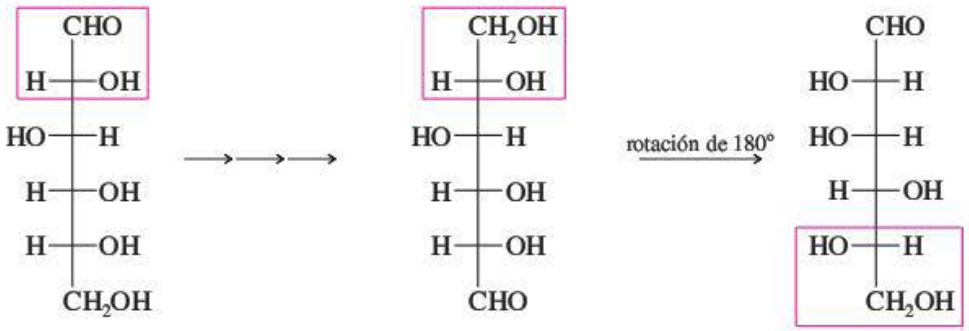
EVIDENCIA 4: cuando los grupos —CHO y —CH_2OH de la D-manosa se intercambian, el producto sigue siendo D-manosa. Cuando los grupos —CHO y —CH_2OH de la D-glucosa se intercambian, el producto es un azúcar L no natural.

Fischer había desarrollado un método ingenioso para convertir el grupo aldehído de una aldosa en un alcohol mientras se convierte el grupo alcohol terminal a un aldehído. De hecho, esta síntesis intercambia los dos grupos extremos de la cadena de la aldosa.



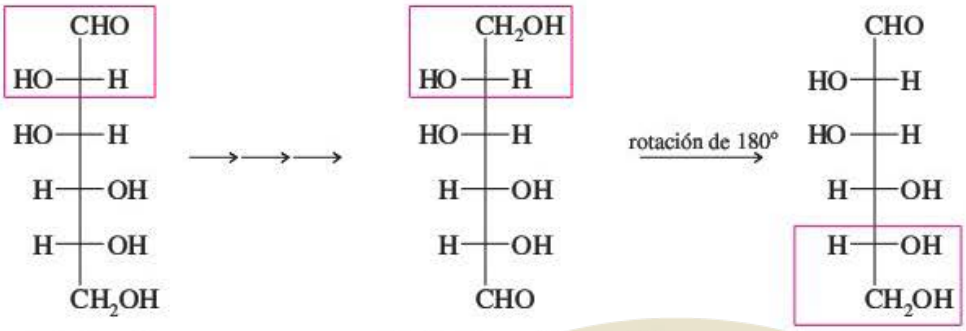
aldosa original — grupos de los extremos intercambiados

Si los dos grupos en los extremos de la estructura X se intercambian, el producto de hecho parece extraño. Recuerde que podemos rotar a 180° una proyección de Fischer; cuando hacemos esto, se vuelve evidente que el producto es un azúcar inusual de la serie L (L-gulosa). La estructura X deber ser la D-glucosa.



estructura X (D-glucosa) — grupos de los extremos intercambiados — un azúcar L (L-gulosa)

La estructura Y forma un azúcar D cuando se intercambian sus grupos de los extremos. De hecho, una rotación de 180° muestra que el producto del intercambio de los grupos de los extremos en la estructura Y ¡forma de vuelta la estructura original! La estructura Y deber se la D-manosa.



estructura Y (D-manosa) — grupos de los extremos intercambiados — estructura Y (D-manosa)

Este tipo de razonamiento puede usarse para determinar las estructuras de todas las demás aldosas. Los problemas 23-38 y 23-39 le darán alguna práctica en la determinación de las estructuras de los azúcares.

Consejo *para resolver problemas*

Al resolver este tipo de problema, con frecuencia es más sencillo comenzar con la estructura más pequeña mencionada (con frecuencia el gliceraldehído) y trabajar a la inversa estructuras mayores. Escriba todas las estructuras posibles y use las evidencias para eliminar las erróneas.

PROBLEMA 23-38

Al tratarse con fenilhidracina, las aldohexosas **A** y **B** formaron la misma osazona. En el tratamiento con ácido nítrico tibio, **A** forma un ácido aldárico ópticamente inactivo, pero el azúcar **B** forma un ácido aldárico ópticamente activo. Los azúcares **A** y **B** se degradan a la aldopentosa **C**, la cual forma un ácido aldárico ópticamente activo en el tratamiento con ácido nítrico. La aldopentosa **C** se degrada a la aldotetrosa **D**, la cual forma un ácido tartárico ópticamente activo cuando se trata con ácido nítrico. La aldotetrosa **D** se degrada a (+)-gliceraldehído. Deduzca las estructuras de los azúcares **A**, **B**, **C** y **D**, y use la figura 23-3 para determinar los nombres correctos de estos azúcares.

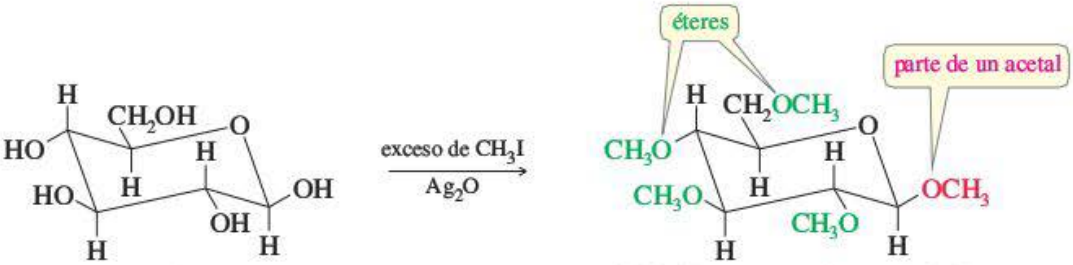
PROBLEMA 23-39

La aldosa **E** es ópticamente activa, pero el tratamiento con borohidruro de sodio la convierte a un alditol ópticamente inactivo. La degradación de Ruff de **E** forma **F**, cuyo alditol es ópticamente inactivo. La degradación de Ruff de **F** forma un D-gliceraldehído ópticamente activo. Dé las estructuras y los nombres de **E** y **F**, y sus alditoles ópticamente inactivos.

23-17 Determinación del tamaño del anillo; ruptura de los azúcares por ácido peryódico

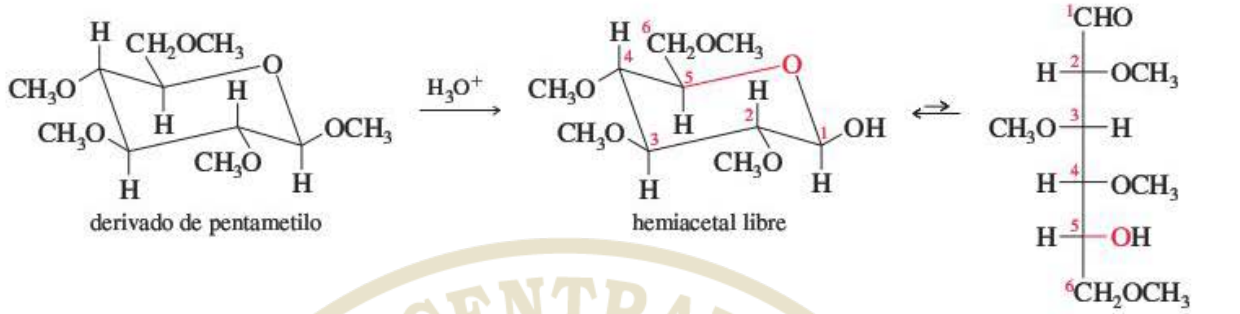
Si usamos métodos similares al de Fischer, podemos resolver la forma de cadena abierta de cualquier monosacárido. Sin embargo, como hemos visto los monosacáridos existen principalmente como hemiacetales cíclicos de piranosa o furanosa. Estos hemiacetales están en equilibrio con las formas de cadena abierta, por lo que los azúcares pueden reaccionar como hemiacetales como cetonas y aldehídos. ¿Cómo podemos congelar este equilibrio y determinar el tamaño de anillo óptimo para cualquier azúcar? Sir Walter Haworth (inventor de la proyección de Haworth) utilizó química sencilla para determinar la estructura de piranosa de la glucosa en 1926

La glucosa se convierte a un derivado de pentametilo por medio del tratamiento con yoduro de metilo y óxido de plata (sección 23-12). Sin embargo, los cinco grupos metilo no son iguales. Cuatro son éteres metílicos, pero uno es el grupo metilo glicosídico de un acetal.



β-D-glucosa — metil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-β-D-glucósido

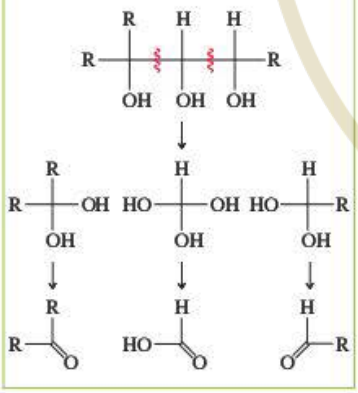
Los acetales son hidrolizados con facilidad por el ácido diluido, pero los éteres son estables en estas condiciones. El tratamiento del derivado de la pentametil glucosa con ácido diluido sólo hidroliza el grupo metilo del acetal. Haworth determinó que el grupo hidroxilo libre está en el C5 del éter hidrolizado, mostrando que la forma cíclica de la glucosa es una piranosa.



derivado de pentametilo — hemiacetal libre — forma de cadena abierta de la 2,3,4,6-*O*-tetrametil-D-glucosa

Consejo *para resolver problemas*

El ácido peryódico rompe cada enlace carbono-carbono que une dos átomos de carbono en el que ambos tienen grupos OH. A medida que rompe estos enlaces, reemplace mentalmente cada enlace roto con un grupo OH en cualquier extremo. Cualquier carbono con dos grupos OH perderá agua y se volverá un grupo carbonilo.



PROBLEMA 23-40

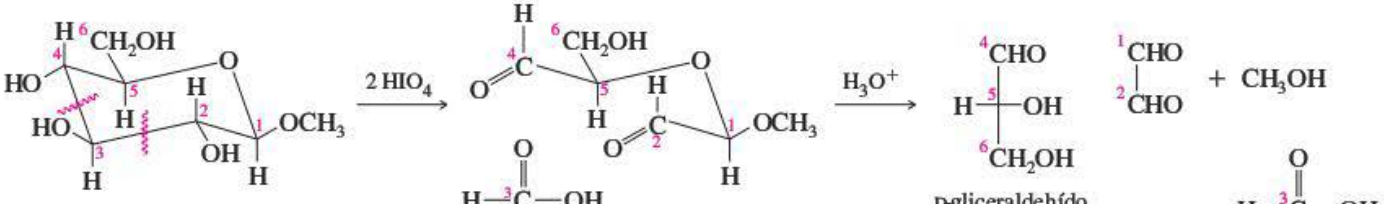
(a) Muestre el producto que resulta cuando se trata la fructosa con un exceso de yoduro de metilo y óxido de plata.
(b) Muestre qué sucede cuando se hidroliza el producto del inciso (a) usando ácido diluido.
(c) Muestre qué implican los resultados de los incisos (a) y (b) acerca de la estructura de hemiacetal de la fructosa.

Ruptura de los carbohidratos por ácido peryódico Otros métodos usados para determinar el tamaño de los anillos de los carbohidratos es la ruptura por medio del ácido peryódico. Recuerde que el ácido peryódico rompe los dioles vecinales para formar dos compuestos carbonílicos, cetonas o aldehídos, dependiendo de la sustitución del reactivo (sección 11-11B).



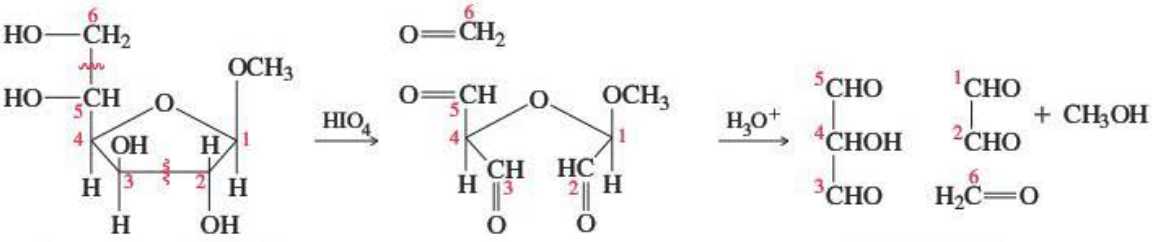
diol vecinal — cetonas y aldehídos

Debido a que los grupos éter y acetal no son afectados, la ruptura por ácido peryódico de un glicósido puede ayudar a determinar el tamaño del anillo. Por ejemplo, la oxidación con ácido peryódico del metil-β-D-glucopiranósido forma los siguientes productos. La estructura del fragmento que contiene C4, C5 y C6 implica que el glicósido original era un anillo de seis miembros enlazados a través del átomo de oxígeno en el C5.



metil-β-D-glucopiranósido — D-gliceraldehído

Por otro lado, si la glucosa fuera una furanosa (anillo de cinco miembros), la ruptura por ácido peryódico formaría un conjunto de productos completamente distinto. Debido a que la glucosa en realidad existe como una piranosa (anillo de seis miembros), estos productos no se observan.



metil β-D-glucofuranósido (no se observa)

PROBLEMA 23-41

(a) Dibuje la reacción del metil-β-D-fructofuranósido con ácido peryódico y prediga los productos.
(b) Dibuje la estructura de un metil-β-D-fructofuranósido hipotético y prediga los productos de la oxidación con ácido peryódico.
(c) La reacción del metil-β-D-glucofuranósido con ácido peryódico (mostrada anteriormente) sólo forma el enantiómero D-(+) del gliceraldehído (entre otros productos). Si oxidara un glicósido de una aldohexosa con ácido peryódico y uno de los productos fuera el enantiómero L-(−) del gliceraldehído, ¿qué le indicaría eso acerca del azúcar?

Consejo *para resolver problemas*

La ruptura sólo ocurre entre dos átomos de carbono que comparten grupos hidroxilo.

23-18 Disacáridos

Como hemos visto, el carbono anomérico de un azúcar puede reaccionar con el grupo hidroxilo de un alcohol para formar un acetal llamado *glicósido*. Si el grupo hidroxilo es parte de otra molécula de azúcar, entonces el producto del glicósido es un **disacárido**, un azúcar compuesto de dos unidades de monosacárido (figura 23-16).

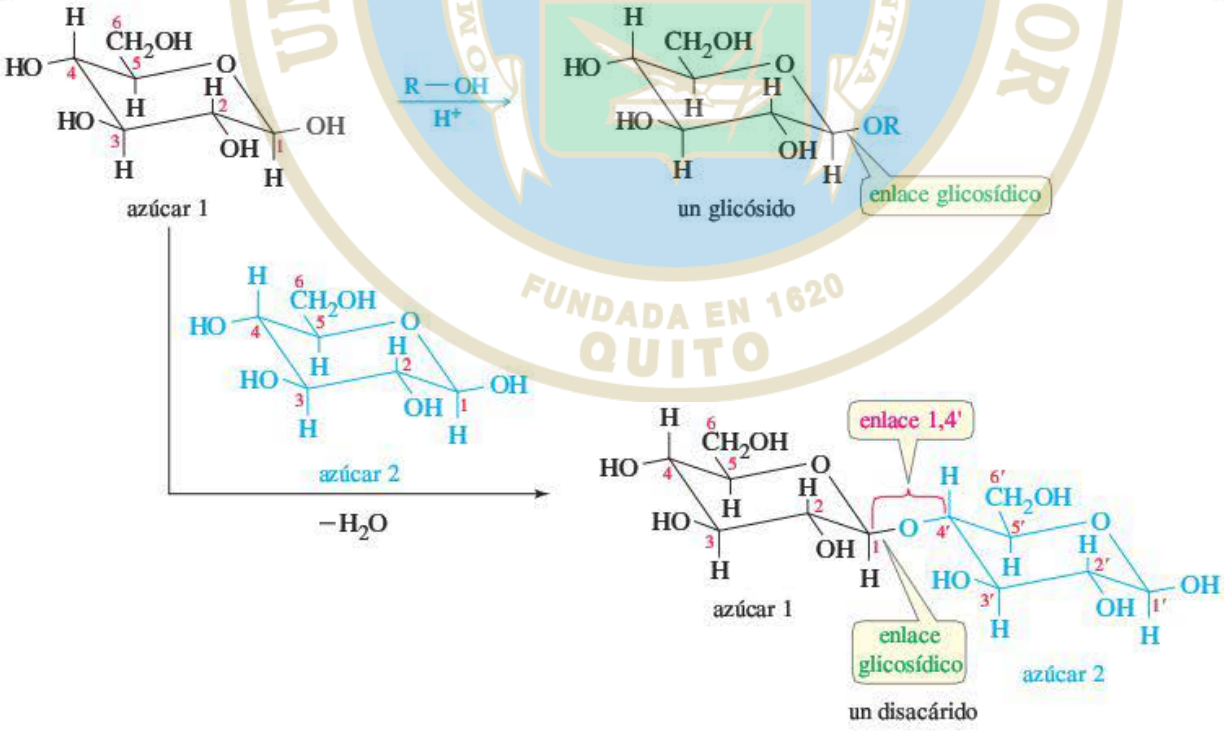


FIGURA 23-16
Disacáridos. Un azúcar reacciona con un alcohol para formar un acetal llamado glicósido. Cuando el alcohol es parte de otro azúcar, el producto es un disacárido.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SCIENTIA SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

En principio, el carbono anomérico puede reaccionar con *cualquiera* de los grupos hidroxilo de otro azúcar para formar un disacárido. Sin embargo, en los disacáridos de origen natural hay tres arreglos de enlace glicosídico comunes.

1. Enlace 1,4′. El carbono anomérico está enlazado al átomo de oxígeno en el C4 del segundo azúcar. El símbolo prima (′) en 1,4′ indica que el C4 está en el segundo azúcar.
2. Enlace 1,6′. El carbono anomérico está enlazado al átomo de oxígeno en el C6 del segundo azúcar.
3. Enlace 1,1′. El carbono anomérico del primer azúcar está enlazado a través de un átomo de oxígeno al carbono anomérico del segundo azúcar.

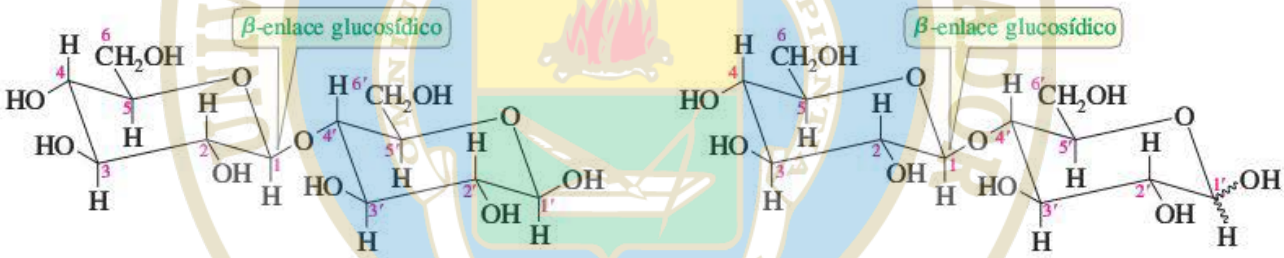
Consideraremos algunos disacáridos de estado natural con esos enlaces glicosídicos comunes.

23-18A Enlace 1,4′: celobiosa, maltosa y lactosa

El enlace glicosídico más común es el enlace 1,4′. El carbono anomérico de un azúcar está enlazado al átomo de oxígeno en el C4 del segundo anillo.

Celobiosa: un enlace glucosídico β-1,4′ La *celobiosa*, el disacárido obtenido por medio de la hidrólisis parcial de la celulosa, contiene un enlace 1,4′. En la celobiosa, el carbono anomérico de una unidad de glucosa está enlazado a través de un enlace carbono-oxígeno ecuatorial (β) al C4 de otra unidad de glucosa. A este enlace β-1,4′ de un acetal de *glucosa* se le llama ***enlace glucosídico*** β-1,4′.

Celobiosa, 4-O-(β-D-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosa o 4-O-(β-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa



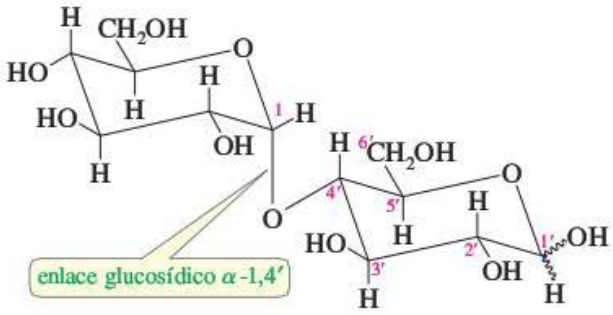
Dos maneras alternas de dibujar y nombrar la celobiosa

El nombre completo para la celobiosa, 4-*O*-(β-D-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosa, da su estructura. El nombre indica que el anillo de β-D-glucopiranosa (el anillo a la derecha) está sustituido en su posición 4 por un oxígeno enlazado a un anillo de β-D-glucopiranosilo), dibujado a la izquierda. El nombre entre paréntesis indica que el sustituyente es una β-glucosa y la terminación *-silo* indica que este anillo es un glicósido. El anillo izquierdo con la terminación *-silo* es un acetal y no puede mutarrotar, mientras que el anillo derecho con la terminación *-osa* es un hemiacetal y sí puede hacerlo. Debido a que la celobiosa tiene una unidad de glucosa en la forma de hemiacetal (y por tanto está en equilibrio con su forma de aldehído de cadena abierta), es un azúcar reductor. De nuevo, la terminación *-osa* indica un azúcar reductor que mutarrota.

Los azúcares que mutarrotan con frecuencia se muestran con una línea ondulada al grupo hidroxilo anomérico libre, lo que significa que pueden existir como una mezcla en equilibrio de los dos anómeros. Sus nombres con frecuencia se dan sin especificar la estereoquímica de este grupo hidroxilo que mutarrota, como en la 4-*O*-(β-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa.

Maltosa: un enlace glucosídico α-1,4′ La *maltosa* es un disacárido formado cuando se trata el almidón con germinado de cebada, llamado *malta*. Este proceso de malteado es el primer paso en la elaboración de la cerveza, que convierte los polisacáridos a disacáridos y monosacáridos que se fermentan con mayor facilidad. Como la celobiosa, la maltosa contiene un enlace glicosídico 1,4′ entre dos unidades de glucosa. La diferencia en la maltosa es que la estereoquímica del enlace glucosídico es α en vez de β.

Maltosa, 4-O-(α-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa



Al igual que la celobiosa, la maltosa tiene un anillo de hemiacetal libre (a la derecha). Este hemiacetal está en equilibrio con su forma de cadena abierta y mutarrota, y puede existir en cualquiera de las formas anoméricas α o β. Debido a que la maltosa existe en equilibrio con un aldehído de cadena abierta, se reduce con el reactivo de Tollens y la maltosa es un azúcar reductor.

PROBLEMA 23-42

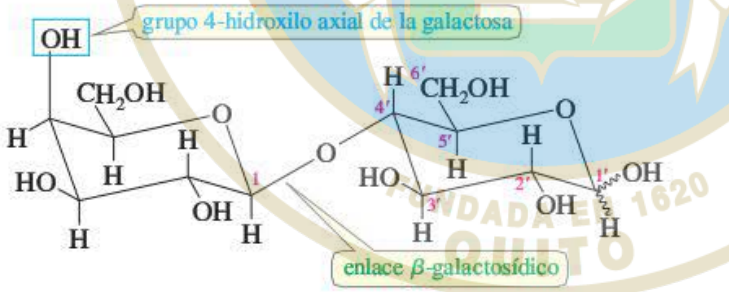
Dibuje las estructuras de los anómeros de maltosa α y β que mutarrotan individuales.

PROBLEMA 23-43

Dé una ecuación para mostrar la reducción del reactivo de Tollens por la maltosa.

Lactosa: un enlace galactosídico β-1,4′ La *lactosa* es similar a la celobiosa, excepto que el glicósido (anillo izquierdo) en la lactosa es galactosa en vez de glucosa. La lactosa está compuesta de una unidad de galactosa y una unidad de glucosa. Los dos anillos están enlazados por medio de un enlace β-glicosídico del acetal de la galactosa a la posición 4 en el anillo de la glucosa: un **enlace *galactosídico* β-1,4′**.

Lactosa, 4-O-(β-D-galactopiranosil)-D-glucopiranosa



La lactosa se encuentra de manera natural en la leche de los mamíferos, incluyendo las vacas y humanos. La hidrólisis de la lactosa requiere una enzima β-galactosidasa (en ocasiones llamada lactasa). Algunos humanos sintetizan una β-galactosidasa, pero otros no. Esta enzima está presente en los fluidos digestivos de los infantes normales para hidrolizar su leche materna. Una vez que el niño deja de tomar leche, la producción de la enzima se detiene de manera gradual. En la mayor parte del mundo, la gente no usa productos lácteos después de la niñez temprana y la población adulta ya no puede digerir la lactosa. El consumo de leche o productos lácteos puede ocasionar molestias digestivas en la gente *intolerante a la lactosa* que carece de la enzima β-galactosidasa. Los bebés intolerantes a la lactosa tienen que beber leche de soya u otra fórmula libre de lactosa.

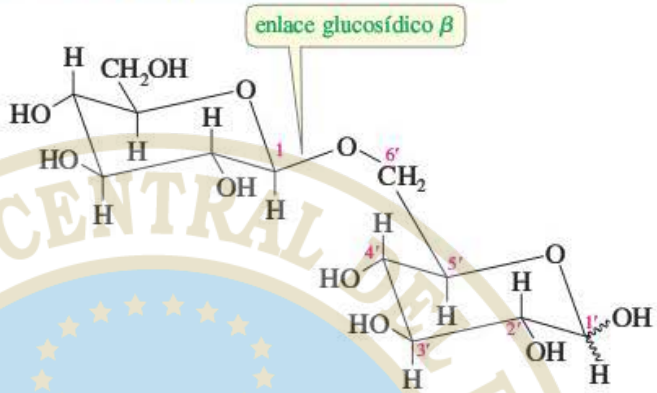
PROBLEMA 23-44

¿La lactosa mutarrota? ¿Es un azúcar reductor? Explique. Dibuje las dos formas anoméricas de la lactosa.

23-18B Enlace 1,6′: gentiobiosa

Además del enlace glicosídico 1,4′ común, el enlace 1,6′ también se encuentra en los carbohidratos de origen natural. En un enlace 1,6′, el carbono anomérico de un azúcar se enlaza al oxígeno del carbono terminal (C6) de otro. Este enlace forma un tipo distinto de arreglo estereoquímico, debido a que el grupo hidroxilo en el C6 está en un átomo de carbono que no forma parte del anillo. La gentiobiosa es un azúcar con dos unidades de glucosa unidas por un enlace glucosídico β-1,6′.

Gentiobiosa, 6-O-(β-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa



Aunque el enlace 1,6′ es raro en los disacáridos, se encuentra por lo regular como un punto de ramificación en los polisacáridos. Por ejemplo, la ramificación en la amilopectina (almidón insoluble) ocurre en los enlaces 1,6′, como se explica en la sección 23-19B.

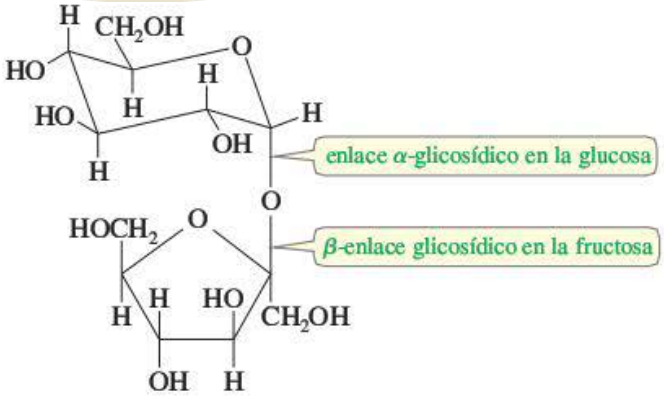
PROBLEMA 23-45

¿La gentiobiosa es un azúcar reductor?, ¿mutarrota? Explique su razonamiento.

23-18C Enlace de dos carbonos anoméricos: sacarosa

Algunos azúcares se unen por medio de un enlace glicosídico directo entre sus átomos de carbono anoméricos: un enlace 1,1′. Por ejemplo, la *sacarosa* (azúcar de mesa común) está compuesta de una unidad de glucosa y una unidad de fructosa enlazadas por medio de un átomo de oxígeno que enlaza sus átomos de carbono anoméricos. (Debido a que la fructosa es una cetosa y su carbono anomérico es el C2, éste es en realidad un enlace 1,2′.) Observe que el enlace es en la posición α con respecto al anillo de glucosa y en la posición β con respecto al anillo de fructosa.

Sacarosa α-D-glucopiranosil-β-D-fructofuranósido
(o β-D-fructofuranosil-α-D-glucopiranósido)



La sacarosa (un azúcar no reductor) no es tan fácil de oxidar como un azúcar reductor, por lo que es mucho más útil para la conservación de los alimentos como mermeladas y jaleas. Un azúcar reductor como la glucosa se oxidaría y se echaría a perder.

Ambas unidades de monosacáridos en la sacarosa están presentes como acetales, o glicósidos. Ningún anillo está en equilibrio con su forma de aldehído o cetona de cadena abierta, por

lo que la sacarosa no reduce el reactivo de Tollens y no puede mutarrotar. Debido a que ambas unidades son glicósidos, el nombre sistemático de la sacarosa puede listarse de cualquiera de los dos glicósidos como si fuera un sustituyente en el otro. Ambos nombres sistemáticos terminan con el sufijo *-ósido*, que indica un azúcar no reductor que no mutarrota. Como muchos otros nombres comunes, la *sacarosa* termina con el sufijo *-osa* aun cuando es un azúcar no reductor. Los nombres comunes no son indicadores confiables de las propiedades de los azúcares.

La sacarosa se hidroliza mediante enzimas llamadas *invertasas*, que se encuentran en las abejas y levaduras, que hidrolizan de manera específica el enlace del β-D-fructofuranósido. A la mezcla resultante de glucosa y fructosa se le llama *azúcar invertido* debido a que la hidrólisis convierte la rotación positiva (+66.5°) de la sacarosa a una rotación negativa que es el promedio de la glucosa [+52.7°] y la fructosa [−92.4°]. La forma más común del azúcar invertido es la miel, una mezcla sobresaturada de glucosa y fructosa hidrolizada a partir de la sacarosa por medio de la enzima invertasa de las abejas. La glucosa y la fructosa alguna vez fueron llamadas *dextrosa* y *levulosa*, respectivamente, de acuerdo a sus signos de rotación opuestos.

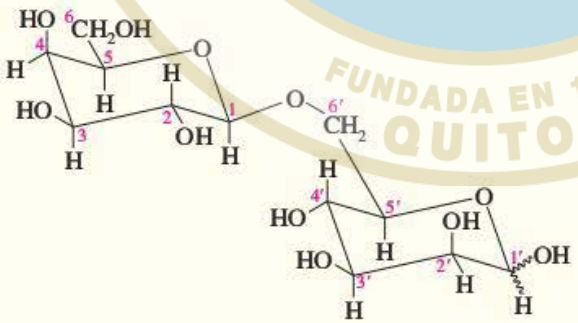
PROBLEMA RESUELTO 23-3

Un carbohidrato desconocido de fórmula $C_{12}H_{22}O_{11}$ reacciona con el reactivo de Tollens para formar un espejo de plata. Una α-glicosidasa no tiene efecto sobre el carbohidrato, pero una β-galactosidasa lo hidroliza a D-galactosa y D-manosa. Cuando el carbohidrato se metila (usando yoduro de metilo y óxido de plata) y después se hidroliza con HCl diluido, los productos son 2,3,4,6-tetra-*O*-metilgalactosa y 2,3,4-tri-*O*-metilmanosa. Proponga una estructura para este carbohidrato desconocido.

SOLUCIÓN

La fórmula muestra que es un disacárido compuesto de dos hexosas. La hidrólisis forma D-galactosa y D-manosa, identificando las dos hexosas. La hidrólisis requiere una β-galactosidasa, lo que muestra que la galactosa y la manosa están enlazadas por medio de un enlace β-galactosilo. Dado que el carbohidrato original es un azúcar reductor, una de las hexosas debe estar en una forma de hemiacetal libre. La galactosa está presente como un glicósido; por tanto, la manosa debe estar presente en su forma de hemiacetal. El carbohidrato desconocido debe ser (β-galactosil)-manosa.

El procedimiento de metilación/hidrólisis muestra el punto de unión del enlace glicosídico a la manosa y también confirma el tamaño de los anillos con seis miembros. En la galactosa, todos los grupos hidroxilo están metilados excepto en el C1 y el C5. C1 es el carbono anomérico y el oxígeno en el C5 se usa para formar el hemiacetal del anillo de la piranosa. En la manosa, todos los grupos hidroxilo están metilados excepto en el C1, C5 y C6. El oxígeno en el C5 se usa para formar el anillo de la piranosa (el oxígeno en el C6 formaría un anillo de siete miembros menos estable); por tanto, el oxígeno en el C6 debe estar involucrado en el enlace glicosídico. Aquí se muestra la estructura y el nombre sistemático.



6-*O*-(β-D-galactopiranosil)-D-manopiranosa

PROBLEMA 23-46

La trehalosa es un disacárido no reductor ($C_{12}H_{22}O_{11}$) aislado del hongo venenoso *Amanita muscaria*. El tratamiento con una α-glucosidasa convierte la trehalosa en dos moléculas de glucosa, pero no ocurre una reacción cuando la trehalosa se trata con una β-glucosidasa. Cuando la trehalosa se metila con sulfato de dimetilo en una base suave y después se hidroliza, el único producto es la 2,3,4,6-tetra-*O*-metilglucosa. Proponga una estructura completa y el nombre sistemático para la trehalosa.

RSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1620 QUITO

PROBLEMA 23-47

La *rafinosa* es un trisacárido ($C_{18}H_{32}O_{16}$) aislado de la harina de la semilla de algodón. La rafinosa no reduce el reactivo de Tollens y no mutarrota. La hidrólisis completa de la rafinosa forma D-glucosa, D-fructosa y D-galactosa. Cuando la rafinosa se trata con invertasa, los productos son D-fructosa y un disacárido reductor llamado *melibiosa*. La rafinosa no se afecta por el tratamiento con una β-galactosidasa, pero una α-galactosidasa la hidroliza a D-galactosa y sacarosa. Cuando la rafinosa se trata con sulfato de dimetilo y una base seguidos por una hidrólisis, los productos son 2,3,4-tri-*O*-metilglucosa, 1,3,4,6-tetra-*O*-metilfructosa y 2,3,4,6-tetra-*O*-metilgalactosa. Determine las estructuras completas de la rafinosa y la melibiosa, y dé un nombre sistemático para la melibiosa.

23-19 Polisacáridos

Los **polisacáridos** son carbohidratos que contienen varias unidades de monosacárido unidas por medio de enlace glicosídicos. Son una clase de *biopolímeros* o polímeros de origen natural. A los polisacáridos más pequeños, que contienen alrededor de tres a diez unidades de monosacárido, en ocasiones se les llaman **oligosacáridos**. La mayoría de los polisacáridos tienen cientos o miles de unidades de azúcar sencillas enlazadas entre sí en cadenas de polímero largas. Excepto para las unidades en los extremos de las cadenas, todos los átomos de carbono anoméricos de los polisacáridos están involucrados en enlaces glicosídicos de acetales. Por tanto, los polisacáridos no dan reacciones evidentes con el reactivo de Tollens y no mutarrotan.



Las propiedades acústicas de la celulosa nunca han sido superadas por otras sustancias. Aquí, un laudero talla el maple para su uso en un violín.

23-19A Celulosa

La **celulosa**, un polímero de la D-glucosa, es el material orgánico más abundante. La celulosa es sintetizada por las plantas como un material estructural para soportar el peso de la planta. Las moléculas de celulosa largas, llamadas *microfibrillas*, se mantienen en paquetes por medio de enlaces de hidrógeno entre los muchos grupos —OH de los anillos de glucosa. Alrededor del 50 por ciento de la madera seca y del 90 por ciento de la fibra de algodón es celulosa.

La celulosa se compone de unidades de D-glucosa enlazadas por medio de enlaces glicosídicos β-1,4′. Este arreglo de enlace (como el de la celobiosa) es bastante rígido y muy estable, lo que le da a la celulosa propiedades apropiadas para un material estructural. La figura 23-17 muestra una estructura parcial de la celulosa.

Los humanos y otros mamíferos carecen de la enzima β-glucosidasa necesaria para hidrolizar la celulosa, por lo que no la pueden usar de manera directa como alimento. Sin embargo, varios grupos de bacterias y protozoarios hidrolizan la celulosa. Las termitas y los rumiantes mantienen colonias de estas bacterias en sus tractos digestivos. Cuando una vaca come heno, estas bacterias convierten alrededor del 20 al 30 por ciento de la celulosa a carbohidratos digeribles.

El **rayón** es una fibra hecha de celulosa que se ha convertido en un derivado soluble y después regenerado. En el *proceso viscoso* común, la pulpa de la madera se trata con disulfuro de carbono e hidróxido de sodio para convertir los grupos hidroxilo libres en xantatos, los cuales son solubles en agua. La disolución es muy viscosa (por esto se denomina *viscosa*) pasa, o se extrude a través de una hiladora hacia una disolución acuosa de bisulfato de sodio, donde se regenera una fibra de celulosa insoluble. Como alternativa, la disolución viscosa puede ser extruida en hojas para producir películas de *celofán*. El rayón y el algodón son celulosa, pero el hilo de rayón puede ser mucho más resistente debido a que consiste en fibras largas extruidas de manera continua, en vez de fibras de algodón cortas hiladas entre sí.

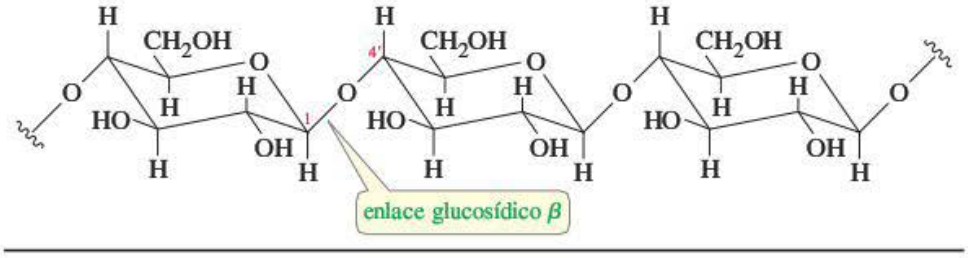


FIGURA 23-17
Estructura parcial de la celulosa. La celulosa es un polímero β-1,4′ de la D-glucosa, nombrado de manera sistemática como poli 1,4′-*O*-β-D-glucopiranósido).

$$\underset{\text{celulosa}}{\text{ROH}} + CS_2 + NaOH \longrightarrow \underset{\text{derivados de xantato (viscosa)}}{\left[RO-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-S^-\right]Na^+} + H_2O$$

$$\underset{\text{extruida en una disolución}}{\left[RO-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-S^-\right]Na^+} + NaHSO_4 \xrightarrow[H_2O]{} \underset{\substack{\text{rayón}\\ \text{(celulosa regenerada)}}}{\text{ROH}} + CS_2 + Na_2SO_4$$

PROBLEMA 23-48

La celulosa se convierte en *acetato de celulosa* por medio del tratamiento con anhídrido acético y piridina. El acetato de celulosa es soluble en disolventes orgánicos comunes, y se disuelve con facilidad y se hila en fibras. Muestre la estructura del acetato de celulosa.

23-19B Almidones: amilosa, amilopectina y glucógeno

Las plantas usan los gránulos del almidón para almacenar energía. Cuando los gránulos se secan y se muelen, pueden separarse diferentes tipos de almidones mezclándolos con agua caliente. Alrededor del 20 por ciento del almidón es *amilosa* soluble en agua y el 80 por ciento restante es *amilopectina* insoluble en agua. Cuando se trata el almidón con ácido diluido o las enzimas apropiadas, se hidroliza de manera progresiva a maltosa y después a glucosa.

Amilosa Al igual que la celulosa, la **amilosa** es un polímero lineal de la glucosa con enlaces glicosídicos 1,4′. La diferencia está en la estereoquímica del enlace. La amilosa tiene enlaces α-1,4′ mientras que la celulosa tiene enlaces β-1,4′. En la figura 23-18 se muestra una estructura parcial de la amilosa.

La diferencia estereoquímica sutil entre la celulosa y la amilosa resulta en algunas diferencias físicas y químicas sorprendentes. El enlace α en la amilosa pliega la cadena de polímero en una estructura helicoidal. Este plegado incrementa los enlaces por puente de hidrógeno con el agua y suministra la solubilidad adicional. Como resultado, la amilosa es soluble en agua y la celulosa no lo es. La celulosa es rígida y resistente, mientras que la amilosa no lo es. A diferencia de la celulosa, la amilosa es una excelente fuente alimenticia. El enlace glucosídico α-1,4′ se hidroliza con facilidad por medio de una enzima α-glucosidasa, que se encuentra en todos los animales.

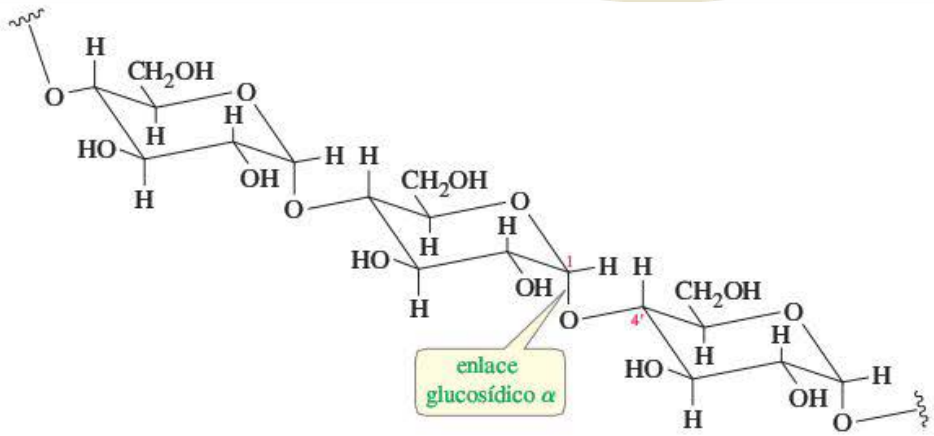


FIGURA 23-18
Estructura parcial de la amilosa. La amilosa es un polímero α-1,4′ de la glucosa, nombrado de manera sistemática como poli(1,4′-*O*-α-D-glucopiranósido). La amilosa difiere de la celulosa sólo en la estereoquímica del enlace glicosídico.

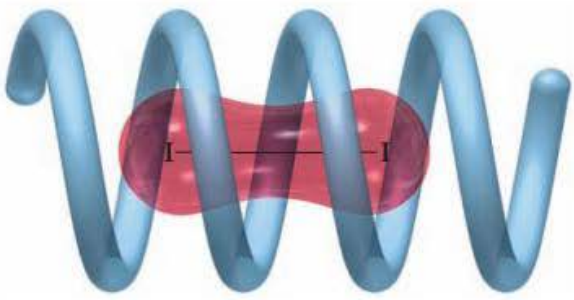


FIGURA 23-19
El complejo de almidón-yodo de la amilosa. La hélice de la amilosa forma un complejo azul de transferencia de carga con el yodo molecular.

La estructura helicoidal de la amilosa también sirve como la base de una reacción interesante y útil. El interior de la hélice es justo del tamaño correcto y tiene la polaridad para aceptar una molécula de yodo (I_2). Cuando el yodo está presente dentro de esta hélice, resulta un complejo azul oscuro de almidón-yodo (figura 23-19). Ésta es la base de la prueba de *almidón-yoduro* para los oxidantes. El material que se probará se adiciona a una disolución acuosa de amilosa y yoduro de potasio. Si el material es un oxidante, parte del yoduro (I^-) se oxida a yodo (I_2), el cual forma el complejo azul con la amilosa.

Amilopectina La **amilopectina**, la fracción insoluble del almidón, también es principalmente un polímero α-1,4′ de la glucosa. La diferencia entre la amilosa y la amilopectina se encuentra en la naturaleza ramificada de la amilopectina, con un punto de ramificación aproximadamente cada 20 a 30 unidades de glucosa. Otra cadena comienza en cada punto de ramificación, conectada a la cadena principal por medio de un enlace glicosídico α-1,6′. En la figura 23-20 se muestra una estructura parcial de la amilopectina, incluyendo un punto de ramificación.

Las dietas bajas en carbohidratos que restringen la ingesta de éstos, en ocasiones da como resultado la pérdida de peso rápida. Se pierde peso debido a que el glucógeno y los ácidos grasos se queman para mantener los niveles de glucosa en la sangre.

Glucógeno El **glucógeno** es el carbohidrato que usan los animales para almacenar glucosa y disponer de energía de manera rápida. Una gran cantidad de glucógeno se almacena en los

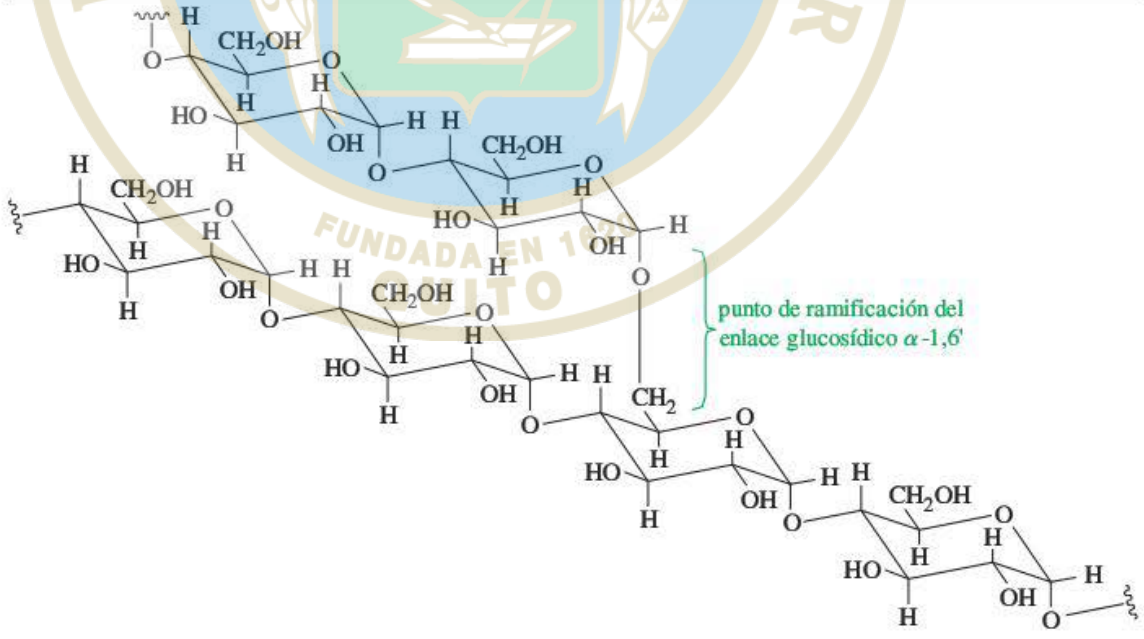


FIGURA 23-20
Estructura parcial de la amilopectina. La amilopectina es un polímero α-1,4′ ramificado de la glucosa. En los puntos de ramificación, existe un enlace α-1,6′ que proporciona el punto de unión para otra cadena. El glucógeno tiene una estructura similar, excepto que su ramificación es más extensa.

músculos, lista para la hidrólisis inmediata y el metabolismo. El glucógeno adicional se almacena en el hígado, donde puede hidrolizarse a glucosa para la secreción en la corriente sanguínea, proporcionando a un atleta su "segundo aire."

La estructura del glucógeno es similar a la de la amilopectina, pero con una ramificación más extensa. La estructura altamente ramificada del glucógeno deja muchos grupos extremos disponibles para la hidrólisis rápida y así proveer la glucosa necesaria para el metabolismo.

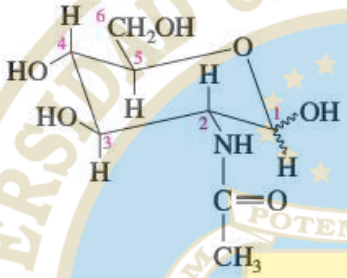


Esta cigarra está mudando su exoesqueleto ninfal. La quitina suministra la resistencia y la rigidez a los exoesqueletos de los insectos, pero no puede crecer y cambiar de forma con el insecto.

23-19C Quitina: Un polímero de la *N*-acetilglucosamina

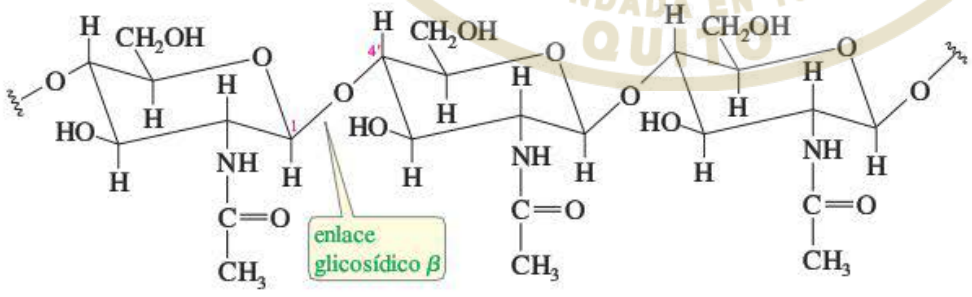
La **quitina** forma el exoesqueleto de los insectos. En los crustáceos, la quitina forma una matriz que une los cristales de carbonato de calcio al exoesqueleto. La quitina es distinta a los demás carbohidratos que hemos estudiado. Es un polímero de *N*-acetilglucosamina, un **amino azúcar** (en realidad una amida) que es común en los organismos vivos. En la *N*-acetilglucosamina, el grupo hidroxilo en el C2 de la glucosa es reemplazado por un grupo amino (formando glucosamina) y ese grupo amino se acetila.

N-acetilglucosamina o 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa

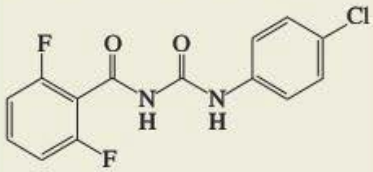


La quitina se enlaza como la celulosa, excepto que usa *N*-acetilglucosamina en vez de glucosa. Como otras amidas, la *N*-acetilglucosamina forma enlaces por puente de hidrógeno excepcionalmente fuertes entre los grupos carbonilo de la amida y los protones del N—H. Los enlaces glicosídicos son enlaces β-1,4′, lo que le da a la quitina rigidez estructural, resistencia y estabilidad que exceden incluso a la celulosa. Desafortunadamente, este polímero rígido y resistente no puede expandirse con facilidad, por lo que debe mudarse de manera periódica a medida que el animal crece.

Quitina o poli(1,4′-O-β-2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranósido), un polímero enlazado β-1,4′ de la N-acetilglucosamina



Los inhibidores de la quitina sintasa se usan de manera comercial como insecticidas, debido a que evitan la formación de un nuevo exoesqueleto y la muda del antiguo. El insecto que queda atrapado en el exoesqueleto viejo no puede crecer. Estos inhibidores son muy tóxicos para los insectos y crustáceos, pero poco tóxicos para los mamíferos. La mayoría de los inhibidores de la quitina sintasa comunes son benzoilureas sustituidas como el diflubenzurón, el cual fue registrado por primera vez como un insecticida en 1976.



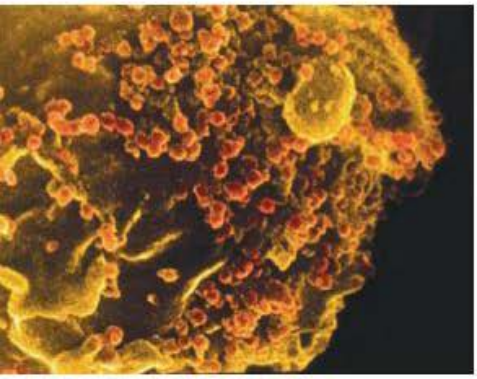
diflubenzurón o Dimlin™

23-20 Ácidos nucleicos: introducción

Los ácidos nucleicos son polímeros sustituidos de la aldopentosa ribosa que transportan la información genética de un organismo. Una pequeña cantidad de ADN en un óvulo fertilizado determina las características físicas del animal completamente desarrollado. La diferencia entre una rana y un ser humano está codificada en una parte muy pequeña de este ADN. Cada célula transporta un conjunto completo de instrucciones genéticas que determinan el tipo de célula, cuál será su función, cuándo crecerá y se dividirá, y cómo sintetizará todas las proteínas estruc-

turales, enzimas, grasas, carbohidratos y otras sustancias que la célula y el organismo necesitan para sobrevivir.

Las dos clases principales de ácidos nucleicos son los **ácidos ribonucleicos (ARN)** y los **ácidos desoxirribonucleicos (ADN)**. En la célula común, el ADN se encuentra principalmente en el núcleo, donde transporta el código genético permanente. Las moléculas de ADN son enormes, con masas moleculares de hasta 50 mil millones. Cuando la célula se divide, el ADN se replica para formar dos copias para las células hijas. El ADN es relativamente estable, proporcionando un medio para la transmisión de la información genética de una generación a la siguiente.



El VIH (el virus del SIDA) se muestra aquí atacando un linfocito T-4. El VIH es un virus del ARN cuyo material genético debe ser traducido a ADN antes de insertarse en el ADN de la célula huésped. Varios de los fármacos contra el SIDA están orientados a la detención de esta transcripción inversa del ARN a ADN. (Magnificación de 1000X).

Las moléculas de ARN por lo general son mucho más pequeñas que el ADN y son más fáciles de hidrolizar y descomponer. El ARN por lo común sirve como una copia de trabajo del ADN nuclear que se está decodificando. El ADN nuclear dirige la síntesis del *ARN mensajero*, que deja el núcleo para servir como una plantilla para la construcción de las moléculas de las proteínas en los ribosomas. Después de haber servido a su propósito, el ARN mensajero se rompe de manera enzimática a sus partes componentes, las cuales se vuelven disponibles para ensamblarse en nuevas moléculas de ARN para dirigir otras síntesis.

El esqueleto del ácido nucleico es un polímero de anillos de ribofuranósido (anillos de cinco miembros del azúcar ribosa) enlazados por medio del grupo éster de fosfato. Cada unidad de ribosa transporta una base heterocíclica que provee parte de la información necesaria para especificar un aminoácido particular en la síntesis de proteínas. La figura 23-21 muestra el esqueleto de ribosa-fosfato del ARN.

El ADN y el ARN contienen cada uno cuatro monómeros, llamados **nucleótidos**, que difieren en la estructura de las bases enlazadas a las unidades de ribosa. Sin embargo, esta estructura engañosamente sencilla codifica información compleja justo como los bits 0 y 1 usados por una computadora para codificar programas complejos. Primero consideramos la estructura de los nucleótidos individuales, después el enlazamiento de estos monómeros en ácidos nucleicos de cadena sencilla y por último el apareamiento de bases que une dos cadenas en la hélice doble del ADN nuclear.

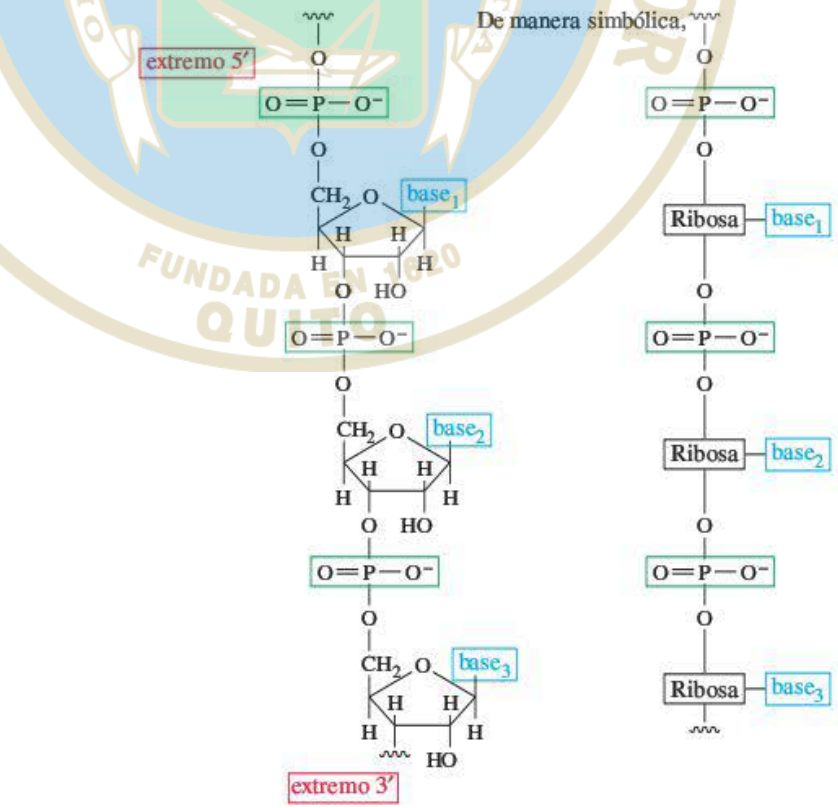
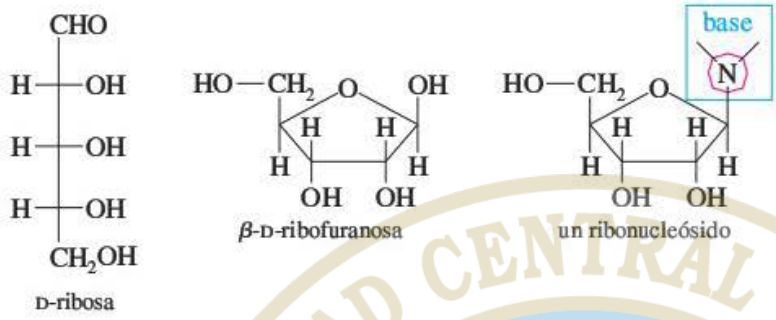


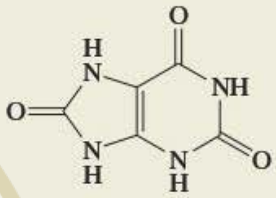
FIGURA 23-21
Un segmento corto del polímero del ARN. Los ácidos nucleicos se ensamblan en el esqueleto formado por unidades de ribofuranósido enlazadas por medio de ésteres de fosfato.

23-21 Ribonucleósidos y ribonucleótidos

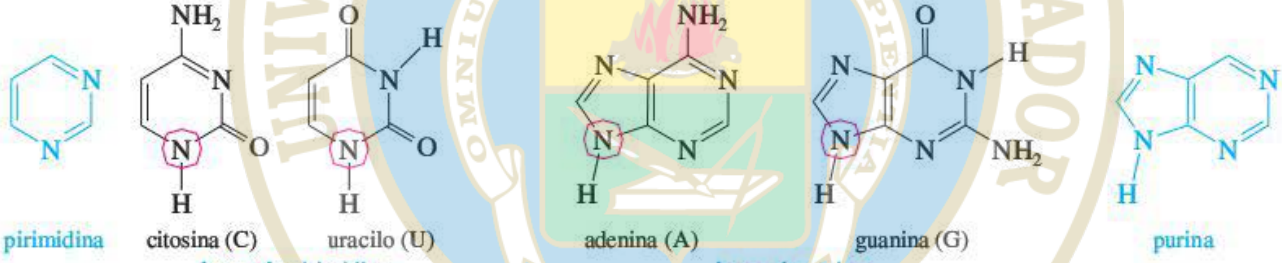
Los **ribonucleósidos** son componentes del ARN basados en glicósidos de la forma furanosa de la D-ribosa. Hemos visto (sección 23-11) que un glicósido puede tener una aglicona (el sustituyente en el carbono anomérico) enlazada por un átomo de nitrógeno. Un ribonucleósido es un β-D-ribofuranósido (un β-glucosidasa de la D-ribofuranosa) cuya aglicona es una base de nitrógeno heterocíclica. Las siguientes estructuras muestran las formas de cadena abierta y furanosa de la ribosa y un ribonucleósido con una base genérica enlazada a través de un átomo de nitrógeno.



El ácido úrico es uno de los productos finales principales del metabolismo de la purina. La gota es ocasionada por niveles elevados del ácido úrico en el cuerpo, lo que ocasiona que se precipiten cristales de este ácido en las articulaciones.



Las cuatro bases comúnmente encontradas en el ARN se dividen en dos clases: A los compuestos monocíclicos citosina y uracilo se les llaman *bases de pirimidina* debido a que parecen pirimidinas sustituidas y a los compuestos bicíclicos adenina y guanina se les llaman *bases de purina* debido a que se parecen al heterociclo bicíclico purina (sección 19-3).



Cuando se enlazan a la ribosa a través de los átomos de nitrógeno encerrados en un círculo, las cuatro bases heterocíclicas forman los cuatro ribonucleósidos citidina, uridina, adenosina y guanosina (figura 23-22). Observe que los dos sistemas de anillo (la base y el azúcar) se numeran por separado y que los carbonos del azúcar se dan en números primados. Por ejemplo, el carbono 3′ de la citidina es el C3 del anillo de la ribosa.

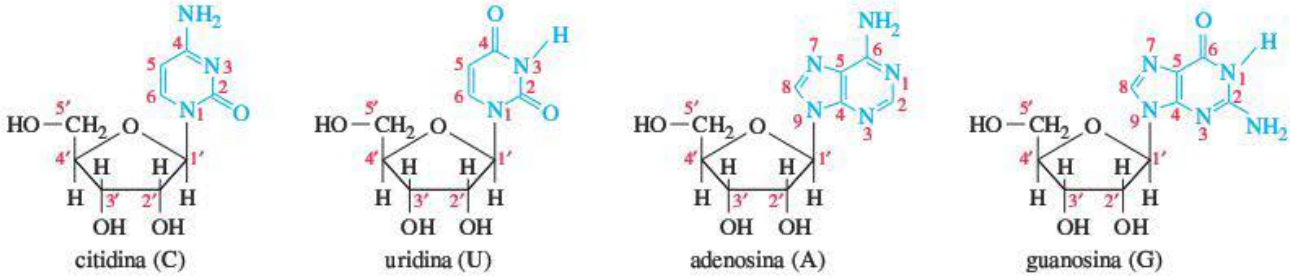


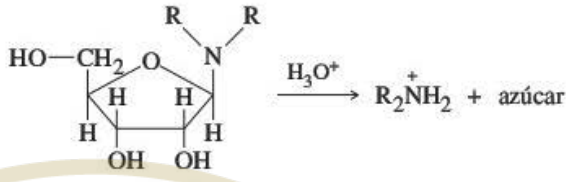
FIGURA 23-22
Los cuatro ribonucleósidos comunes son la citidina, la uridina, la adenosina y la guanosina.

PROBLEMA 23-49

La citosina, el uracilo y la guanina tienen formas tautoméricas con grupos hidroxilo aromáticos. Dibuje estas formas tautoméricas.

PROBLEMA 23-50

(a) Un aminoglicósido alifático es muy estable a las bases, pero se hidroliza rápidamente con ácido diluido. Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por un ácido.

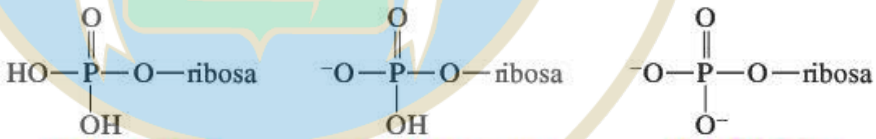


un ribósido alifático

(b) Los ribonucleósidos no son tan fáciles de hidrolizar, requieren de ácidos muy fuertes. Usando su mecanismo para el inciso (a), muestre por qué la citidina y la adenosina (por ejemplo) no se hidrolizan con facilidad. Explique por qué esta estabilidad es importante para los organismos vivos.

Ribonucleótidos El ácido ribonucleico consiste en ribonucleósidos enlazados juntos para formar un polímero. Este polímero no puede enlazarse por medio de enlaces glicosídicos como los de otros polisacáridos debido a que los enlaces glicosídicos ya se están usando para unir las bases heterocíclicas. En su lugar, las unidades de ribonucleósido se enlazan por medio de ésteres de fosfato. El grupo 5′-hidroxilo de cada ribofuranósido se esterifica a ácido fosfórico. A un ribonucleósido que es fosforilado a su carbono 5′ se le llama **ribonucleótido** ("atado" al fosfato). Los cuatro ribonucleótidos comunes, mostrados en la figura 23-23, son tan sólo versiones fosforiladas de los cuatro ribonucleósidos comunes.

Los grupos fosfato de estos ribonucleótidos pueden existir en cualquiera de los tres estados de ionización, dependiendo del pH de la disolución. En el pH casi neutro de la mayoría de los organismos (pH = 7.4) hay un protón en el grupo fosfato. Sin embargo, por convención estos grupos por lo general se escriben completamente ionizados.



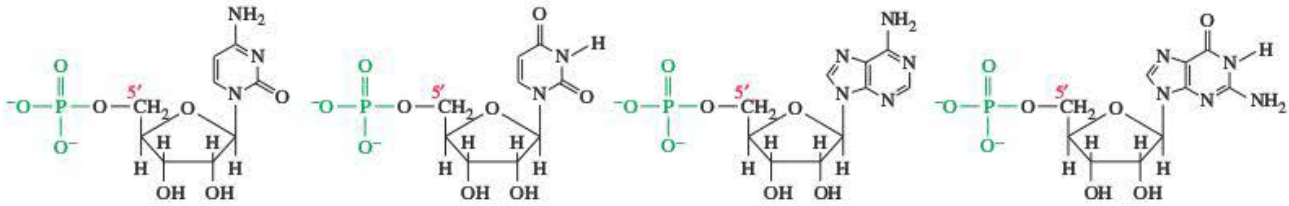
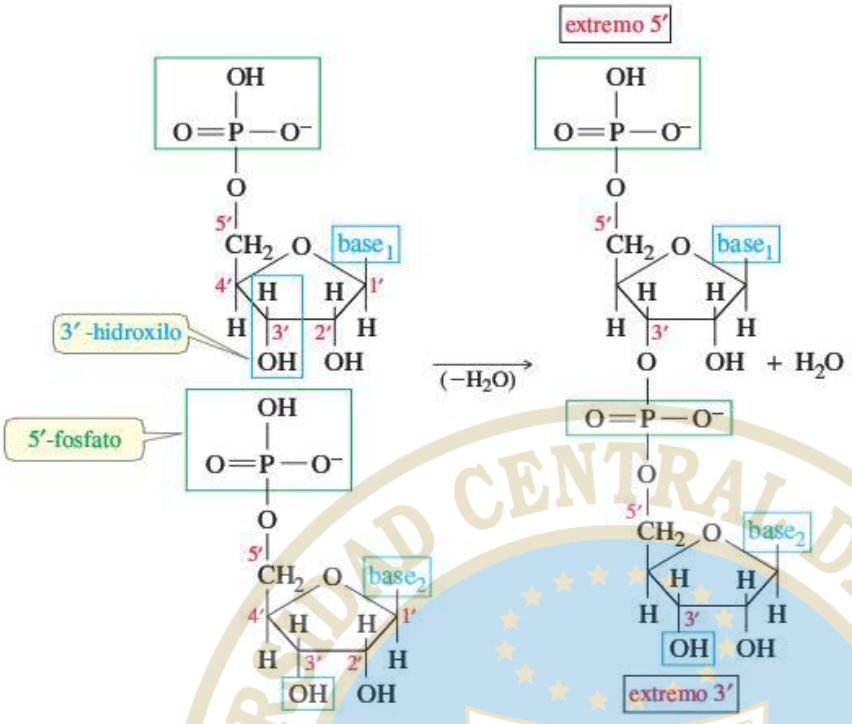


FIGURA 23-23
Cuatro ribonucleótidos comunes. Éstos son los ribonucleósidos esterificados con ácido fosfórico en su posición 5′, el $—CH_2OH$ en el extremo de la cadena de la ribosa.
*Las abreviaturas de los nucleótidos son por sus siglas en inglés; por ejemplo, Cytidine Mono Phosphate = CMP. (Nota del R.T.).



■ **FIGURA 23-24**
Enlace de fosfato de los nucleótidos en el ARN. Dos nucleótidos se unen por medio de un enlace de fosfato entre el grupo 5′-fosfato de uno y el grupo 3′-hidroxilo del otro.

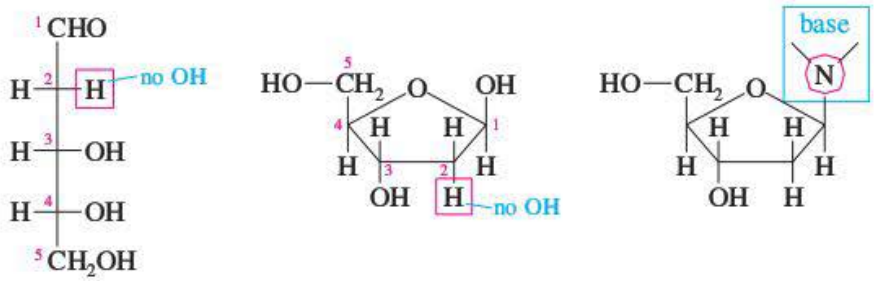
23-22 Estructura del ácido ribonucleico

Ahora que reconocemos los ribonucleótidos individuales, podemos considerar cómo se enlazan estas unidades en el polímero de ARN. Cada nucleótido tiene un grupo fosfato en su carbono 5′ (el carbono extremo de la ribosa) y un grupo hidroxilo en el carbono 3′. Dos nucleótidos se unen por medio de un enlace de éster fosfato entre el grupo 5′-fosfato de uno y el grupo 3′-fosfato del otro (figura 23-24).

El polímero de ARN consiste en muchas unidades de nucleótido enlazadas de esta manera, con un éster de fosfato enlazando el extremo 5′ de un nucleótido al extremo 3′ del otro. Una molécula de ARN siempre tiene dos extremos (a menos que esté en la forma de un anillo grande). Un extremo tiene un grupo 3′ libre y el otro tiene un grupo 5′ libre. Nos referimos a los extremos como extremo 3′ y extremo 5′, y nos referimos a las direcciones de replicación como la *dirección* 3′ → 5′ y la *dirección* 5′ → 3′. Las figuras 23-21 y 23-24 muestran segmentos cortos del ARN con el extremo 3′ y el extremo 5′ marcados.

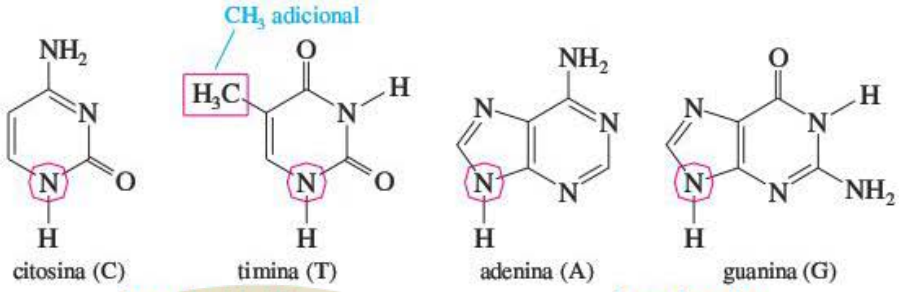
23-23 Desoxirribosa y la estructura del ácido desoxirribonucleico

Todas nuestras descripciones de los ribonucleósidos, ribonucleótidos y del ácido ribonucleico también aplican a los componentes del ADN. La diferencia principal entre el ARN y el ADN es la presencia de la D-2-desoxirribosa como el azúcar en el ADN en vez de la D-ribosa encontrada en el ARN. El prefijo *desoxi-* significa que falta un átomo de oxígeno y el número 2 significa que falta en C2.



D-2-desoxirribosa | β-D-2-desoxirribofuranosa | un desoxirribonucleósido

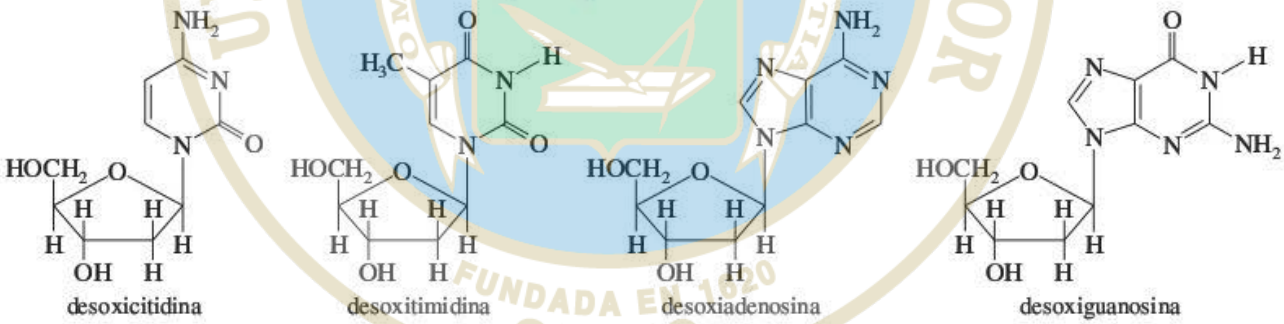
Otra diferencia clave entre el ARN y el ADN es la presencia de la timina en el ADN en vez del uracilo en el ARN. La timina es simplemente el uracilo con un grupo metilo adicional. Las cuatro bases comunes del ADN son la citosina, la timina, la adenina y la guanina.



Estas cuatro bases se incorporan en los desoxirribonucleósidos y desoxirribonucleótidos de manera similar a las bases en los ribonucleósidos y ribonucleótidos. Las siguientes estructuras muestran los nucleósidos comunes que conforman el ADN. Los nucleótidos correspondientes son simplemente las mismas estructuras con los grupos fosfato en las posiciones 5′.

La estructura del polímero de ADN es similar a la del ARN, excepto que no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono 2′ de los anillos de la ribosa. Los anillos de desoxirribosa y los fosfatos alternados actúan como el esqueleto, mientas que las bases unidas a las unidades de desoxirribosa transportan la información genética. A la secuencia de los nucleótidos se le llama **estructura primaria** de la cadena de ADN.

Los cuatro desoxirribonucleósidos comunes que conforman el ADN



23-23A Apareamiento de bases

Después de explicar la estructura primaria del ADN y el ARN, ahora consideramos cómo se reproduce o transcribe la secuencia de nucleótidos a otra molécula. Esta transferencia de información se lleva a cabo por medio de una interacción interesante por enlaces por puente de hidrógeno entre pares específicos de bases.

Cada base de pirimidina forma un par estable unido por un enlace por puente de hidrógeno con sólo una de las dos bases de purina (figura 23-25). La citosina forma un par de bases, unidas por tres enlaces por puente de hidrógeno, con la guanina. La timina (o uracilo en el ARN) forma un par de bases con la adenina, unidas por medio de dos enlaces por puente de hidrógeno. Se dice que la guanina es *complementaria* a la citosina y que la adenina es complementaria a la timina. Este apareamiento de bases se sospechó por primera vez en 1950, cuando Erwin Chargaff de la Columbia University observó que varios ADN, tomados a partir de una amplia variedad de especies, tenían cantidades casi iguales de adenina y timina, y cantidades casi iguales de guanina y citosina.



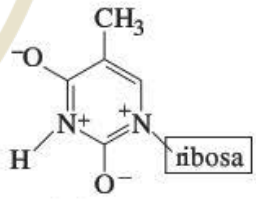


FIGURA 23-25

Apareamiento de bases en el ADN y el ARN. Cada base de purina forma un par estable unido por enlaces por puente de hidrógeno con una base de pirimidina específica. La guanina forma un par de bases con tres enlaces por puente de hidrógeno a la citosina, y la adenina forma un par de bases con dos enlaces por puente de hidrógeno a la timina (o uracilo en el ARN). Los mapas de potencial electrostático muestran que el enlace por puente de hidrógeno se lleva a cabo entre átomos de hidrógeno pobres en densidad electrónica (regiones azules y moradas) y los átomos de nitrógeno u oxígeno ricos en densidad electrónica (regiones rojas). (En estos dibujos, "ribosa" significa β-D-desoxirribofuranósido en el ADN y β-D-ribofuranósido en el ARN).

PROBLEMA 23-51

Todos los anillos de las cuatro bases heterocíclicas son aromáticos. Esto es más aparente cuando se dibujan las formas de resonancia polares de los grupos amida, como se hizo para la timina a la derecha. Vuelva a dibujar los pares de guanina-citosina y adenina-timina unidos por enlaces por puente de hidrógeno mostrados en la figura 23-25, usando las formas de resonancia polares de las amidas. Muestre cómo estas formas ayudan a explicar por qué los enlaces por puente de hidrógeno involucrados en estos apareamientos son particularmente fuertes. Recuerde que un enlace por puente de hidrógeno surge entre un átomo de hidrógeno deficiente en densidad electrónica y un par de electrones no enlazado.



23-23B Hélice doble del ADN

En 1953, James D. Watson y Francis C. Crick usaron patrones de difracción de rayos X de las fibras de ADN para determinar la estructura molecular y la conformación del ADN. Encontraron que el ADN contiene dos cadenas de polinucleótidos complementarios mantenidas entre sí por medio de enlaces por puente de hidrógeno entre las bases apareadas. La figura 23-26 muestra una porción de la cadena doble del ADN, con cada base apareada con su complemento. Las dos cadenas son *antiparalelas*: Una cadena está arreglada 3′ → 5′ de izquierda a derecha, mientras que la otra corre en la dirección opuesta, 5′ → 3′ de izquierda a derecha.

Watson y Crick también descubrieron que las dos cadenas de ADN complementarias se enrollan en una conformación helicoidal de aproximadamente 20 Å de diámetro, con ambas cadenas enrolladas alrededor del mismo eje. La hélice realiza un giro completo por cada diez residuos, o alrededor de una vuelta por cada 34 Å de longitud. La figura 23-27 muestra la hélice doble del ADN. En este dibujo, los dos esqueletos de azúcar-fosfato forman la hélice doble vertical con las bases heterocíclicas apiladas de manera horizontal en el centro. Las fuerzas

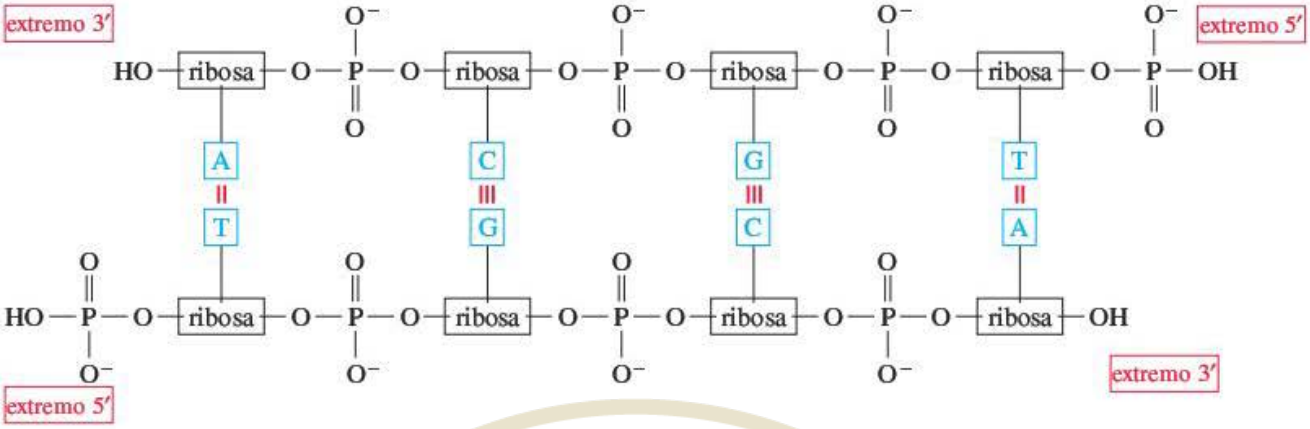


FIGURA 23-26
Cadenas antiparalelas del ADN. El ADN por lo general consiste en dos cadenas complementarias, con todos los pares de bases unidos entre sí por medio de enlaces por puente de hidrógeno. Las dos cadenas son antiparalelas, corriendo en direcciones opuestas. (En estos dibujos del ADN, "ribosa" significa β-D-2-desoxirribofuranósido).

de apilamiento atractivas entres las nubes pi de las bases aromáticas de pirimidina y purina son sustanciales, ayudando a estabilizar posteriormente el arreglo helicoidal.

Cuando el ADN experimenta la replicación (en preparación para la división celular), una enzima desenrolla parte de la cadena doble. Los nucleótidos individuales se unen de manera natural por medio de enlaces por puente de hidrógeno a sus complementarios en la parte desenrollada de la cadena original y una enzima *ADN polimerasa* acopla los nucleótidos para formar una nueva cadena. En la figura 23-28 se representa este proceso de manera esquemática. Un proceso similar transcribe el ADN a una molécula complementaria del ARN mensajero para usarse por los ribosomas como una plantilla para la síntesis de proteínas.

Se sabe mucho acerca de la replicación del ADN y de la traducción a proteína de la secuencia de las bases del ADN/ARN. Estos aspectos emocionantes de la química de los ácidos nucleicos son parte del campo de la *biología molecular* y se cubren detalladamente en los cursos de bioquímica.

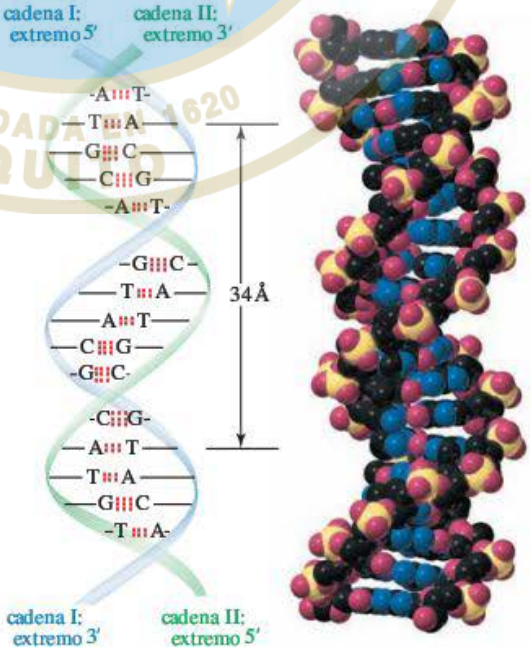
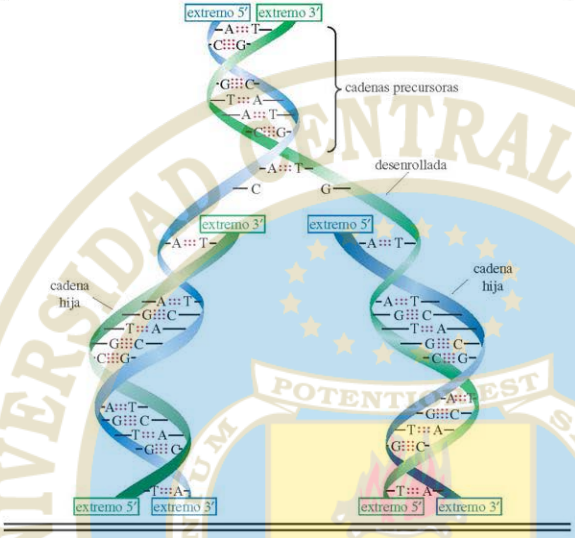


FIGURA 23-27
Hélice doble del ADN. Dos cadenas complementarias se unen por medio de enlaces por puente de hidrógeno entre los pares de bases. Esta cadena doble se enrolla en un arreglo helicoidal.





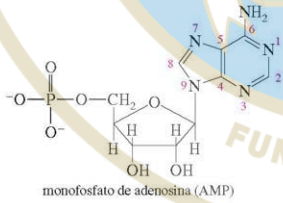
Micrografía electrónica de la cadena doble del ADN que se ha desenrollado de manera parcial para mostrar las cadenas individuales (Magnificación de 13,000X).

■ **FIGURA 23-28**
Replicación de la cadena doble del ADN. Una nueva cadena se ensambla sobre cada una de las cadenas originales, con la enzima ADN polimerasa formando los enlaces de éster fosfato del esqueleto.

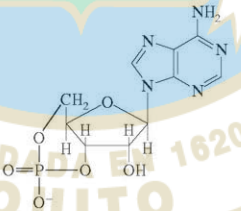
23-24 Funciones adicionales de los nucleótidos

Por lo general pensamos en los nucleótidos como los monómeros que forman el ADN y el ARN; sin embargo, estas biomoléculas versátiles sirven para una variedad de funciones adicionales. Aquí consideramos de manera breve unos cuantos usos adicionales de los nucleótidos.

AMP: Una hormona regulatoria El monofosfato de adenosina (AMP) también se encuentra en forma cíclica, donde los grupos 3′ y 5′-hidroxilo están esterificados por el mismo grupo fosfato. Este *AMP cíclico* está involucrado en la transmisión y amplificación de las señales químicas de otras hormonas.



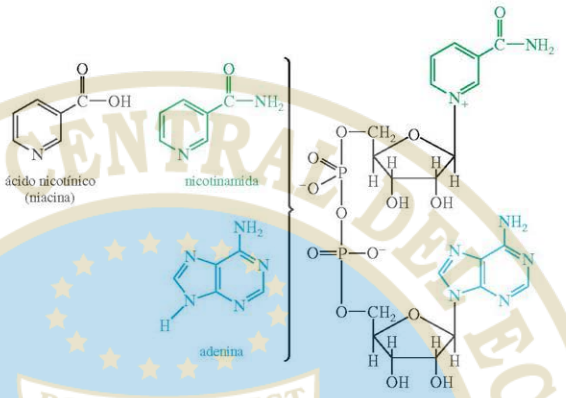
monofosfato de adenosina (AMP)



AMP cíclica

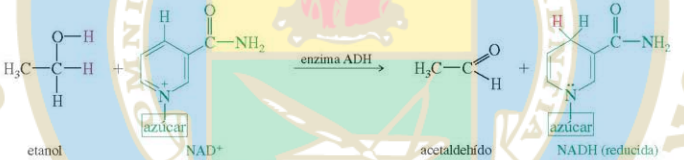
La adenosina desaminasa reemplaza el grupo amino en el C6 con un grupo hidroxilo, un paso importante en el metabolismo de la purina. Una deficiencia genética de la enzima ocasiona una inmunodeficiencia severa, llamada "síndrome de bebé en una burbuja" debido a que el niño debe vivir en un entorno estéril.

NAD: Una coenzima El dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) es uno de los principales reactivos de oxidación-reducción en los sistemas biológicos. Este nucleótido tiene la estructura de dos anillos de D-ribosa (un *di*nucleótido) enlazados por sus fosfatos 5′. La aglicona de una ribosa es la nicotinamida, y la aglicona de la otra es la adenina. Una deficiencia alimenticia del ácido nicotínico (niacina) conduce a la enfermedad llamada *pelagra*, ocasionada por la inhabilidad de sintetizar el suficiente dinucleótido de nicotinamida adenina.



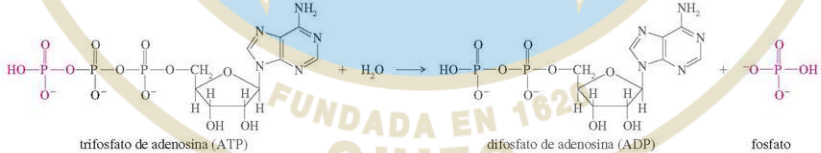
La adenosina también puede actuar como un neurotransmisor que induce el sueño. La cafeína bloquea el receptor de adenosina, lo que ocasiona desvelos o insomnio.

La siguiente ecuación muestra cómo la NAD^+ sirve como el agente oxidante en la oxidación biológica de un alcohol. Sólo la porción de nicotinamida de la NAD mostrada toma lugar en la reacción. A la enzima que cataliza esta reacción se le llama alcohol deshidrogenasa (ADH).



etanol NAD+ acetaldehído NADH (reducida)

ATP: una fuente de energía Cuando una glucosa se oxida en la célula viva, la energía liberada se usa para sintetizar *trifosfato de adenosina* (ATP), un anhídrido del ácido fosfórico. Como con la mayoría de los anhídridos, la hidrólisis del ATP es muy exotérmica. Los productos de la hidrólisis son difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico.



trifosfato de adenosina (ATP) difosfato de adenosina (ADP) fosfato

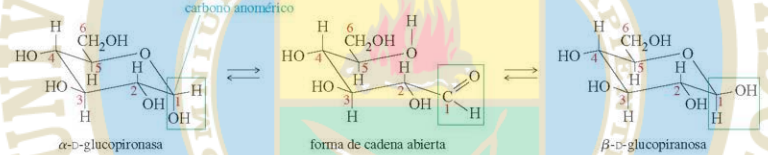
$\Delta H^\circ = -31$ kJ/mol (-7.3 kcal/mol)

La naturaleza altamente exotérmica de la hidrólisis de ATP se explica en gran medida por los calores de hidratación de los productos. El ADP se hidrata casi tan bien como el ATP, pero el fosfato inorgánico tiene un calor de hidratación grande. La hidrólisis también reduce la repulsión electrostática de los tres grupos fosfato con carga negativa en el ATP. La hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) libera 31 kJ (7.3 kcal) de energía por mol de ATP. Ésta es la energía que las células musculares usan para contraerse y que todas las células usan para conducir sus procesos químicos endotérmicos.

Glosario 23

ácido aldárico (ácido glicárico, ácido sacárico) Ácido dicarboxílico formado por la oxidación de ambos átomos de carbono extremos de un monosacárido. (p. 1114)
ácido aldónico (ácido glicónico) Ácido monocarboxílico formado por la oxidación del grupo aldehído de una aldosa. (p. 1113)
ácido desoxirribonucleico (ADN) Biopolímero de los desoxirribonucleótidos que sirve como una plantilla para la síntesis del ácido ribonucleico. El ADN también es la plantilla para su propia replicación, a través del desenrollado, el apareamiento y el enlace enzimático de las bases complementarias. (p. 1141)
ácido ribonucleico (ARN) Biopolímero de ribonucleótidos que controla la síntesis de proteínas. La síntesis del ARN por lo general está controlada y modelada a partir del ADN en la célula. (p. 1138)
aglicona Residuo distinto al azúcar enlazado al carbono anomérico de un glicósido (la forma acetal de un azúcar). Las agliconas por lo general se enlazan al azúcar a través del oxígeno o el nitrógeno. (p. 1117)
alditol (alcohol de azúcar) Polialcohol formado por la reducción del grupo carbonilo de un monosacárido. (p. 1112)
aldosa Monosacárido que contiene un grupo carbonilo de aldehído. (p. 1099)
almidones Clase de polímeros α-1,4′ de la glucosa que se usa para el almacenamiento de carbohidratos en plantas y animales. (p. 1135)
- **amilopectina:** polímero α-1,4′ ramificado de la D-glucopiranosa que se usa para el almacenamiento de carbohidratos en las plantas. La ramificación ocurre en los enlaces glicosídicos α-1,6′.
- **amilosa:** polímero α-1,4′ lineal de la D-glucopiranosa que se usa para el almacenamiento de carbohidratos en las plantas.
- **glucógeno:** polímero α-1,4′ ramificado de manera extensa de la D-glucopiranosa que se usa para el almacenamiento de carbohidratos en los animales. La ramificación ocurre en los enlaces glicosídicos α-1,6′.

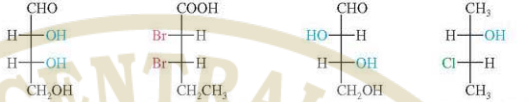
amino azúcar Azúcar (como la glucosamina) en la cual un grupo hidroxilo es reemplazado por un grupo amino. (p. 1137)
anómeros Estereoisómeros de azúcares que sólo difieren en la configuración en el carbono anomérico. Los anómeros se clasifican como α o β dependiendo de si el grupo hidroxilo anomérico (o la aglicona en un glicósido) es trans (α) o cis (β) al —CH_2OH terminal. (p. 1108)



azúcar reductor Cualquier azúcar que da una prueba de Tollens positiva. Las cetosas y las aldosas (en sus formas de hemiacetal) dan pruebas de Tollens positivas. (p. 1115)
azúcar (sacárido) Cualquier carbohidrato, sin importar su estructura, complejidad o sabor. Un azúcar sencillo es un monosacárido. (p. 1098)
carbohidratos (azúcares) Los polihidroxialdehídos y cetonas, incluyendo sus derivados y polímeros. Muchos tienen la fórmula $C_n(H_2O)_m$ a partir de la cual reciben el nombre de "carbohidratos". (p. 1098)
carbono anomérico Carbono del hemiacetal en la forma cíclica de un azúcar (carbono del grupo carbonilo en la forma de cadena abierta). El carbono anomérico se identifica con facilidad debido a que es el único carbono con dos enlaces a átomos de oxígeno. (p. 1108)
celulosa Polímero α-1,4′ lineal de la D-glucopiranosa. La celulosa forma las paredes celulares de las plantas y es el constituyente principal de la madera y el algodón. (p. 1134)
cetosa Monosacárido que contiene un grupo carbonilo de la cetona. (p. 1099)
degradación Reacción que ocasiona la pérdida de un átomo de carbono. (p. 1120)
degradación de Ruff Método para el acortamiento de la cadena de una aldosa en un átomo de carbono por medio del tratamiento con agua de bromo, seguido por peróxido de hidrógeno y $Fe_2(SO_4)_3$. (p. 1120)
desoxi azúcar Un azúcar en la que el grupo hidroxilo es reemplazado por un hidrógeno. Los desoxi azúcares son reconocidos por la presencia de un grupo metileno o un grupo metilo. (p. 1141)
dextrosa Isómero dextrorrotatorio común de la glucosa, D-(+)-glucosa. (p. 1110)
disacárido Carbohidrato cuya hidrólisis forma dos moléculas de monosacárido. (p. 1129)
enlace glicosídico Término general para un enlace acetal de un carbono anomérico que une dos unidades de monosacárido. (p. 1130)
- **enlace galactosídico:** enlace glicosídico que usa un enlace acetal del carbono anomérico de la galactosa.
- **enlace glucosídico:** enlace glicosídico que usa un enlace acetal del carbono anomérico de la glucosa.

epímeros Dos azúcares diastereoméricos que sólo difieren en la configuración en un solo átomo de carbono asimétrico. Por lo general se especifica el átomo de carbono epimérico, como en "epímeros C4". Si no se especifica el carbono epimérico, se asume como el C2. A la interconversión de epímeros se le llama **epimerización**. (pp. 1103, 1111)

eritro y treo Diasterómeros que tienen grupos similares en el mismo lado (eritro) o en lados opuestos (treo) de la proyección de Fischer. Esta terminología fue adaptada a partir de los nombres de las aldotetrosas *eritrosa* y *treosa*. (p. 1102)



D-eritrosa — ácido *eritro*-2,3-dibromopentanoico — D-treosa — *treo*-3-clorobutan-2-ol

estructura primaria La estructura primaria de un ácido nucleico es la secuencia de los nucleótidos que conforman el polímero. Esta secuencia determina las características genéticas del ácido nucleico. (p. 1142)

furanosa Forma de hemiacetal cíclico de cinco miembros de un azúcar. (p. 1107)

furanósido Glicósido cíclico de cinco miembros. (p. 1116)

glicósido Forma de acetal cíclico de un azúcar. Los glicósidos son estables a las bases y son azúcares no reductores. Los glicósidos por lo general son **furanósidos** (cinco miembros) o **piranósidos** (seis miembros) y existen en las formas anoméricas α y β. (p. 1115)

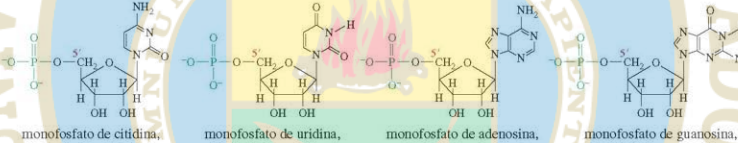
glucósido Glicósido derivado de la glucosa. (p. 1115)

monosacárido Un carbohidrato que no experimenta la hidrólisis de los enlaces glicosídicos para formar moléculas de azúcar más pequeñas. (p. 1098)

mutarrotación Cambio espontáneo en la rotación óptica que ocurre cuando un anómero puro de un azúcar en su forma de hemiacetal se equilibra con el otro anómero para formar una mezcla en equilibrio con un valor promedio de la rotación óptica. (p. 1110)

nucleósido *N*-glicósido de la β-D-ribofuranosa o de la β-D-desoxirribofuranosa, donde la aglicona es uno de los varios derivados de pirimidina o purina. (p. 1139)

nucleótido Éster de 5′-fosfato de un nucleósido. (p. 1140)



monofosfato de citidina, CMP (ácido citidílico) — monofosfato de uridina, UMP (ácido uridílico) — monofosfato de adenosina, AMP (ácido adenílico) — monofosfato de guanosina, GMP (ácido guanidílico)

Los cuatro ribonucleótidos comunes del ARN

oligosacárido Carbohidrato cuya hidrólisis forma alrededor de dos a diez unidades de monosacárido, pero no tantas como un polisacárido. (p. 1134)

osazona Producto, que contiene dos grupos fenilhidrazona, que resulta de la reacción de un azúcar reductor con fenilhidracina. (p. 1119)

piranosa Forma de hemiacetal cíclico con seis miembros de un azúcar. (p. 1107)

piranósido Glicósido cíclico de seis miembros. (p. 1116)

polisacárido Carbohidrato cuya hidrólisis forma muchas moléculas de monosacárido. (p. 1134)

proyección de Haworth Representaciones de anillo planas de un azúcar cíclico. La proyección de Haworth no muestra las posiciones axiales y ecuatoriales de una piranosa, pero muestra las relaciones *cis* y *trans*. (p. 1105)

prueba de Tollens Prueba para azúcares reductores que emplea el mismo complejo de plata-amoniaco usado como una prueba para aldehídos. Una prueba positiva forma un precipitado de plata, con frecuencia en la forma de un espejo de plata. El reactivo de Tollens es básico y promueve los reordenamientos a un enodiol que interconvierte cetosas y aldosas. Por tanto, las aldosas y las cetosas dan pruebas de Tollens positivas si están en sus formas de hemiacetal, en equilibrio con las estructuras carbonílicas de cadena abierta. (p. 1114)

quitina Polímero β-1,4′ de la *N*-acetilglucosamina que suministra la resistencia y rigidez a los exoesqueletos de los insectos y crustáceos. (p. 1137)

rayón Fibra comercial fabricada a partir de celulosa regenerada. (p. 1134)

reordenamiento a un enodiol reacción de Lobry de Bruyn-Alberta van Ekenstein) Tautomerización catalizada por una base que interconvierte aldosas y cetosas con un enodiol como un intermediario. Esta enolización también epimeriza el C2 y otros átomos de carbono. (p. 1111)

ribonucleótido Éster de 5′-fosfato de un **ribonucleósido**, un componente del ARN basado en la β-D-ribofuranosa y que contiene una de las cuatro bases heterocíclicas como la aglicona. (p. 1140)

serie D de los azúcares Todos los azúcares cuyo átomo de carbono asimétrico más alejado del grupo carbonilo tiene la misma configuración que el átomo de carbono asimétrico en el D-(+)-gliceraldehído. La mayoría de los azúcares de origen natural son miembros de la serie D. (p. 1101)

serie L de los azúcares Todos los azúcares cuyo átomo de carbono asimétrico más alejado del grupo carbonilo tiene la misma configuración que el átomo de carbono asimétrico en el L-(−)-gliceraldehído. Los azúcares de la serie L por lo común no se encuentran en la naturaleza. (p. 1101)

síntesis de Kiliani-Fischer Método para el alargamiento de una aldosa en el extremo del aldehído. La aldosa se convierte a dos aldosas epiméricas con un átomo de carbono adicional. Por ejemplo, la síntesis de Kiliani-Fischer convierte la D-arabinosa a una mezcla de D-glucosa y D-manosa. (p. 1121)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 23

1. Dibujar la proyección de Fischer de la glucosa y la conformación de silla del anómero β de la glucosa (todos los sustituyentes ecuatoriales) de memoria.
2. Reconocer las estructuras de otros anómeros y epímeros de la glucosa, dibujadas como proyecciones de Fischer o estructuras de silla, observando las diferencias de la estructura de la glucosa.
3. Nombrar de manera correcta los monosacáridos y disacáridos, y dibujar sus estructuras a partir de sus nombres.
4. Predecir cuáles carbohidratos mutarrotan, cuáles reducen el reactivo de Tollens y cuáles experimentan la epimerización y la isomerización en condiciones básicas. (Aquellos con hemiacetales libres lo harán, pero los glicósido con acetales completos no).
5. Predecir los productos de las siguientes reacciones de carbohidratos:

bromo en agua	NaOH y sulfato de dimetilo
ácido nítrico	anhídrido acético y piridina
$NaBH_4$ o H_2/Ni	fenilhidracina
alcoholes y H^+	degradación de Ruff
CH_3I y Ag_2O	síntesis de Kiliani-Fischer

6. Usar la información obtenida a partir de estas reacciones para determinar la estructura de un carbohidrato desconocido. Usar la información obtenida a partir de la metilación y de la ruptura con ácido peryódico para determinar el tamaño del anillo.
7. Dibujar los tipos comunes de enlaces glicosídicos y reconocer estos enlaces en disacáridos y polisacáridos.
8. Reconocer las estructuras del ADN y el ARN, y dibujar las estructuras de un ribonucleótido y un desoxirribonucleótido.

Problemas de estudio

23-52 Defina cada término y dé un ejemplo.

(a) aldosa	**(b)** cetosa	**(c)** ácido aldónico	**(d)** ácido aldárico	**(e)** glicósido
(f) aglicona	**(g)** azúcar	**(h)** anómeros	**(i)** eritro y treo	**(j)** epímeros
(k) furanosa	**(l)** piranosa	**(m)** proyección de Haworth	**(n)** monosacárido	**(o)** polisacárido
(p) disacárido	**(q)** ribonucleósido	**(r)** ribonucleótido	**(s)** desoxirribonucleótido	**(t)** osazona
(u) azúcar reductor	**(v)** amino azúcar	**(w)** enlace glicosídico	**(x)** un amino azúcar	**(y)** alditol

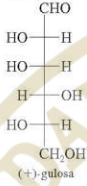
23-53 La glucosa es el monosacárido más abundante. Dibuje de memoria la glucosa en

(a) la proyección de Fischer de cadena abierta
(b) la conformación de silla más estable del anómero de piranosa más estable
(c) la proyección de Haworth del anómero de piranosa más estable

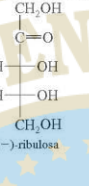
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR SAPIENTIA FUNDADA EN 1620 QUITO

23-54 Sin consultar el capítulo, dibuje la conformación de silla de la
(a) β-D-manopiranosa (el epímero C2 de la glucosa) **(b)** α-D-alopiranosa (el epímero C3 de la glucosa)
(c) β-D-galactopiranosa (el epímero C4 de la glucosa)
(d) *N*-acetilglucosamina, glucosa con el átomo de oxígeno en el C2 reemplazado por un grupo amino acetilado

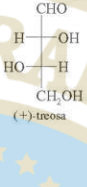
23-55 Clasifique los siguientes monosacáridos. (*Ejemplos*: D-aldohexosa, L-cetotetrosa).
(a) (+) glucosa **(b)** (−) arabinosa **(c)** L-fructosa

(d)


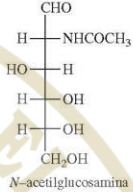
(+)-gulosa

(e)


(−)-ribulosa

(f)


(+)-treosa

(g)


N–acetilglucosamina

23-56 (a) Dé los productos esperados cuando el (+)-gliceraldehído reacciona con HCN.
(b) ¿Cuál es la relación entre los productos?, ¿cómo podrían separarse?
(c) ¿Los productos son ópticamente activos? Explique.

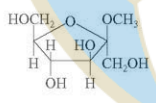
23-57 Las configuraciones relativas de los estereoisómeros del ácido tartárico se establecieron por medio de las siguientes síntesis:
(1) D-(+)-gliceraldehído $\xrightarrow{HCN}$ diasterómeros A y B (separados)
(2) La hidrólisis de A y B usando $Ba(OH)_2$ acuoso formó C y D, respectivamente.
(3) La oxidación con HNO_3 de C y D formó ácido (−)-tartárico y ácido meso-tartárico, respectivamente.
(a) Conoce la configuración absoluta del D-(+)-gliceraldehído. Use proyecciones de Fischer para mostrar las configuraciones absolutas de los productos A, B, C y D.
(b) Muestre las configuraciones absolutas de los tres estereoisómeros del ácido tartárico: ácido (+)-tartárico, ácido (−)-tartárico, y ácido *meso*-tartárico.

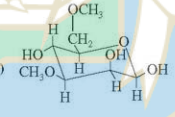
23-58 Use la figura 23-3 (la familia D de las aldosas) para nombrar las siguientes aldosas.
(a) el epímero C2 de la D-arabinosa **(b)** el epímero C3 de la D-manosa **(c)** el epímero C3 de la D-treosa
(d) el enantiómero de la D-galactosa **(e)** el epímero C5 de la D-glucosa

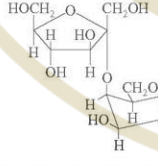
23-59 Dibuje los siguientes derivados de azúcares.
(a) metil-β-D-glucopiranósido **(b)** 2,2,3,4,6-tetra-*O*-*metil*-D-manopiranosa
(c) 1,3,6-tri-*O*-*metil*-D-fructofuranosa **(d)** metil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-β-D-galactopiranósido

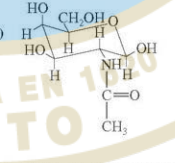
23-60 Dibuje las estructuras (usando las conformaciones de silla de las piranosas) de los siguientes disacáridos.
(a) 4-*O*-(α-D-glucopiranosil)-D-galactopiranosa
(b) α-D-fructofuranosil-β-D-manopiranósido
(c) 6-*O*-(β-D-galactopiranosil)-D-glucopiranosa

23-61 Dé el nombre sistemático completo para cada estructura.

(a)


(b)


(c)


(d)


23-62 ¿Cuáles de los azúcares mencionados en los problemas 23-59, 23-60 y 23-61 son azúcares reductores? ¿Cuáles experimentarían mutarrotación?

23-63 Prediga los productos obtenidos cuando la D-galactosa reacciona con cada reactivo.
(a) Br_2 y H_2O **(b)** NaOH, H_2O **(c)** CH_3OH, H^+ **(d)** $Ag(NH_3)_2^+ \ ^-OH$

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1826 QUITO

(e) H_2, Ni (f) Ac_2O y piridina (g) exceso de CH_3I, Ag_2O (h) $NaBH_4$
(i) Br_2, H_2O, después H_2O_2 y $Fe_2(SO_4)_3$ (j) HCN, después H_3O^+, después Na(Hg) (k) exceso de HIO_4

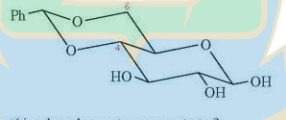
23-64 Se descubre que un disacárido reductor desconocido no se ve afectado por las enzimas invertasas. El tratamiento con una α-galactosidasa rompe el disacárido para formar una molécula de D-fructosa y una molécula de D-galactosa. Cuando el disacárido se trata con yodometano y óxido de plata, y después se hidroliza en una disolución ácida, los productos son 2,3,4,6-tetra-*O*-metilgalactosa y 1,3,4-tri-*O*-metilfructosa. Proponga una estructura para este disacárido y dé su nombre sistemático completo.

23-65 (a) ¿Cuáles de las D-aldopentosas formarán ácidos aldáricos ópticamente activos en la oxidación con HNO_3?
(b) ¿Cuáles de las D-aldotetrosas formarán ácidos aldáricos ópticamente activos en la oxidación con HNO_3?
(c) Se sabe que el azúcar X es conocido como una D-aldohexosa. En la oxidación con HNO_3 X forma un ácido aldárico ópticamente inactivo. Cuando X se degrada a una aldopentosa, la oxidación de la aldopentosa forma un ácido aldárico ópticamente activo. Determine la estructura de X.
(d) Aun cuando el azúcar X forma un ácido aldárico ópticamente inactivo, la pentosa formada por la degradación forma un ácido aldárico ópticamente activo. ¿Este hallazgo contradice el principio de que los reactivos ópticamente inactivos no pueden formar productos ópticamente activos?
(e) Muestre qué producto resulta si la aldopentosa formada a partir de la degradación de X se degrada posteriormente a una aldotetrosa. ¿El HNO_3 oxida esta aldotetrosa a un ácido aldárico ópticamente activo?

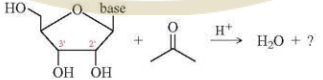
23-66 Cuando la goma del arbusto *Sterculia setigera* se somete a una hidrólisis ácida, se encuentra que uno de los componentes solubles en agua del hidrolizado es la tagatosa. Se conoce la siguiente información acerca de la tagatosa:
(1) Fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$.
(2) Experimenta mutarrotación.
(3) No reacciona con agua de bromo.
(4) Reduce el reactivo de Tollens para formar ácido D-galactónico y ácido D-talónico.
(5) La metilación de la tagatosa (usando CH_3I y Ag_2O) seguida por la hidrólisis ácida forma 1,3,4,5-tetra-*O*-metiltagatosa.
(a) Dibuje una estructura en una proyección de Fischer para la forma de cadena abierta de la tagatosa.
(b) Dibuje la conformación más estable de la forma de hemiacetal cíclico más estable de la tagatosa.

23-67 Después de una serie de síntesis de Kiliani-Fischer sobre el (+)-gliceraldehído, se aisló un azúcar desconocido a partir de la mezcla de la reacción. Se obtuvo la siguiente información experimental:
(1) Fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$.
(2) Experimenta mutarrotación.
(3) Reacciona con agua de bromo para formar un ácido aldónico.
(4) Reacciona con la fenilhidracina para formar una osazona, pf 178 °C.
(5) Reacciona con HNO_3 para formar un ácido aldárico ópticamente activo.
(6) La degradación de Ruff seguida por la oxidación con HNO_3 forma un ácido aldárico ópticamente inactivo.
(7) Dos degradaciones de Ruff seguidas por la oxidación con HNO_3 forman ácido *meso*-tartárico.
(8) La formación del metilglicósido (usando CH_3OH y HCl), seguida por una oxidación con ácido peryódico, forma una mezcla de productos que incluye al (+)-gliceraldehído.
(a) Dibuje una proyección de Fischer para la forma de cadena abierta del azúcar desconocido. Use la figura 23-3 para nombrar el azúcar.
(b) Dibuje la conformación más estable de la forma de hemiacetal cíclico más estable de este azúcar, y dé a la estructura un nombre sistemático completo.

***23-68** Algunos grupos protectores pueden bloquear dos grupos OH de un carbohidrato al mismo tiempo. Aquí se muestra uno de tales grupos, que protege los grupos 4-OH y 6-OH de la β-D-glucosa.



(a) ¿Qué tipo de grupo funcional está involucrado en este grupo protector?
(b) ¿Qué glucosa reaccionó con él para formar este compuesto protegido?
(c) Cuando este grupo protector se adiciona a la glucosa, se forma un nuevo centro quiral. ¿En dónde pasa esto? Dibuje el estereoisómero que tiene la otra configuración en este centro quiral. ¿Cuál es la relación entre estos dos estereoisómeros del compuesto protegido?
(d) ¿Cuál de los dos estereoisómeros en el inciso (c) espera que sea el producto principal?, ¿por qué?
(e) Un grupo protector similar, llamado un acetónido, puede bloquear la reacción en los oxígenos 2′ y 3′ de un ribonucleósido. Este derivado protegido se forma por medio de la reacción del nucleósido con acetona en una catálisis ácida. A partir de esta información, dibuje el producto protegido formado por la reacción.



23-69 Dibuje las estructuras de los siguientes nucleótidos.
(a) trifosfato de guanosina (GTP)
(b) monofosfato de desoxicitidina (dCMP)
(c) monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)

23-70 Dibuje la estructura de un segmento con cuatro residuos de ADN con la siguiente secuencia.

(extremo 3′) G-T-A-C (extremo 5′)

23-71 Al descubrimiento de Erwin Chargaff de que el ADN contiene cantidades equimolares de guanina y citosina, y también cantidades equimolares de adenina y timina se le ha llegado a conocer como *regla de Chargaff*:

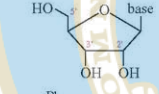
$$G = C \text{ y } A = T$$

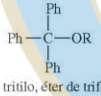
(a) ¿La regla de Chargaff implica que en el ADN existen cantidades iguales de guanina y adenina? Es decir, ¿G = A?
(b) ¿La regla de Chargaff implica que la suma de los residuos de purina es igual a la suma de los residuos de pirimidina? Es decir, ¿A + G = C + T?
(c) ¿La regla de Chargaff sólo aplica para un ADN de cadena doble o también aplicaría a cada cadena individual si se separara la cadena de hélice doble en sus dos cadenas complementarias?

23-72 Los retrovirus como VIH, el patógeno responsable del SIDA, incorporan una plantilla de ARN que se copia en el ADN durante la infección. La enzima *transcriptasa inversa* que copia el ARN en el ADN es relativamente no selectiva y propensa a errores, lo que conduce a una velocidad de mutación alta. Su falta de selectividad es explotada por el fármaco contra el VIH AZT (3′-azido-2′,3′-dideoxitimidina), el cual se fosforila y se incorpora al ADN por la transcriptasa inversa, donde actúa como un finalizador de cadena. Las ADN polimerasas de los mamíferos son más selectivas, y tienen una afinidad baja al AZT, por lo que su toxicidad es relativamente baja.
Dibuje las estructuras del AZT y la desoxitimidina natural. Dibuje la estructura del 5′-trifosfato de AZT, el derivado que inhibe la transcriptasa inversa.

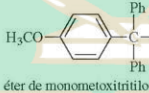
***23-73** La exposición a ácido nitroso (vea la sección 19-17), en ocasiones encontrado en las células, puede convertir la citosina en uracilo.
(a) Proponga un mecanismo para esta conversión.
(b) Explique cómo sería mutagénica esta conversión en la replicación.
(c) El ADN por lo general incluye a la timina, en vez de uracilo (encontrado en el ARN). Considerando este hecho, explique por qué la mutación inducida por el ácido nitroso de la citosina a uracilo es más sencilla de reparar en el ADN que en el ARN.

***23-74** H. G. Khorana ganó el premio Nobel de Medicina en 1968 por el desarrollo de la síntesis del ADN y el ARN, y por ayudar a descifrar el código genético. Parte de la química que desarrolló fue el uso de grupos protectores selectivos para los grupos 5′-OH de los nucleósidos.

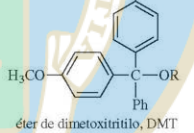




tritilo, éter de trifenilmetilo



éter de monometoxitritilo, MMT



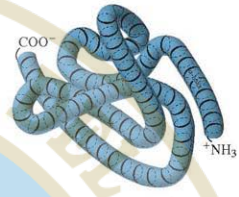
éter de dimetoxitritilo, DMT

El derivado de éter de tritilo de sólo el grupo 5′-OH se obtiene por medio de la reacción del nucleósido con cloruro de tritilo, cloruro de MMT o cloruro de DMT y una base como la Et_3N. El éter de tritilo puede sustraerse en un ácido acuoso diluido. Los derivados de DMT se hidrolizan más rápido, seguidos por los derivados de MMT y los derivados de tritilo más lentos.
(a) Dibuje el producto con el derivado de tritilo en el oxígeno 5′.
(b) Explique por qué el derivado de tritilo es selectivo para el grupo 5′-OH. ¿Por qué no reacciona en 2′ o 3′?
(c) ¿Por qué el grupo DMT es más fácil de sustraer en condiciones ácidas diluidas? ¿Por qué la disolución se vuelve anaranjada de manera instantánea cuando se adiciona un ácido a un derivado de DMT?

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS FUNDADA EN 1620 QUITO

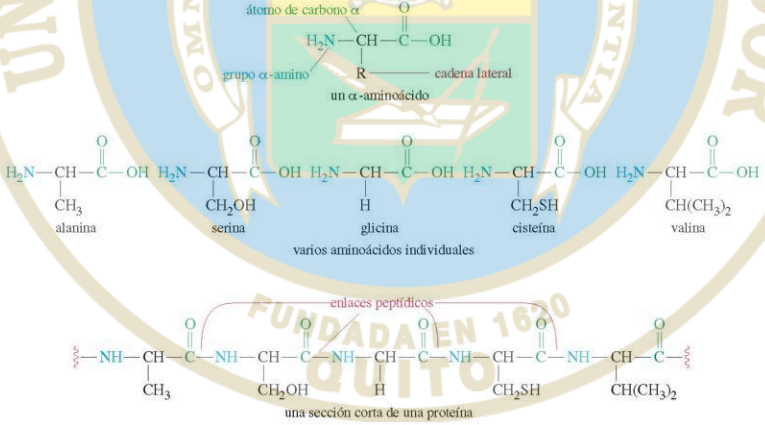
CAPÍTULO

24 AMINOÁCIDOS, PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS



24-1 Introducción

Las proteínas son las moléculas orgánicas más abundantes en los animales que desempeñan funciones importantes tanto en estructura como en la función de las células. Las proteínas son biopolímeros de los **α-aminoácidos**, llamados así debido a que el grupo amino está enlazado al átomo de carbono α adyacente al grupo carbonilo. Las propiedades físicas y químicas de una proteína están determinadas por los aminoácidos que la constituyen. Las subunidades individuales de los aminoácidos se unen por medio de enlaces de amida llamados **enlaces peptídicos**. La figura 24-1 muestra la estructura general de un α-aminoácido y una proteína.



■ **FIGURA 24-1**
Estructura de una proteína general y sus aminoácidos que la constituyen. Los aminoácidos están unidos por medio de enlaces amida llamados enlaces peptídicos.

TABLA 24-1

Ejemplos de las funciones que presentan las proteínas

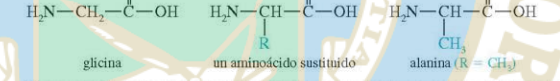
Tipo de proteína	Ejemplo	Función del ejemplo
proteínas estructurales	colágeno, queratina	fortalecen tendones, piel, cabello, uñas
enzimas	ADN polimerasa	replica y repara el ADN
proteínas transportadoras	hemoglobina	transporta O_2 a las células
proteínas contráctiles	actina, miosina	ocasionan la contracción de los músculos
proteínas protectoras	anticuerpos	complejo con proteínas externas
hormonas	insulina	regula el metabolismo de la glucosa
toxinas	venenos de serpientes	incapacitan a la presa

Las proteínas tienen una sorprendente variedad de propiedades estructurales y catalíticas como resultado de sus diversas composiciones de aminoácidos. Debido a su versatilidad, las proteínas desempeñan diversas funciones asombrosas en los organismos vivos. En la tabla 24-1 se detallan algunas de las funciones de los principales tipos de proteínas.

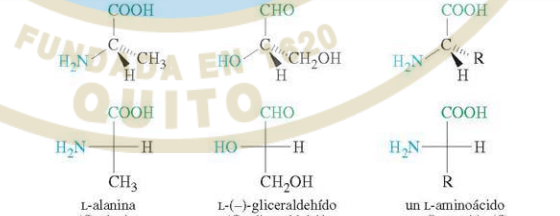
El estudio de las proteínas es una de las ramas principales de la bioquímica y no existe una división clara entre la química orgánica de las proteínas y su bioquímica. En este capítulo comenzamos con el estudio de las proteínas aprendiendo acerca de sus constituyentes, los aminoácidos. También explicamos cómo se unen los monómeros de los aminoácidos al polímero de la proteína, y cómo las propiedades de una proteína dependen de las propiedades de sus aminoácidos que la constituyen. Estos conceptos son necesarios para el estudio posterior de la estructura y función de las proteínas en un curso de bioquímica.

24-2 Estructura y estereoquímica de los α-aminoácidos

El término **aminoácido** podría significar cualquier molécula que contenga un grupo amino y cualquier tipo de grupo ácido; sin embargo, el término casi siempre se usa para referirse a un ácido carboxílico α-amino. El α-aminoácido más sencillo es el ácido aminoacético, llamado *glicina*. Otros aminoácidos comunes tienen cadenas laterales (simbolizadas con R) sustituidas en el átomo de carbono α. Por ejemplo, la alanina es el aminoácido con un grupo metilo como cadena lateral.



Con excepción de la glicina, todos los demás α-aminoácidos son quirales. En todos los aminoácidos quirales, el centro de quiralidad es el átomo de carbono α asimétrico. La mayor parte de los aminoácidos que se encuentran en forma natural tienen la configuración (*S*) en el átomo de carbono α. La figura 24-2 muestra una proyección de Fischer del enantiómero (*S*) de la alanina, con la cadena de carbonos a lo largo de la vertical y el carbono del grupo carbonilo en la parte superior. Observe que la configuración de la (*S*)-alanina es similar a la del L-(−)-gliceraldehído, con el grupo amino a la izquierda en la proyección de Fischer. Debido a que su



■ **FIGURA 24-2**
Casi todos los aminoácidos que se encuentran en forma natural tienen la configuración (*S*). Se les llaman L-aminoácidos debido a que su estereoquímica se parece a la del L-(−)-gliceraldehído.

estereoquímica es similar a la del L-(−)-gliceraldehído, los (*S*)-aminoácidos de estado natural se clasifican como **L-aminoácidos**.

Aunque los D-aminoácidos en ocasiones se encuentran en la naturaleza, asumiremos que en general los aminoácidos que se discutirán más adelante son los L-aminoácidos comunes. Recuerde una vez más que la nomenclatura D y L, así como los descriptores *R* y *S*, dan la configuración del átomo de carbono asimétrico. Esto no implica al signo de la rotación óptica, (+) o (−), el cual se debe determinar de manera experimental.

Los aminoácidos combinan muchas de las propiedades y reacciones de las aminas y de los ácidos carboxílicos. La combinación de un grupo amino básico y un grupo carboxílico ácido en la misma molécula también resulta en algunas propiedades y reacciones únicas. Las cadenas laterales de algunos aminoácidos tienen grupos funcionales adicionales que conducen a propiedades interesantes y presentan reacciones que les son propias.

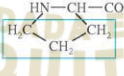
Las bacterias requieren de enzimas específicas, llamadas racemasas, para interconvertir los aminoácidos D y L. Los mamíferos no usan aminoácidos D, por los que los compuestos que bloquean a las racemasas no afectan a los mamíferos y son antibióticos prometedores.

24-2A Aminoácidos estándar de las proteínas

Los **aminoácidos estándar** son los 20 α-aminoácidos comunes que se encuentran en casi todas las proteínas. Los aminoácidos estándar difieren entre sí en la estructura de las cadenas laterales unidas a sus átomos de carbono α. Todos los aminoácidos estándar son L-aminoácidos. La tabla 24-2 muestra los 20 aminoácidos estándar, agrupados de acuerdo con las propiedades

TABLA 24-2

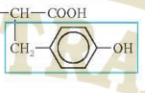
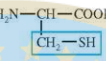
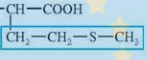
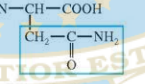
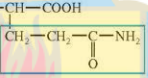
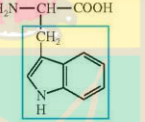
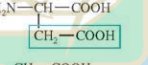
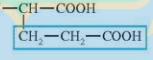
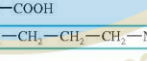
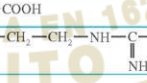
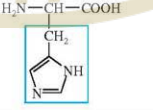
Aminoácidos estándar

Nombre	Símbolo	Abreviación	Estructura	Grupo funcional en la cadena lateral	Punto isoeléctrico
la cadena lateral es no polar, H o alquilo					
glicina	G	Gli	$H_2N-CH(H)-COOH$	ninguno	6.0
alanina	A	Ala	$H_2N-CH(CH_3)-COOH$	grupo alquilo	6.0
*valina	V	Val	$H_2N-CH(CH(CH_3)_2)-COOH$	grupo alquilo	6.0
*leucina	L	Leu	$H_2N-CH(CH_2-CH(CH_3)_2)-COOH$	grupo alquilo	6.0
*isoleucina	I	Ile	$H_2N-CH(CH(CH_3)-CH_2CH_3)-COOH$	grupo alquilo	6.0
*fenilalanina	F	Fen	$H_2N-CH(CH_2-C_6H_5)-COOH$	grupo aromático	5.5
prolina	P	Pro		estructura cíclica rígida	6.3
la cadena lateral contiene un —OH					
serina	S	Ser	$H_2N-CH(CH_2-OH)-COOH$	grupo hidroxilo	5.7
*treonina	T	Tre	$H_2N-CH(CH(OH)-CH_3)-COOH$	grupo hidroxilo	5.6

(*Continúa*)

TABLA 24-2

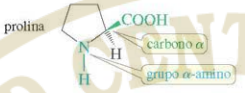
Aminoácidos estándar (*continuación*)

Nombre	Símbolo	Abreviación	Estructura	Grupo funcional en la cadena lateral	Punto isoeléctrico
tirosina	Y	Tir		grupo —OH fenólico	5.7
la cadena lateral contiene azufre					
cisteína	C	Cis		tiol	5.0
*metionina	M	Met		sulfuro	5.7
la cadena lateral contiene nitrógeno no básico					
asparagina	N	Asn		amida	5.4
glutamina	Q	Gln		amida	5.7
*triptófano	W	Trp		índol	5.9
la cadena lateral es ácida					
ácido aspártico	D	Asp		ácido carboxílico	2.8
ácido glutámico	E	Glu		ácido carboxílico	3.2
la cadena lateral es básica					
*lisina	K	Lis		grupo amino	9.7
*arginina	R	Arg		grupo guanidino	10.8
*histidina	H	His		anillo de imidazol	7.6

*aminoácido esencial

químicas de sus cadenas laterales. A cada aminoácido se le da una abreviación de tres letras y un símbolo de una letra (verde) para su uso al escribir las estructuras de las proteínas.

Observe en la tabla 24-2 cómo la prolina es diferente de los demás aminoácidos estándar. Su grupo amino está fijo en un anillo en su átomo de carbono α. Esta estructura cíclica da lugar a una resistencia y a una rigidez adicionales en los péptidos que contienen prolina.



PROBLEMA 24-1

Dibuje representaciones tridimensionales para los siguientes aminoácidos.
(a) L-fenilalanina **(b)** L-histidina **(c)** D-serina **(d)** L-triptófano

PROBLEMA 24-2

La mayoría de los aminoácidos en estado natural tienen centros de quiralidad (los átomos de carbono α asimétricos) que se les nombra (*S*) por la convención de Cahn-Ingold-Prelog (sección 5-3). Sin embargo, la forma en estado natural común de la cisteína tiene un centro de quiralidad que se le nombra (*R*).
(a) ¿Cuál es la relación entre la (*R*)-cisteína y la (*S*)-alanina? ¿Tienen la configuración tridimensional opuesta (como los nombres podrían sugerir) o la misma?
(b) (*S*)-alanina es un L-ácido (figura 24-2). ¿La (*R*)-cisteína es un D-aminoácido o un L-aminoácido?

24-2B Aminoácidos esenciales

Los humanos pueden sintetizar casi la mitad de los aminoácidos necesarios para formar proteínas. Otros aminoácidos, llamados **aminoácidos esenciales**, deben suministrarse en la dieta. Los diez aminoácidos esenciales, marcados con asterisco (*) en la tabla 24-2, son los siguientes:

arginina (Arg)	valina (Val)	metionina (Met)	leucina (Leu)
treonina (Tre)	fenilalanina (Fen)	histidina (His)	isoleucina (Ile)
lisina (Lis)	triptófano (Trp)		

A las proteínas que proveen todos los aminoácidos esenciales en las proporciones casi correctas para la nutrición humana se les llaman **proteínas completas**. Ejemplos de las proteínas completas son aquellas que se encuentran en la carne, pescado, leche y huevos. Alrededor de 50 g de proteína completa por día es lo adecuado para los humanos adultos.

A las proteínas que son bastante deficientes en uno o más de los aminoácidos esenciales se les llaman **proteínas incompletas**. Si la proteína en la dieta de una persona proviene principalmente de una fuente incompleta, la cantidad de proteína humana que puede sintetizarse está limitada por las cantidades de los aminoácidos deficientes. Las proteínas de las plantas por lo general son proteínas incompletas. El arroz, el maíz y el trigo son deficientes en lisina. El arroz también carece de treonina y el maíz carece de triptófano. El frijol, los guisantes y otras leguminosas son las que tienen proteínas más completas entre las plantas comunes, pero son deficientes en metionina.

La gelatina está hecha de colágeno, la cual es una proteína estructural compuesta principalmente de glicina, prolina e hidroxiprolina. Como resultado, la gelatina tiene un valor nutricional bajo debido a su carencia de varios de los aminoácidos esenciales.

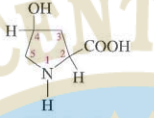
Los vegetarianos pueden lograr una ingesta adecuada de aminoácidos esenciales si comen muchos alimentos a partir de distintas plantas. Las proteínas de las plantas pueden elegirse como complementarias, con algunos alimentos que suministren los aminoácidos que los otros carecen. Una alternativa es complementar la dieta vegetariana con una fuente rica en proteína completa como la leche o los huevos.

PROBLEMA 24-3

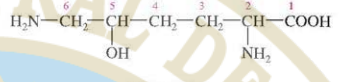
El herbicida *glifosato* (Roundup®) mata las plantas inhibiendo una enzima necesaria para la síntesis de la fenilalanina. Sin la fenilalanina, la planta no puede formar las proteínas que necesita y con el tiempo se debilita y muere. Aunque una cantidad pequeña de glifosato es mortal para una planta, su toxicidad en los humanos es bastante baja. Sugiera por qué este herbicida poderoso tiene poco efecto en los humanos.

24-2C Aminoácidos raros e inusuales

Además de los aminoácidos estándar, en las proteínas se encuentran otros aminoácidos en cantidades menores. Por ejemplo, la 4-hidroxiprolina y la 5-hidroxilisina son versiones hidroxiladas de los aminoácidos estándar. Se les llaman aminoácidos *raros*, aun cuando es común encontrarlos en el colágeno.

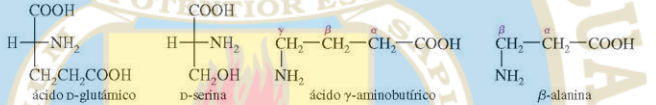


4-hidroxiprolina



5-hidroxilisina

Algunos de los enantiómero D de los aminoácidos menos comunes se encuentran también en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido D-glutámico se encuentra en las paredes celulares de muchas bacterias y la D-serina se encuentra en las lombrices de tierra. Algunos aminoácidos de estado natural no son α-aminoácidos: el ácido γ-aminobutírico (GABA) es uno de los neurotransmisores en el cerebro y la β-alanina es un constituyente del ácido pantoténico que es una vitamina.



ácido D-glutámico — D-serina — ácido γ-aminobutírico — β-alanina

24-3 Propiedades ácido-base de los aminoácidos

Aunque por lo regular escribimos los aminoácidos con un grupo carboxilo (—COOH) y el grupo amino (—NH_2) intactos, su estructura real es iónica y depende del pH. El grupo carboxilo pierde un protón, formando un ion carboxilato, y el grupo amino es protonado a un ion amonio. A esta estructura se le llama **ion dipolar** o **zwitterion** (del alemán "ion dipolar").



estructura sin carga (componente menor) ⟷ ion dipolar o zwitterion (componente principal)

La naturaleza dipolar de los aminoácidos proporciona algunas propiedades poco usuales:

1. Los aminoácidos tienen **puntos de fusión altos**, por lo general arriba de los 200 °C.

glicina, pf 262 °C

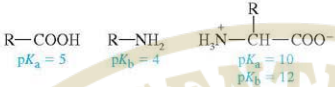
2. Los aminoácidos son más **solubles en agua** que en éter, diclorometano y otros disolventes orgánicos comunes.
3. Los aminoácidos tienen **momentos dipolares mayores** (μ) que las aminas o los ácidos sencillos.



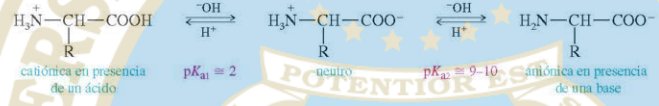
glicina, μ = 14 D — propilamina, μ = 1.4 D — ácido propiónico, μ = 1.7 D

4. Los aminoácidos son **menos ácidos que la mayoría de los ácidos carboxílicos** y **menos básicos que la mayoría de las aminas**. De hecho, la parte ácida de la molécula de ami-

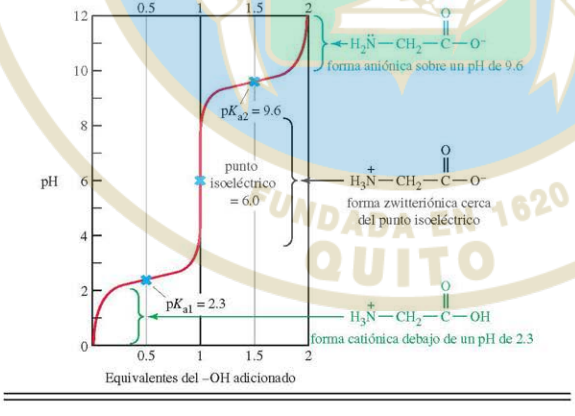
noácido es el grupo $—NH_3^+$ no un grupo —COOH. La parte básica es el grupo $—COO^-$, y no el grupo $—NH_2$ libre.



Debido a que los aminoácidos contienen tanto grupos ácidos ($—NH_3^+$) como grupos básicos ($—COO^-$), son *anfotéricos* (tienen propiedades ácidas y básicas). La forma predominante del aminoácido depende del pH de la disolución. En una disolución ácida, el grupo $—COO^-$ se protona a un grupo —COOH libre y la molécula tiene una carga total positiva. A medida que se eleva el pH, el —COOH pierde su protón a alrededor de un pH de 2. A este punto se le llama pK_{a1}, la primera constante de disociación ácida. A medida que se eleva más el pH, el grupo $—NH_3^+$ pierde su protón a alrededor de un pH de 9 o 10. A este punto se le llama pK_{a2}, la segunda constante de disociación ácida. Arriba de este pH, la molécula tiene una carga total negativa.



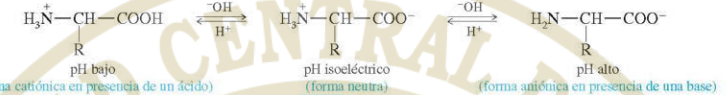
La figura 24-3 muestra una curva de titulación para la glicina. La curva comienza en la parte inferior izquierda, donde la glicina está por completo en su forma catiónica. La base se adiciona lentamente y se registra el pH. A un pH de 2.3, la mitad de la forma catiónica se ha convertido a la forma zwitteriónica. A un pH de 6.0, casi toda la glicina está en la forma zwitteriónica. A un pH de 9.6, la mitad de la forma zwitteriónica se ha convertido a la forma básica. En esta gráfica podemos observar que la glicina está principalmente en la forma catiónica en los valores de pH debajo de 2.3, en la forma zwitteriónica en valores de pH entre 2.3 y 9.6, y en la forma aniónica en valores de pH arriba de 9.6. Si variamos el pH de la disolución, podemos controlar la carga en la molécula. Esta capacidad de controlar la carga de un aminoácido es útil para la separación e identificación de aminoácidos por medio de la electroforesis, como se describe en la sección 24-4.



■ **FIGURA 24-3**
Curva de titulación para la glicina. El pH controla la carga en la glicina: catiónica debajo de un pH de 2.3; zwitteriónica entre un pH de 2.3 y 9.6; y aniónica arriba de un pH de 9.6. El pH isoeléctrico es de 6.0.

24-4 Puntos isoeléctricos y electroforesis

Un aminoácido tiene una carga positiva en una disolución ácida (pH bajo) y una carga negativa en una disolución básica (pH alto) Debe haber un pH intermedio donde el aminoácido esté balanceado de igual manera entre las dos formas, como el zwitterion dipolar con una carga neta de cero. A este pH se le llama **pH isoeléctrico** o **punto isoeléctrico**.



En la tabla 24-2 se presentan los puntos isoeléctricos de los aminoácidos estándar. Observe que el pH isoeléctrico depende de la estructura del aminoácido de una manera predecible.

aminoácidos ácidos:	ácido aspártico (2.8), ácido glutámico (3.2)
aminoácidos neutros:	(5.0 a 6.3)
aminoácidos básicos:	lisina (9.7), arginina (10.8), histidina (7.6)

Las cadenas laterales del ácido aspártico y el ácido glutámico contienen grupos carboxílicos ácidos. Estos aminoácidos tienen puntos isoeléctricos ácidos de alrededor de un pH de 3. Se necesita una disolución ácida para evitar la desprotonación del segundo grupo ácido carboxílico y para mantener el aminoácido en un estado isoeléctrico neutro.

Los aminoácidos básicos (histidina, lisina y arginina) tienen puntos isoeléctricos a valores de pH de 7.6, 9.7 y 10.8, respectivamente. Estos valores reflejan la basicidad débil del anillo de imidazol, la basicidad intermedia de un grupo amino y la basicidad fuerte del grupo guanidino. Se necesita una disolución básica en cada caso para prevenir la protonación de la cadena lateral básica para mantener el aminoácido eléctricamente neutro.

Los demás aminoácidos se consideran neutros, sin cadenas laterales muy ácidas o básicas. Sus puntos isoeléctricos son ligeramente ácidos (de alrededor de 5 a 6) debido a que el grupo $-NH_3^+$ es ligeramente más ácido que el grupo básico $-COO^-$.

PROBLEMA 24-4

Dibuje la estructura de la forma predominante de
(a) isoleucina a pH 11 **(b)** prolina a pH 2
(c) arginina a pH 7 **(d)** ácido glutámico a pH 7
(e) una mezcla de alanina, lisina y ácido aspártico a (i) pH 6; (ii) pH 11; (iii) pH 2

Consejo *para resolver problemas*

En su punto isoeléctrico (PIE), un aminoácido tiene una carga neta de cero, con el NH_3^+ y el COO^- balanceándose entre sí. En una disolución más ácida (pH más bajo), el grupo carbonilo se protona y la carga neta es positiva. En una disolución más básica (pH más alto), el grupo amino pierde su protón y la carga neta es negativa.

PROBLEMA 24-5

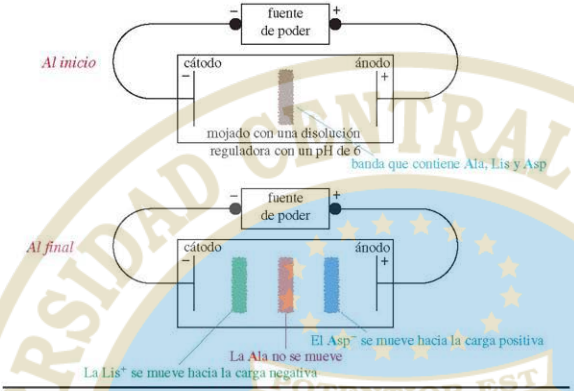
Dibuje las formas de resonancia del grupo guanidino protonado y explique por qué la arginina tiene un punto isoeléctrico demasiado básico.

PROBLEMA 24-6

Aunque el triptófano contiene una amina heterocíclica, se considera un aminoácido neutro. Explique por qué el nitrógeno del indol del triptófano es más básico que uno de los nitrógenos del imidazol de la histidina.

La **electroforesis** usa las diferencias en los puntos isoeléctricos para separar mezclas de aminoácidos (figura 24-4). Se coloca una banda de la mezcla de aminoácidos en el centro de una capa de gel de acrilamida o de una pieza de papel filtro mojado con una disolución reguladora. Se colocan dos electrodos en contacto con los bordes del gel o papel y se aplica un potencial de varios miles de volts a través de los electrodos. Los aminoácidos con carga positiva (catiónicos) son atraídos al electrodo negativo (el cátodo) y los aminoácidos con carga negativa (aniónicos) son atraídos al electrodo positivo (el ánodo). Un aminoácido en su punto isoeléctrico no tiene carga neta, por lo que no se mueve.

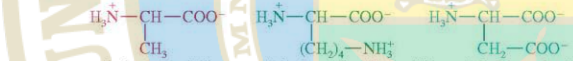
Como ejemplo, considere una mezcla de alanina, lisina y ácido aspártico en una disolución reguladora a un pH de 6. La alanina está en su punto isoeléctrico, en su forma zwitteriónica



■ **FIGURA 24-4**
Imagen simplificada de la separación electroforética de la alanina, lisina y el ácido aspártico a un pH de 6. La lisina catiónica es atraída al cátodo; el ácido aspártico aniónico es atraído al ánodo. La alanina está en su punto isoeléctrico, por lo que no se mueve.

dipolar con una carga neta de cero. Un pH de 6 es más ácido que el pH isoeléctrico para la lisina (9.7), por lo que la lisina está en la forma catiónica. El ácido aspártico tiene un pH isoeléctrico de 2.8, por lo que está en la forma aniónica.

Estructura a un pH de 6



Cuando se aplica un voltaje a una mezcla de alanina, lisina y ácido aspártico a un pH de 6, la alanina no se mueve. La lisina se mueve hacia el cátodo con carga negativa y el ácido aspártico se mueve hacia el ánodo con carga positiva (figura 24-4). Después de un periodo, los aminoácidos separados se recuperan cortando el papel o raspando las bandas del gel. Si la electroforesis se está usando como una técnica analítica (para determinar los aminoácidos presentes en la mezcla), el papel o el gel se trata con un reactivo como la ninhidrina (sección 24-9) para hacer que las bandas sean visibles. Después los aminoácidos se identifican comparando sus posiciones con las de los estándares.

PROBLEMA 24-7

Dibuje la separación electroforética de la Ala, Lis y el Asp a un pH de 9.7.

PROBLEMA 24-8

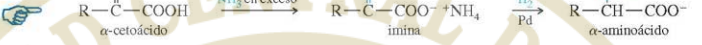
Dibuje la separación electroforética del Trp, Cis e His a un pH de 6.0.

24-5 Síntesis de los aminoácidos

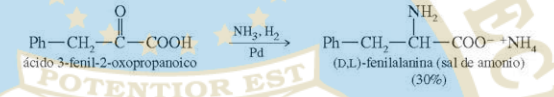
Los aminoácidos de estado natural se pueden obtener hidrolizando proteínas y separando la mezcla de aminoácidos. Aun así, con frecuencia es más económico sintetizar el aminoácido puro. En algunos casos, se necesita un aminoácido inusual o un enantiómero no natural y debe sintetizarse. En este capítulo consideramos cuatro métodos para la preparación de aminoácidos. Todos estos métodos son extensiones de las reacciones que ya hemos estudiado.

24-5A Aminación reductiva

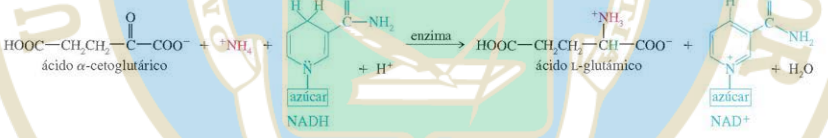
La aminación reductiva de cetonas y aldehídos es uno de los mejores métodos para la síntesis de aminas (sección 19-19). También forma aminoácidos. Cuando se trata un α-cetoácido con amoniaco, la cetona reacciona para formar una imina. La imina se reduce a una amina por el hidrógeno y un catalizador de paladio. En estas condiciones, el ácido carboxílico no se reduce.



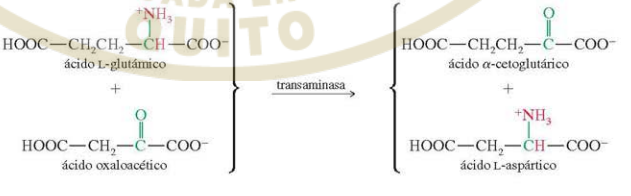
Esta síntesis completa se logra en un solo paso tratando el α-cetoácido con amoniaco e hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio. El producto es un α-aminoácido racémico. La siguiente reacción muestra la síntesis de la fenilalanina racémica a partir del ácido 3-fenil-2-oxopropanoico.



Llamamos a la aminación reductiva síntesis **biomimética** ("que imita el proceso biológico"), debido a que se asemeja a la síntesis biológica de los aminoácidos. La biosíntesis comienza con la aminación reductiva de un ácido α-cetoglutárico (un intermediario en el metabolismo de los carbohidratos), usando el ion amonio como el agente de aminación y el NADH como el agente reductor. El producto de esta reacción catalizada por una enzima es el enantiómero L puro del ácido glutámico.



La biosíntesis de otros aminoácidos usa el ácido L-glutámico como la fuente del grupo amino. A tal reacción, que mueve un grupo amino de una molécula a otra, se le llama **transaminación**, y a las enzimas que catalizan estas reacciones se les llaman *transaminasas*. Por ejemplo, la siguiente reacción muestra la biosíntesis del ácido aspártico usando ácido glutámico como la fuente de nitrógeno. De nuevo, la biosíntesis catalizada por una enzima forma el enantiómero L puro del producto.

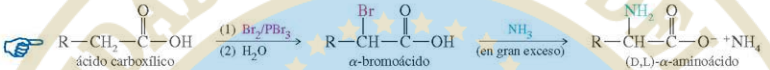


PROBLEMA 24-9

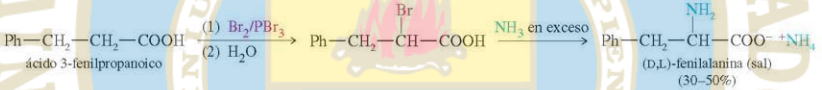
Muestre cómo se podrían formar los siguientes aminoácidos en el laboratorio por medio de la aminación reductiva del α-cetoácido apropiado
(a) alanina **(b)** leucina **(c)** serina **(d)** glutamina

24-5B Aminación de un α-haloácido

La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (sección 22-4) es un método efectivo para introducir bromo en la posición α de un ácido carboxílico. El α-bromoácido racémico se convierte a un α-aminoácido racémico por medio de la aminación directa, usando un gran exceso de amoniaco.



En la sección 19-19 vimos que la alquilación directa con frecuencia es una síntesis poco recomendada para obtener aminas, ya que forma grandes cantidades de productos polialquilados. Sin embargo, en este caso la reacción da rendimientos aceptables debido a que se usa un gran exceso de amoniaco, lo que hace al amoniaco el nucleófilo que es más probable que desplace el bromo. Además, el ion carboxílico adyacente en el producto reduce la nucleofilicidad del grupo amino. La siguiente secuencia muestra la bromación del ácido 3-fenilpropanoico, seguida por el desplazamiento del ion bromuro, para formar la sal de amonio de la fenilalanina racémica.

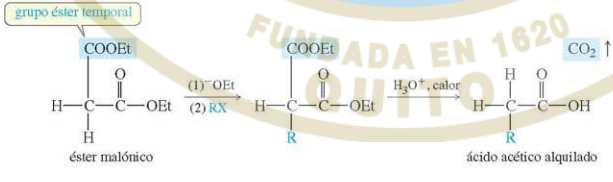


PROBLEMA 24-10

Muestre cómo usaría la bromación seguida de una aminación para sintetizar los siguientes aminoácidos.
(a) glicina **(b)** leucina **(c)** ácido glutámico

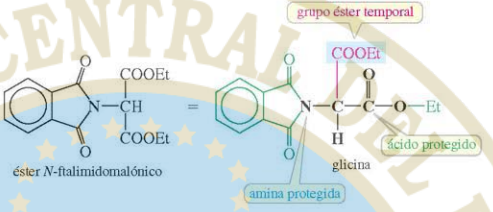
24-5C Síntesis de Gabriel-éster malónico

Uno de los mejores métodos para la síntesis de aminoácidos es una combinación de la síntesis de aminas de Gabriel (sección 19-21) y la síntesis con el éster malónico de ácidos carboxílicos (sección 22-16). La síntesis con el éster malónico convencional involucra la alquilación del malonato de dietilo, seguida por una hidrólisis y descarboxilación para formar un ácido acético alquilado.



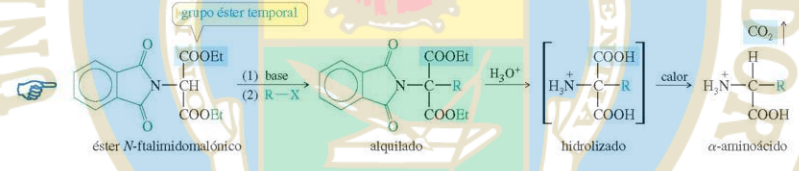
Para adaptar esta síntesis en la preparación de aminoácidos, comenzamos con un éster malónico que contiene un grupo α-amino. El grupo amino se protege como una amida no nucleofílica para prevenirla del ataque del agente alquilante (RX).

La síntesis de Gabriel-éster malónico comienza con el éster *N*-ftalimidomalónico. Piense en el éster *N*-ftalimidomalónico como una molécula de glicina (ácido aminoacético) con el grupo amino protegido como una amida (una ftalimida en este caso) para evitar que actúe como un nucleófilo. El ácido se protege como un éster etílico y la posición α se activa posteriormente mediante el grupo éster adicional (temporal) del malonato de dietilo.

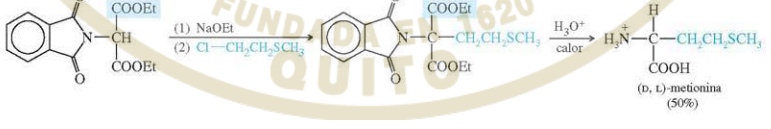


Así como la síntesis con el éster malónico forma ácidos acéticos sustituidos, la síntesis del éster *N*-ftalimidomalónico forma ácidos aminoacéticos sustituidos: α-aminoácidos. El éster *N*-ftalimidomalónico se alquila de la misma manera que el éster malónico. Cuando el éster *N*-ftalimidomalónico alquilado se hidroliza, el grupo ftalimido se hidroliza junto con los grupos éster. El producto es un ácido aminomalónico alquilado. La descarboxilación forma un α-aminoácido racémico.

Síntesis de Gabriel-éster malónico



La síntesis de Gabriel-éster malónico se usa para preparar muchos aminoácidos que no pueden formarse por medio de la aminación directa de haloácidos. El siguiente ejemplo muestra la síntesis de metionina, la cual se forma en un rendimiento muy bajo por medio de la aminación directa.

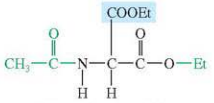


PROBLEMA 24-11

Muestre cómo se podría usar la síntesis de Gabriel-éster malónico para preparar
(a) valina **(b)** fenilalanina **(c)** ácido glutámico **(d)** leucina

***PROBLEMA 24-12**

La síntesis de Gabriel-éster malónico usa un éster aminomalónico con el grupo amino protegido como una ftalimida. Una variación tiene el grupo amino protegido como un grupo acetamido. Proponga cómo podría usar la síntesis del *éster acetamidomalónico* para preparar fenilalanina.

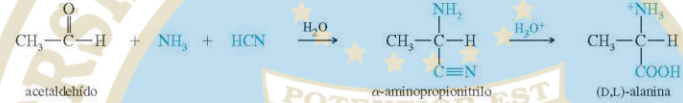


éster acetamidomalónico

24-5D Síntesis de Strecker

La primera síntesis conocida de un aminoácido ocurrió en 1850 en el laboratorio de Adolph Strecker en Tübingen, Alemania. Strecker adicionó acetaldehído a una disolución acuosa de amoniaco y HCN. El producto fue un α-aminopropionitrilo, el cual Strecker hidrolizó a alanina racémica.

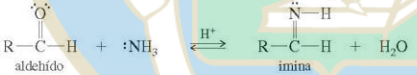
Síntesis de Strecker de la alanina



acetaldehído — α-aminopropionitrilo — (D,L)-alanina (60%)

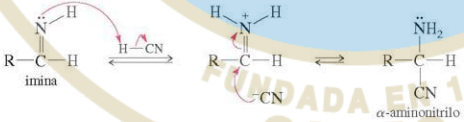
La **síntesis de Strecker** puede formar un gran número de aminoácidos a partir de los aldehídos apropiados. El mecanismo se muestra a continuación. Primero, el aldehído reacciona con amoniaco para formar una imina. La imina es un análogo de nitrógeno de un grupo carbonilo y es electrofílica cuando se protona. El ataque del ion cianuro en la imina protonada forma un α-aminonitrilo. Este mecanismo es similar al de la formación de una cianohidrina (sección 18-15), excepto que en la síntesis de Strecker el ion cianuro ataca a una imina más que al mismo aldehído.

Paso 1: el aldehído reacciona con amoniaco para formar la imina (mecanismo en la sección 18-16).



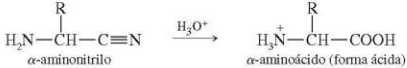
aldehído — imina

Paso 2: el ion cianuro ataca a la imina.



imina — α-aminonitrilo

En un paso separado, la hidrólisis del α-aminonitrilo (sección 21-7D) forma un α-aminoácido.



α-aminonitrilo — α-aminoácido (forma ácida)

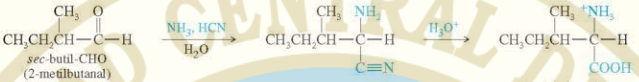
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

PROBLEMA RESUELTO 24-1

Muestre cómo usaría la síntesis de Strecker para preparar isoleucina.

SOLUCIÓN

La isoleucina tiene un grupo *sec*-butilo como su cadena lateral. Recuerde que el CH_3—CHO experimenta la síntesis de Strecker para formar alanina, con el CH_3 como la cadena lateral. Por lo tanto, el *sec*-butil—CHO debería formar a la isoleucina.



PROBLEMA 24-13

(a) Muestre cómo usaría una síntesis de Strecker para preparar fenilalanina.
(b) Proponga un mecanismo para cada paso en la síntesis del inciso (a).

PROBLEMA 24-14

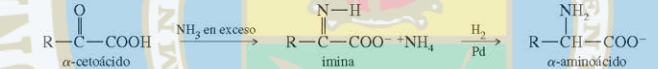
Muestre cómo usaría una síntesis de Strecker para preparar
(a) leucina **(b)** valina **(c)** ácido aspártico

Consejo *para resolver problemas*

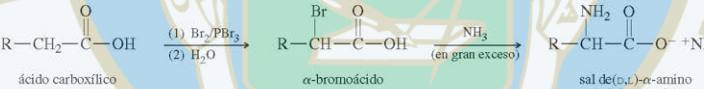
En la síntesis con el éster malónico, use la cadena lateral del aminoácido deseado (debe ser un buen sustrato S_N2) para alquilar el éster. En la síntesis de Strecker, el carbono del aldehído se vuelve el carbono α del aminoácido; comience con [cadena lateral]—CHO.

RESUMEN Síntesis de aminoácidos

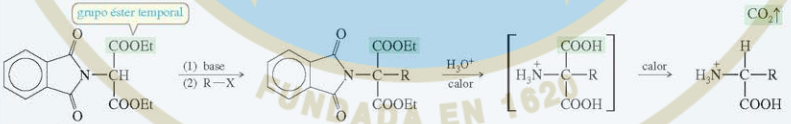
1. *Aminación reductiva* (sección 24-5A)



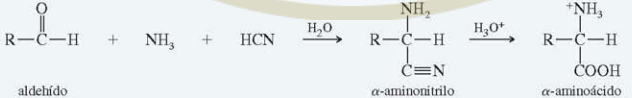
2. *Aminación de un α-haloácido* (sección 24-5B)



3. *Síntesis de Gabriel-éster malónico* (sección 24-5C)



4. *Síntesis de Strecker* (sección 24-5D)



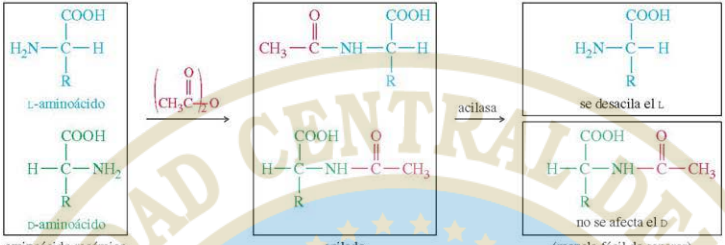


FIGURA 24-5
Desacilación enzimática selectiva. Una enzima acilasa (como la acilasa renal del cerdo o la carboxipeptidasa) sólo desacila al L-aminoácido natural.

24-6 Resolución de aminoácidos

Todas las síntesis de aminoácidos en el laboratorio descritas en la sección 24-5 forman productos racémicos. En la mayoría de los casos, sólo los enantiómeros L son biológicamente activos. Los enantiómeros D pueden ser incluso tóxicos. Los enantiómeros L puros son necesarios para la síntesis de péptidos si el producto debe tener la actividad del material natural. Por lo tanto, debemos ser capaces de resolver un aminoácido racémico en sus enantiómeros.

En muchos casos, los aminoácidos pueden resolverse por medio de los métodos que ya hemos explicado (sección 5-16). Si un aminoácido racémico se convierte en una sal con un ácido o una base quiral ópticamente pura, se forman dos sales diastereoméricas. Estas sales pueden separarse por medios físicos como la cristalización selectiva o la cromatografía. Los enantiómeros puros después se regeneran a partir de las sales diastereoméricas separadas. La estricnina y la brucina son bases ópticamente activas de estado natural y el ácido tartárico se usa como un ácido ópticamente activo para la resolución de mezclas racémicas.

La **resolución enzimática** también se usa para separar los enantiómeros de los aminoácidos. Las enzimas son moléculas quirales con actividades catalíticas específicas. Por ejemplo, cuando un aminoácido acilado se trata con una enzima como la acilasa renal del cerdo o la carboxipeptidasa, la enzima sólo rompe el grupo acilo de las moléculas que tienen la configuración natural (L). La enzima no reconoce los D-aminoácidos, por lo que estos no son afectados. La mezcla resultante del D-aminoácido acilado y el L-aminoácido desacilado es fácil de separar. La figura 24-5 muestra cómo se lleva a cabo esta desacilación enzimática selectiva.

PROBLEMA 24-15

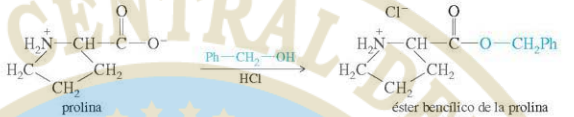
Sugiera cómo separaría el L-aminoácido libre a partir de su enantiómero D acilado en la figura 24-5.

24-7 Reacciones de aminoácidos

Los aminoácidos experimentan muchas de las reacciones estándar tanto de las aminas como de los ácidos carboxílicos. Sin embargo, las condiciones para algunas de estas reacciones deben seleccionarse con cuidado de tal manera que el grupo amino no interfiera con una reacción del grupo carboxilo y viceversa. Consideraremos dos de las reacciones más útiles, la esterificación del grupo carboxilo y la acilación del grupo amino. Estas reacciones se usan con frecuencia para proteger al grupo carboxilo o al grupo amino, mientras que el otro grupo está siendo modificado o acoplado a otro aminoácido. Los aminoácidos también experimentan reacciones que son específicas para la estructura propia del α-aminoácido. Una de estas reacciones características de los aminoácidos es la formación de un producto colorido cuando se tratan con ninhidrina, la cual se explica en la sección 24-7C.

24-7A Esterificación del grupo carboxilo

Al igual que los ácidos carboxílicos monofuncionales, los aminoácidos se esterifican cuando se tratan con un gran exceso de un alcohol y un catalizador ácido (con frecuencia HCl gaseoso). En estas condiciones ácidas, el grupo amino está presente en su forma protonada ($-NH_3^+$), por lo que no interfiere con la esterificación. El siguiente ejemplo ilustra la esterificación de un aminoácido.



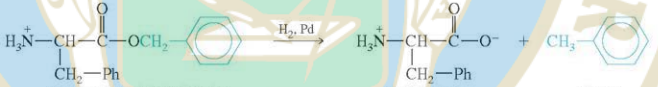
prolina — éster bencílico de la prolina (90%)

Los ésteres de aminoácidos se usan con frecuencia como derivados protegidos para evitar que el grupo carboxilo reaccione de alguna manera no deseada. Los éteres metílicos, etílicos y bencílicos son los grupos protectores más comunes. El ácido acuoso hidroliza al éster y regenera el aminoácido libre.



éster etílico de la fenilalanina — fenilalanina

Los ésteres bencílicos son muy útiles como grupos protectores debido a que pueden ser eliminados por medio de una hidrólisis ácida o por medio de una **hidrogenólisis** neutra ("rompimiento por la adición del hidrógeno"). La hidrogenación catalítica rompe al éster bencílico, convirtiendo el grupo bencilo a tolueno y dejando el aminoácido desprotegido. Aunque el mecanismo de esta hidrogenólisis no es bien conocido, aparentemente se basa en la facilidad de la formación de intermediarios bencílicos.



éster bencílico de la fenilalanina — fenilalanina — tolueno

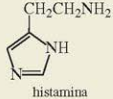
PROBLEMA 24-16

Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por un ácido del éster etílico de la fenilalanina.

PROBLEMA 24-17

Dé ecuaciones para la formación y la hidrogenólisis del éster bencílico de la glutamina.

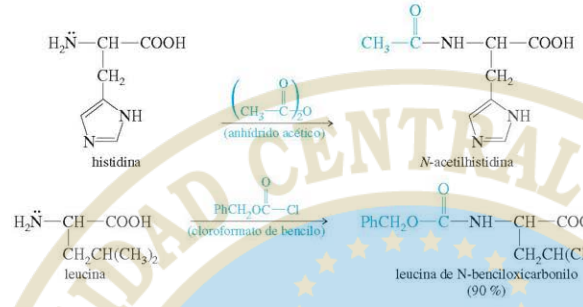
La descarboxilación es una reacción de aminoácidos importante en muchos procesos biológicos. La histamina, la cual ocasiona secreciones de la nariz y picazón en los ojos, se sintetiza en el cuerpo por medio de la descarboxilación de la histidina. A la enzima que cataliza esta reacción se le llama histidina descarboxilasa.



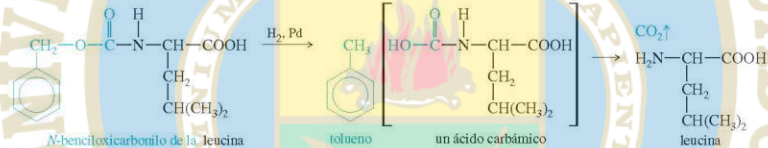
histamina

24-7B Acilación del grupo amino: formación de amidas

Así como un alcohol esterifica el grupo carboxilo de un aminoácido, un agente acilante convierte al grupo amino en una amida. La acilación del grupo amino con frecuencia se realiza para protegerlo de reacciones nucleofílicas no deseadas. Para la acilación se usa una amplia variedad de cloruros de ácido y anhídridos. El cloroformato de bencilo acila el grupo amino para formar un derivado de benciloxicarbonilo, con frecuencia usado como un grupo protector en la síntesis de péptidos (sección 24-10).



El grupo amino del derivado de *N*-benciloxicarbonilo está protegido como la mitad amida de un éster de carbamato (un uretano, sección 21-6), la cual se hidroliza con mayor facilidad que la mayoría de las demás amidas. Además, la mitad éster de este uretano es un éster bencílico que experimenta hidrogenólisis. La hidrogenólisis catalítica del aminoácido de *N*-benciloxicarbonilo forma un ácido carbámico inestable que se descarboxila rápidamente para formar el aminoácido desprotegido.



PROBLEMA 24-18

Proporcione las ecuaciones para la formación e hidrogenólisis del *N*-benciloxicarbonilo de la metionina.

24-7C Reacción con ninhidrina

La *ninhidrina* es un reactivo común para la visualización de manchas o bandas de aminoácidos que se han separado por cromatografía o electroforesis. Cuando la ninhidrina reacciona con un aminoácido, uno de los productos es un anión violeta oscuro estabilizado por resonancia llamado *púrpura de Ruhemann*. La ninhidrina produce este mismo colorante púrpura sin importar la estructura del aminoácido original. La cadena lateral del aminoácido se pierde como un aldehído.

Reacción de un aminoácido con ninhidrina



La reacción de aminoácidos con ninhidrina puede detectar aminoácidos en una amplia variedad de sustratos. Por ejemplo, si un secuestrador toca una nota de rescate con sus dedos, los pliegues epidérmicos de los dedos dejan trazas de los aminoácidos presentes en las secreciones

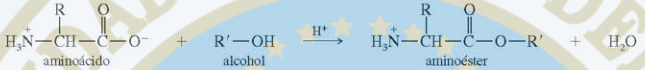
de la piel. Cuando el papel se trata con ninhidrina y piridina ocasiona que estas secreciones se vuelvan púrpuras, formando una huella digital visible.

PROBLEMA 24-19

Use formas de resonancia para mostrar la deslocalización de la carga negativa en el anión púrpura de Ruhemann.

RESUMEN Reacciones de aminoácidos

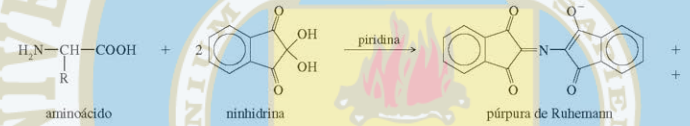
1. *Esterificación del grupo carboxilo* (sección 24-7A)



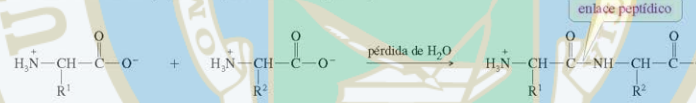
2. *Acilación del grupo amino: formación de amidas* (sección 24-7B)



3. *Reacción con ninhidrina* (sección 24-7C)



4. *Formación de enlaces peptídicos* (secciones 24-10 y 24-11)

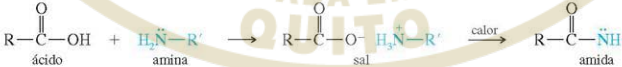


Los aminoácidos también experimentan muchas otras reacciones comunes de aminas y ácidos.

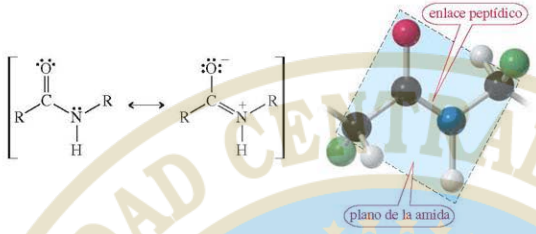
24-8 Estructura y nomenclatura de péptidos y proteínas

24-8A Estructura de los péptidos

La reacción más importante de los aminoácidos es la formación de enlaces peptídicos. Las aminas y los ácidos pueden condensarse, con la pérdida de agua, para formar amidas. Los procesos industriales con frecuencia forman amidas tan sólo mezclando el ácido y la amina, y después calentando la mezcla para eliminar el agua.



Recuerde de la sección 21-13 que las amidas son los derivados de ácido más estables. Esta estabilidad se debe en parte a una fuerte resonancia por la interacción entre los electrones no enlazados del nitrógeno y el grupo carbonilo. El nitrógeno de la amida ya no es una base fuerte y el enlace C—N tiene un giro restringido debido al carácter de enlace doble parcial. La figura 24-6 muestra las formas de resonancia que usamos para explicar el carácter de enlace doble par-



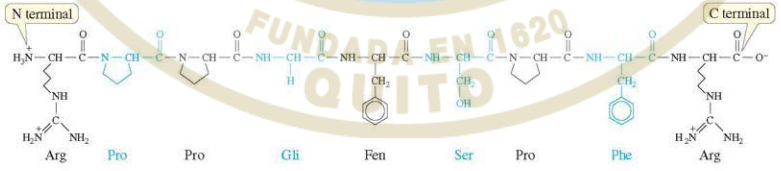
■ **FIGURA 24-6**
La estabilización por resonancia de una amida explica su alta estabilidad, la basicidad débil del átomo de nitrógeno, y el giro restringido del enlace C—N. En un péptido, al enlace de la amida se le llama enlace peptídico. Mantiene seis átomos en un plano: el C y el O del grupo carbonilo, el N y su H, y los dos átomos de carbono α asociados.

cial y el giro restringido de un enlace de la amida. En un péptido, este carácter de enlace doble parcial da como resultado seis átomos que se mantienen de manera bastante rígida en un plano.

Al tener un grupo amino y un grupo carboxilo, un aminoácido está convenientemente situado para formar un enlace de amida. En condiciones apropiadas, el grupo amino de una molécula se condensa con el grupo carboxilo de otra. El producto es una amida llamada *dipéptido* debido a que consta de dos aminoácidos. Al enlace de amida entre los aminoácidos se le llama **enlace peptídico**. Aunque tiene un nombre especial, un enlace peptídico es como los demás enlaces de amida que hemos estudiado.



De esta manera, puede unirse cualquier número de aminoácidos en una cadena continua. Un **péptido** es un compuesto que contiene dos o más aminoácidos unidos por medio de enlaces de amida entre el grupo amino de cada aminoácido y el grupo carboxilo del aminoácido vecino. A cada unidad de aminoácido en el péptido se le llama **residuo**. Un **polipéptido** es un péptido que contiene muchos residuos de aminoácido pero por lo general tiene una masa molecular de alrededor de 5000. Las **proteínas** contienen más unidades de aminoácidos, con masas moleculares que van de alrededor de 6000 a 40,000,000. El término **oligopéptido** se usa de manera ocasional para péptidos que contienen de cuatro a diez residuos de aminoácidos. La figura 24-7 muestra la estructura del nonapéptido bradicinina, una hormona humana que ayuda a controlar la presión arterial.

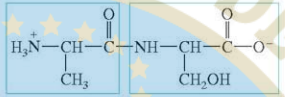


■ **FIGURA 24-7**
La hormona humana bradicinina es un nonapéptido con un $—NH_3^+$ libre en su N terminal y un $—COO^-$ libre en su C terminal.

Al extremo del péptido con el grupo amino libre ($—NH_3^+$) se le llama **extremo terminal N** o **N terminal**, y al extremo con el grupo carboxilo libre ($—COO^-$) se le llama **extremo terminal C** o **C terminal**. Las estructuras de los péptidos por lo general se dibujan con el N terminal a la izquierda y el C terminal a la derecha, como se dibujó la bradicinina en la figura 24-7.

24-8B Nomenclatura de los péptidos

Los nombres de los péptidos reflejan los nombres de los residuos de aminoácido involucrados en los enlaces de amida, comenzando en el *N* terminal. Todos con excepción del último se les dan el sufijo *-il* de los grupos acilo. Por ejemplo, el siguiente péptido se nombra alanilserina. El residuo de alanina tiene el sufijo *-il* debido a que tiene acilado el nitrógeno de la serina.



Ala-Ser

La bradicinina (figura 24-7) se nombra como sigue (sin espacios):

arginil prolil prolil glicil fenilalanil seril prolil fenilalanil arginina

Sin duda un nombre engorroso y complicado. Un sistema abreviado que represente cada aminoácido por medio de su abreviación de tres letras es más conveniente. Estas abreviaciones, dadas en la tabla 24-2, por lo general son las primeras tres letras del nombre. De nuevo, los aminoácidos se acomodan del N terminal a la izquierda, al C terminal a la derecha. La bradicinina tiene el siguiente nombre abreviado:

Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg

Los símbolos de una sola letra (también dados en la tabla 24-2) se están empleando mucho. Con letras sencillas se simboliza la bradicinina por medio de

RPPGFSPFR

PROBLEMA 24-20

Dibuje las estructuras completas de los siguientes péptidos:
(a) Tre-Fen-Met **(b)** serilarginilglicilfenilalanina **(c)** IMQDK **(d)** ELVIS

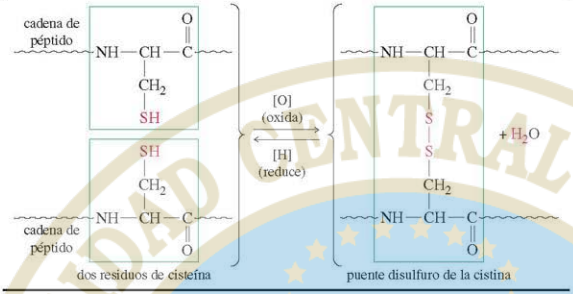
24-8C Enlaces disulfuro

Los enlaces de amida (enlaces peptídicos) forman el esqueleto de las cadenas de aminoácidos a los que llamamos péptidos y proteínas. Es posible un segundo tipo de enlace covalente entre cualquier residuo de cisteína presente. Los residuos de cisteína pueden formar **puentes disulfuro** (también llamados **enlaces disulfuro**) los cuales pueden unir dos cadenas o bien unir una sola cadena para formar un anillo.

La oxidación moderada une dos moléculas de un tiol en un disulfuro, formándose un enlace disulfuro entre las dos moléculas de tiol. Esta reacción es reversible y una reducción moderada rompe el disulfuro.

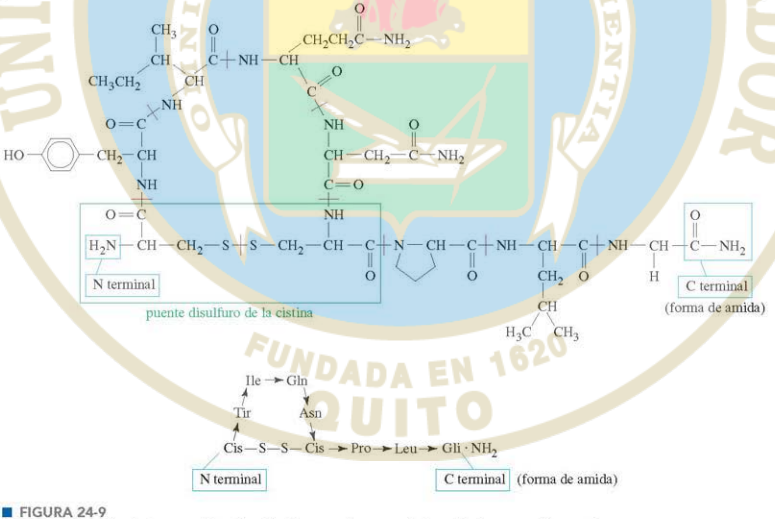


De manera similar, dos grupos sulfhidrilo (—SH) de la cisteína se oxidan para formar un par de aminoácidos enlazados por un disulfuro. A este dímero de la cisteína enlazado por un disulfuro se le llama *cistina*. La figura 24-8 muestra la formación de un puente disulfuro de una cisteína enlazado a dos cadenas de péptido.



■ **FIGURA 24-8**
La cistina, un dímero de la cisteína, resulta cuando se oxidan dos residuos de cisteína para formar un puente disulfuro.

Dos residuos de cisteína pueden formar un puente disulfuro dentro de una cadena de péptido sencilla, formando un anillo. La figura 24-9 muestra la estructura de la oxitocina humana, una hormona peptídica que ocasiona la contracción del músculo uterino e induce el parto. La oxitocina es un nonapéptido con dos residuos de cisteína (en las posiciones 1 y 6) que unen parte de la molécula en un anillo grande. Al dibujar la estructura de un péptido complicado, con frecuencia se usan flechas para conectar los aminoácidos, mostrando la dirección del N terminal al C terminal. Observe que el C terminal de la oxitocina es una amida primaria (Gli · NH_2) en vez de un grupo carboxilo libre.



■ **FIGURA 24-9**
Estructura de la oxitocina humana. Un enlace disulfuro mantiene parte de la molécula en un anillo grande.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

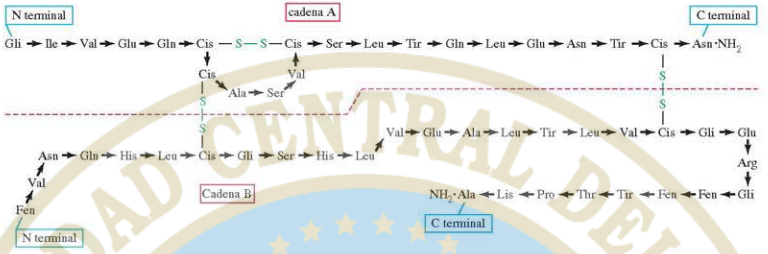


FIGURA 24-10
Estructura de la insulina. Se unen dos cadenas en dos posiciones por medio de puentes disulfuro y un tercer enlace disulfuro mantiene la cadena A en un anillo.

La orexina A (del griego *orexis*, "apetito") es un neuropéptido de 33 aminoácidos conectados por medio de dos puentes disulfuro. La orexina A es un estimulante poderoso para la ingesta de alimentos y la secreción de jugo gástrico. Los científicos están estudiando la orexina A para aprender más acerca de la regulación del apetito y la ingesta, esperando aprender más acerca de las causas y tratamientos potenciales para la anorexia nerviosa.

La figura 24-10 muestra la estructura de la insulina, una hormona peptídica más compleja que regula el metabolismo de la glucosa. La insulina está compuesta de dos cadenas de péptido separadas, la *cadena A*, que contiene 21 residuos de aminoácido, y la *cadena B*, que contiene 30. Las cadenas A y B están unidas en dos posiciones por medio de puentes disulfuro, y la cadena A tiene un enlace disulfuro adicional que mantiene los seis residuos de aminoácido en un anillo. Los aminoácidos con C terminales de ambas cadenas se encuentran como amidas primarias.

Los puentes disulfuro por lo común se manipulan en el proceso de darle al cabello un *ondulado permanente*. El cabello está compuesto de proteínas, las cuales se hacen parcialmente rígidas y duras por medio de enlaces disulfuro. Cuando se trata el cabello con una disolución de un tiol como el 2-mercaptoetanol ($HS—CH_2—CH_2—OH$), los puentes disulfuro se reducen y se rompen. El cabello se envuelve en forma de rulos y por oxidación con el aire o por medio de la aplicación de un *neutralizador* se permite que los enlaces disulfuro se vuelvan a formar. Los enlaces disulfuro se vuelven a formar en posiciones nuevas, manteniendo el cabello en la conformación flexionada forzada por los rulos.

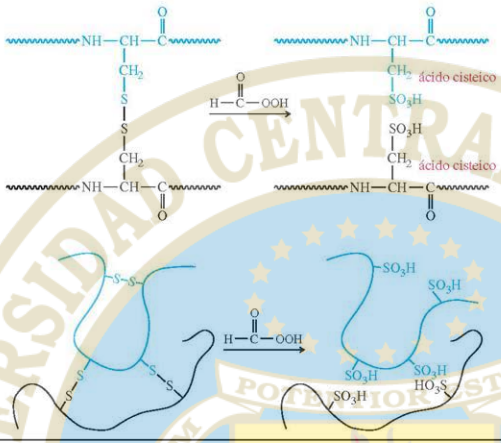
24-9 Determinación de la estructura de péptidos

La insulina es una proteína relativamente sencilla, aunque es una estructura orgánica complicada. ¿Cómo es posible que se pueda determinar la estructura completa de una proteína con cientos de residuos de aminoácidos y una masa molecular de varios miles? Los químicos han desarrollado maneras ingeniosas de determinar la secuencia exacta de los aminoácidos en una proteína. Consideraremos algunos de los métodos más comunes.

24-9A Ruptura de los enlaces disulfuro

El primer paso en la determinación de la estructura es romper todos los enlaces disulfuro, abriendo cualquier anillo enlazado por un disulfuro y separando las cadenas de péptido individuales. Las cadenas de péptido individuales se purifican y analizan por separado.

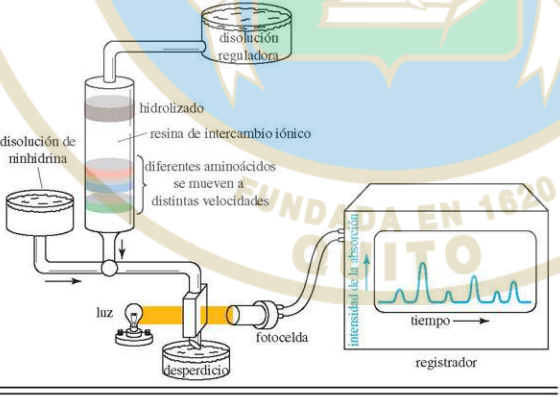
Los puentes de cistina se rompen con facilidad reduciéndolos a la forma de tiol (cisteína). Sin embargo, estos residuos de cisteína reducida tienen una tendencia a volverse a oxidar y a formar los puentes disulfuro. Una ruptura más permanente involucra la oxidación del enlace disulfuro con ácido peroxifórmico (figura 24-11). Esta oxidación convierte los puentes disulfuro a grupos ácido sulfónico ($—SO_3H$). A las unidades de cisteína oxidada se les llaman residuos de *ácidos cisteico*.



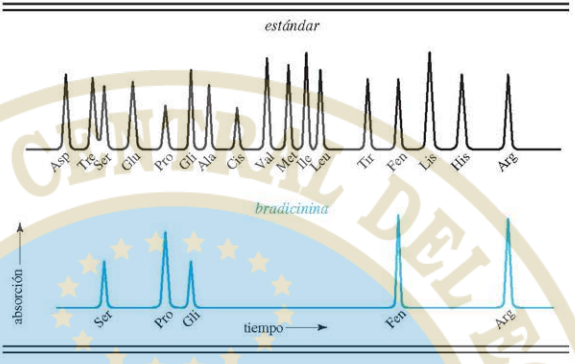
■ **FIGURA 24-11**
La oxidación de una proteína por el ácido peroxifórmico rompe todos los enlaces disulfuro por medio de la oxidación de la cistina a ácido cisteico.

24-9B Determinación de la composición de los aminoácidos

Una vez que se han roto los puentes disulfuro y se han separado y purificado las cadenas de péptido individuales, se debe determinar la estructura de cada cadena. El primer paso es determinar cuáles aminoácidos están presentes y en qué proporciones. Para analizar la composición de los aminoácidos, la cadena de péptido se hidroliza por completo hirviéndola por 24 horas en presencia de HCl 6 M. La mezcla resultante de los aminoácidos (el *hidrolizado*) se coloca en la columna de un *analizador de aminoácidos*, cuyo diagrama se muestra en la figura 24-12.



■ **FIGURA 24-12**
En un analizador de aminoácidos, el hidrolizado pasa a través de una columna de intercambio iónico. La disolución que emerge de la columna se trata con ninhidrina y se registra su absorbancia como una función del tiempo. Se identifica cada aminoácido por medio del tiempo de retención requerido para que pase a través de la columna.



■ **FIGURA 24-13**
Uso de un analizador de aminoácidos para determinar la composición de la bradicinina humana. Los picos de la bradicinina para la Pro, Arg y Fen son mayores que aquellos en la mezcla equimolar estándar, debido a que la bradicinina tiene tres residuos de Pro, dos residuos de Arg y dos de Fen.

En el analizador de aminoácidos, los componentes del hidrolizado se disuelven en una disolución reguladora acuosa y se separan pasándolos a través de una columna de intercambio iónico. La disolución que emerge de la columna se mezcla con ninhidrina, la cual reacciona con los aminoácidos para dar el color púrpura de la ninhidrina. Se registra la absorción de la luz y se imprime como una función del tiempo.

El tiempo requerido para que cada aminoácido pase a través de la columna (su *tiempo de retención*) depende de qué tan intensamente interactúa el aminoácido con la resina de intercambio iónico. El tiempo de retención de cada aminoácido se conoce a partir de la estandarización con los aminoácidos puros. Los aminoácidos presentes en la muestra se identifican comparando sus tiempos de retención con los valores conocidos. El área bajo cada pico es casi proporcional a la cantidad del aminoácido que produce ese pico, por lo que podemos determinar las cantidades relativas de los aminoácidos presentes.

La figura 24-13 muestra un perfil de trazado estándar de una mezcla equimolar de aminoácidos, seguida por un perfil de trazado producido por el hidrolizado de la bradicinina humana (Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg).

Secuenciación del péptido: análisis de los residuos terminales El analizador de aminoácidos determina los aminoácidos presentes en un péptido, pero no revela su **secuencia**; es decir, el orden en el que se unen entre sí. La secuencia del péptido se destruye en el paso de la hidrólisis. Para determinar la secuencia de los aminoácidos, debemos romper sólo un aminoácido de la cadena y dejar el resto de la cadena intacta. El aminoácido roto puede separarse e identificarse, y el proceso puede repetirse en el resto de la cadena. El aminoácido puede romperse a partir de cualquier extremo del péptido (del N terminal o del C terminal), y consideraremos un método usado para cada extremo. A este método general en la secuenciación de péptidos se le llama **análisis de los residuos terminales**.

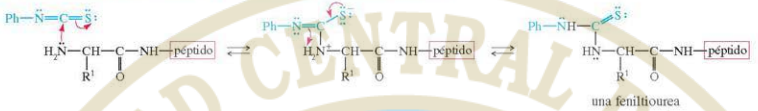
24-9C Secuenciación a partir del N terminal. Degradación de Edman

El método más eficiente para la secuenciación de péptidos es la **degradación de Edman**. Un péptido se trata con isotiocianato de fenilo, seguido por una hidrólisis ácida. Los productos son la cadena de péptido acortada y un derivado heterocíclico del aminoácido N-terminal llamado *feniltiohidantoína*.

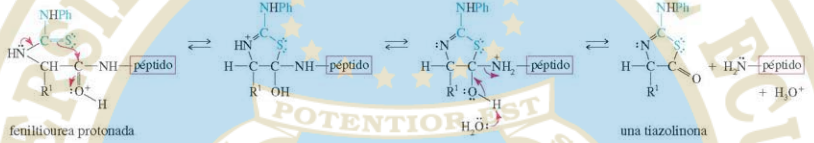
Esta reacción se lleva a cabo en tres etapas. Primero, el grupo amino libre del aminoácido N-terminal reacciona con el isotiocianato de fenilo para formar una feniltiourea. Segundo, la

feniltiourea se cicla para formar una tiazolinona y se libera la cadena de péptido acortada. Tercero, la tiazolinona se isomeriza a la feniltiohidantoína más estable.

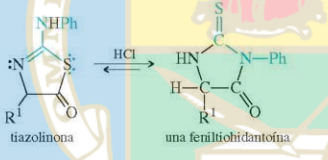
Paso 1: ataque nucleofílico por el grupo amino libre en el isotiocianato de fenilo, seguido por una transferencia de protones, formando una feniltiourea.



Paso 2: cuando se trata con HCl induce una ciclación para formar una tiazolinona y se libera una cadena de péptido acortada



Paso 3: en presencia de un ácido, la tiazolinona se isomeriza a la feniltiohidantoína más estable.



El derivado de la feniltiohidantoína se identifica por medio de la cromatografía, comparándolo con los derivados de feniltiohidantoína de los aminoácidos estándar. Esto proporciona la identidad del aminoácido N-terminal original. El resto del péptido se queda intacto después de la ruptura y se usan degradaciones de Edman posteriores para identificar al resto de los aminoácidos adicionales en la cadena. Este proceso es adecuado para la automatización y se han desarrollado varios tipos de secuenciadores automáticos.

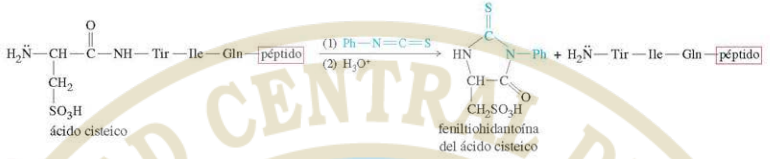
La figura 24-14 muestra los primeros dos pasos en la secuenciación de la oxitocina. Antes de la secuenciación, la muestra de oxitocina se trata con ácido peroxifórmico para convertir el puente disulfuro a residuos de ácido cisteico.

En teoría, las degradaciones de Edman podrían secuenciar un péptido de cualquier longitud. Sin embargo, en la práctica los ciclos de degradación repetidos ocasionan algo de hidrólisis interna del péptido, con pérdida de la muestra y la acumulación de subproductos. Después de alrededor de 30 ciclos de degradación, el análisis posterior preciso se vuelve imposible. Un péptido pequeño como la bradicinina puede determinarse por completo por medio de la degradación de Edman, pero las proteínas más grandes deben romperse en fragmentos más pequeños (sección 24-9E) antes de que se puedan secuenciar por completo.

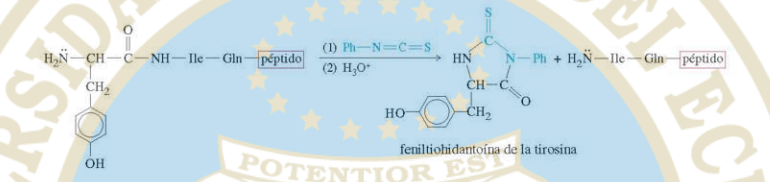
PROBLEMA 24-21

Dibuje la estructura de los derivados de la feniltiohidantoína de
(a) alanina **(b)** el triptófano **(c)** la lisina **(d)** la prolina

Paso 1: ruptura y determinación de aminoácido N-terminal



Paso 2: ruptura y determinación del segundo aminoácido (el nuevo aminoácido N-terminal)



■ **FIGURA 24-14**
Los primeros dos pasos en la secuenciación de la oxitocina. Cada degradación de Edman rompe el aminoácido N-terminal y forma su derivado de feniltiohidantoína. El péptido acortado está disponible para el siguiente paso.

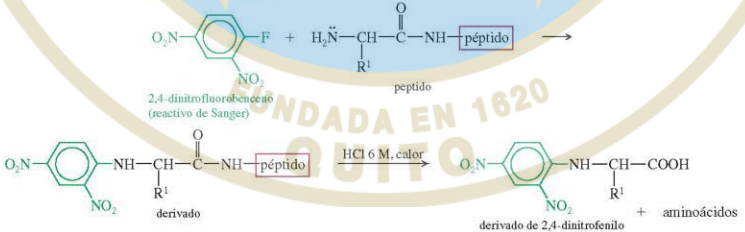
PROBLEMA 24-22

Muestre el tercer y el cuarto paso en la secuenciación de la oxitocina. Use la figura 24-14 como guía.

PROBLEMA 24-23

El **método de Sanger** para la determinación del N-terminal es una alternativa menos común que la degradación de Edman. En el método de Sanger, el péptido se trata con el reactivo de Sanger, el 2,4-dinitrofluorobenceno, y después se hidroliza por medio de la reacción con HCl 6 M acuoso. El aminoácido N-terminal se recupera como su derivado de 2,4-dinitrofenilo y se identifica.

El método de Sanger

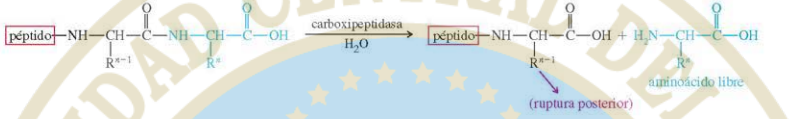


(a) Proponga un mecanismo para la reacción del N terminal del péptido con el 2,4-dinitrofluorobenceno.
(b) Explique por qué se prefiere, en general, la degradación de Edman sobre el método de Sanger.

24-9D Análisis del residuo C-terminal

No existe un método eficiente para la secuenciación de varios aminoácidos de un péptido comenzando desde el C terminal. Sin embargo, en muchos casos pueden identificarse usando la enzima *carboxipeptidasa*, la cual rompe el enlace peptídico C-terminal. Los productos son el aminoácido C-terminal libre y un péptido acortado. La reacción posterior rompe el segundo aminoácido que ahora se ha vuelto el nuevo C terminal del péptido acortado. Con el tiempo, el péptido completo se hidroliza en sus aminoácidos individuales.

La ruptura enzimática selectiva de las proteínas es fundamental para muchos procesos biológicos. Por ejemplo, la coagulación de la sangre depende de la enzima trombina que rompe el fibrinógeno en puntos específicos para producir fibrina, la proteína que forma un coágulo.



Se incuba un péptido con la enzima carboxipeptidasa y se monitorea la aparición de los aminoácidos libres. En teoría, el aminoácido cuya concentración aumenta primero debe ser el C terminal y el siguiente aminoácido en aparecer debe ser el segundo residuo del extremo. En la práctica, diferentes aminoácidos se rompen a distintas velocidades, haciendo difícil determinar los aminoácidos después del C terminal y en ocasiones el segundo residuo en la cadena.

24-9E Ruptura del péptido en cadenas más cortas. Hidrólisis parcial

Antes de que pueda secuenciarse una proteína grande, debe romperse en cadenas más pequeñas, no mayores a 30 aminoácidos. Cada una de estas cadenas acortadas se secuencia y después se deduce la estructura completa de la proteína ajustando las cadenas cortas como las piezas de un rompecabezas.

La ruptura parcial puede lograrse usando ácido diluido con tiempos de reacción cortos o bien usando enzimas, como la *tripsina* y la *quimotripsina*, que rompen enlaces específicos entre los aminoácidos. La ruptura catalizada por un ácido no es muy selectiva, conduciendo a una mezcla de fragmentos cortos que resulta de la ruptura en varias posiciones. Las enzimas son más selectivas, obteniendo rupturas en puntos predecibles en la cadena.

TRIPSINA: rupturas de la cadena en los grupos carboxilo de los aminoácidos básicos lisina y arginina.
QUIMOTRIPSINA: rupturas de la cadena en los grupos carboxilo de los aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina y triptófano.

Usamos la oxitocina (figura 24-9) como ejemplo para ilustrar el uso de la hidrólisis parcial. La oxitocina podría secuenciarse de manera directa por medio del análisis del C-terminal y una serie de degradaciones de Edman, pero ofrece un ejemplo sencillo de cómo puede armarse una estructura a partir de los fragmentos. La hidrólisis parcial catalizada por un ácido de la oxitocina (después de la ruptura del puente disulfuro) forma una mezcla que incluye los siguientes péptidos:

Ile-Gln-Asn-Cis Gln-Asn-Cis-Pro Pro-Leu-Gli · NH_2 Cis-Tir-Ile-Gln-Asn Cis-Pro-Leu-Gli

Después se comparan las regiones de traslape de estos fragmentos, y así aparece la secuencia completa de la oxitocina:

Cis-Tir-Ile-Gln-Asn
Ile-Gln-Asn-Cis
Gln-Asn-Cis
Cis-Pro-Leu- Gli
Pro-Leu-Gli · NH_2

Estructura completa

Cis-Tir-Ile-Gln-Asn-Cis-Pro-Leu-Gli · NH_2

Las enzimas proteolíticas (que rompen proteínas) también tienen aplicaciones en productos de consumo. Por ejemplo, la papaína (del extracto de la papaya) sirve como un suavizante de carne. Rompe las proteínas fibrosas, haciendo la carne menos dura.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1826
QUITO

En los dos residuos de Cis en la oxitocina pueden estar involucrados puentes disulfuro, enlazando dos de estas unidades de péptido o formando un anillo. Si medimos la masa molecular de la oxitocina, podemos demostrar que sólo contiene una de estas unidades de péptido; por lo tanto, los residuos de Cis deben unir la molécula en un anillo.

PROBLEMA 24-24

Muestre dónde romperían la tripsina y la quimotripsina el siguiente péptido.

Tir-Ile-Gln-Arg-Leu-Gli-Fen-Lis-Asn-Trp-Fen-Gli-Ala-Lis-Gli-Gln-Gln·NH_2

PROBLEMA 24-25

Después de tratarla con ácido peroxifórmico, la hormona peptídica vasopresina se hidroliza de manera parcial. Se recuperan los siguientes fragmentos. Proponga una estructura para la vasopresina.

Fen-Gln-Asn Pro-Arg-Gli·NH_2 Cis-Tir-Fen
Asn-Cis-Pro-Arg Tir-Fen-Gln-Asn

24-10 Síntesis de péptidos en disolución

24-10A Introducción

La síntesis total de péptidos rara vez es un método económico para su producción comercial. Los péptidos importantes por lo regular se derivan de fuentes biológicas. Por ejemplo, la insulina para los diabéticos en un principio se tomaba del páncreas del cerdo. Ahora, las técnicas de ADN recombinante han mejorado la calidad y disponibilidad de los productos farmacéuticos de péptidos. Es posible extraer la pieza del ADN que contiene el código para una proteína particular, insertándola en una bacteria e induciendo a la bacteria para que produzca la proteína. Se han desarrollado cepas de *Escherichia coli* para que produzcan insulina humana y evitar reacciones peligrosas en la gente alérgica a productos derivados del cerdo.

Sin embargo, la síntesis de péptidos en el laboratorio sigue siendo un área importante de la química por dos razones: si el péptido sintético es el mismo que el péptido natural, confirma que la estructura sea la correcta; y la síntesis proporciona una cantidad mayor del material para el análisis biológico posterior. Además, los péptidos sintéticos se pueden preparar con secuencias alteradas de aminoácidos para comparar su actividad biológica con los péptidos naturales. Estas comparaciones pueden indicar las áreas críticas de los péptidos, las cuales pueden sugerir causas y tratamientos para enfermedades genéticas que involucran péptidos anormales.

La síntesis de péptidos requiere de la formación de enlaces de amida entre los aminoácidos apropiados en la secuencia apropiada. Con ácidos y aminas sencillos formaríamos un enlace amida simplemente convirtiendo el ácido a un derivado activado (como un haluro de acilo o anhídrido) y adicionando la amina.



(X es un buen grupo saliente, de preferencia atractor de densidad electrónica)

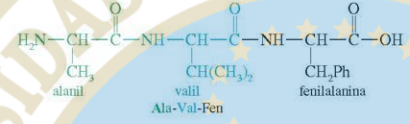
Sin embargo, la formación de amidas no es fácil con los aminoácidos. Cada aminoácido tiene un grupo amino y un grupo carboxilo. Si activamos el grupo carboxilo, reacciona con su propio grupo amino. Si mezclamos algunos aminoácidos y adicionamos un reactivo para acoplarlos, forman cada secuencia concebible. También, algunos aminoácidos tienen cadenas laterales que podrían interferir con la formación de los péptidos. Por ejemplo, el ácido glutámico tiene un grupo carboxilo extra y la lisina tiene un grupo amino extra. Como resultado, la síntesis de péptidos siempre involucra reactivos activadores para formar los enlaces peptídicos correctos y grupos protectores para bloquear la formación de enlaces incorrectos.

Los químicos han desarrollado muchas maneras de sintetizar péptidos, que caen en dos grupos principales. El *método en disolución* involucra la adición de reactivos a las disoluciones

de cadenas de péptido en crecimiento y la purificación de los productos conforme se necesite. El *método en fase sólida* involucra la adición de reactivos a las cadenas de péptido en crecimiento unidas a partículas de polímeros sólidos. Se disponen de muchos reactivos distintos para cada uno de estos métodos, pero sólo consideraremos un conjunto de reactivos para el método en disolución y un conjunto para el método en fase sólida. Los principios generales son los mismos sin importar los reactivos específicos.

24-10B Método en disolución

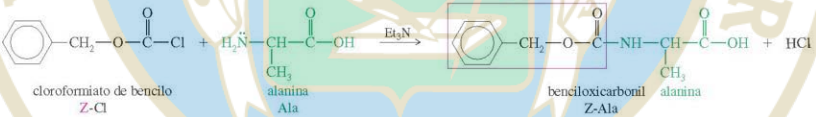
Considere la estructura de la alanilvalilfenilalanina, un tripéptido sencillo:



La **síntesis de péptidos en disolución** comienza en el N terminal y finaliza en el C terminal, o de izquierda a derecha conforme dibujamos el péptido. El primer paso principal es el acoplamiento del grupo carboxilo de la alanina al grupo amino de la valina. Esto no puede realizarse simplemente activando el grupo carboxilo de la alanina y adicionando la valina. Si activamos el grupo carboxilo de la alanina, reaccionaría con otra molécula de la misma alanina.

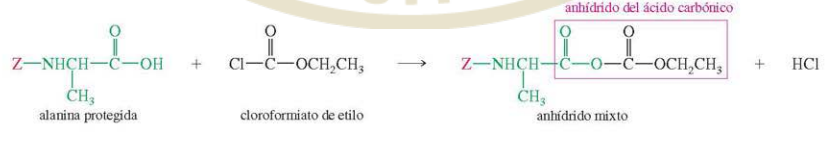
Para prevenir las reacciones secundarias, el grupo amino de la alanina debe protegerse para hacerlo no nucleofílico. En la sección 24-7B vimos que un aminoácido reacciona con cloroformiato de bencilo (también llamado *cloruro de benciloxicarbonilo*) para formar un uretano, o un éster de carbamato, que se elimina con facilidad al final de la síntesis. Este grupo protector se ha usado por muchos años y ha adquirido varios nombres. Se le llama *grupo benciloxicarbonilo*, *grupo carbobenzoxi* (Cbz, por sus siglas en inglés) o *sólo grupo* Z (abreviado Z).

Paso preliminar: proteger el grupo amino con Z.



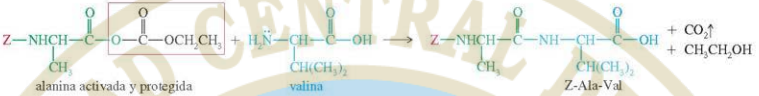
El grupo amino en el Z-Ala está protegido como la amida no nucleofílica en la mitad de un éster de carbamato. El grupo carboxilo puede activarse sin reaccionar con el grupo amino protegido. Cuando se trata con cloroformiato de etilo convierte al grupo carboxilo en un anhídrido mixto del aminoácido y el ácido carbónico. Está muy activado hacia el ataque nucleofílico.

Paso 1: activar el grupo carboxilo con cloroformiato de etilo.



Cuando se adiciona el segundo aminoácido (valina) al aminoácido protegido, la alanina activada, el grupo amino nucleofílico de la valina ataca al grupo carbonilo activado de la alanina, desplazando al anhídrido y formando un enlace peptídico. (Algunos procedimientos usan un éster del nuevo aminoácido para evitar reacciones que compitan a partir de su grupo carboxilato).

Paso 2: formar un enlace de amida para acoplar el siguiente aminoácido.

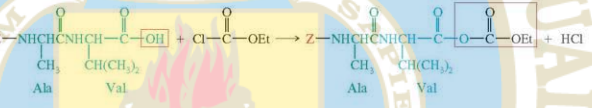


PROBLEMA 24-26

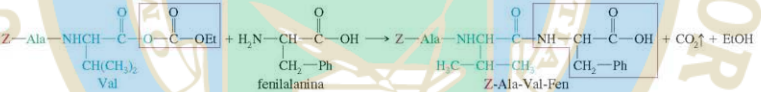
Dé mecanismos completos para la formación de Z-Ala, su activación por el cloroformiato de etilo y el acoplamiento con la valina.

Hasta este punto hemos protegido el N en el dipéptido Z-Ala-Val. La fenilalanina debe adicionarse al C terminal para completar el tripéptido Ala-Val-Fen. La activación del grupo carboxilo de la valina, seguida por la adición de la fenilalanina, forma el tripéptido protegido.

Paso 1: activar el grupo carboxilo con cloroformiato de etilo.



Paso 2: formar un enlace de amida para acoplar el siguiente aminoácido.

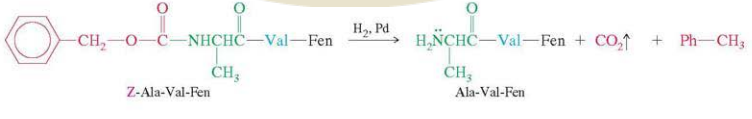


Para preparar un péptido más grande, repita estos dos pasos en la adición de cada residuo de aminoácido:

1. Activar el C terminal del péptido en crecimiento por medio de la reacción con cloroformiato de etilo.
2. Acoplar el siguiente aminoácido.

El paso final en la síntesis en disolución es desproteger el N terminal del péptido completado. El enlace de amida del N-terminal debe romperse sin romper ninguno de los enlaces peptídicos en el producto. Por fortuna, el grupo benciloxicarbonilo es en parte una amida y en parte un éster bencílico, y la hidrogenólisis del éster bencílico se lleva a cabo en condiciones moderadas que no rompen los enlaces peptídicos. Esta ruptura moderada es la razón del uso del grupo benciloxicarbonilo (a diferencia de algún otro grupo acilo) para proteger el N terminal.

Paso final: quitar el grupo protector.



PROBLEMA 24-27

Muestre cómo sintetizaría Ala-Val-Fen-Gli-Leu comenzando con Z-Ala-Val-Fen.

PROBLEMA 24-28

Muestre cómo usaría la síntesis en disolución para sintetizar Ile-Gli-Asn.

para resolver problemas

Consejo

Recuerde que la síntesis de péptidos clásica (en disolución):

1. Va de N → C. Primero proteger el N terminal (grupo Z), desprotegerlo al último.
2. Acoplar cada aminoácido activando el C terminal (cloroformiato de etilo), después adicionar el nuevo aminoácido.

El método en disolución funciona bien para péptidos pequeños y se han sintetizado muchos péptidos por medio de este proceso. Sin embargo, se requiere un gran número de reacciones químicas y purificaciones incluso para un péptido pequeño. Aunque los rendimientos individuales son excelentes, con un péptido grande, el rendimiento general se vuelve tan pequeño que es inservible y se requieren varios meses (o años) para completar tantos pasos. Las cantidades grandes de tiempo requeridas y los bajos rendimientos generales se deben en gran medida a los pasos de purificación. Para los péptidos y proteínas grandes, por lo general se prefiere la síntesis de péptidos en fase sólida.

24-11 Síntesis de péptidos en fase sólida

En 1962, Robert Bruce Merrifield de la Rockefeller University desarrolló un método para la síntesis de péptidos sin tener que purificar los intermediarios. Realizó esto uniendo las cadenas de péptidos en crecimiento a perlas sólidas de poliestireno. Después de adicionar cada aminoácido, se lavan los reactivos en exceso enjuagando las perlas con un disolvente. Este método ingenioso conduce a la automatización y Merrifield construyó una máquina que puede adicionar varias unidades de aminoácido mientras funciona sola. Usando esta máquina, Merrifield sintetizó la ribonucleasa (124 aminoácidos) en sólo seis semanas, obteniendo un rendimiento general del 17 por ciento. El trabajo de Merrifield en la síntesis de péptidos en fase sólida fue premiado con el Premio Nobel de Química en 1984.

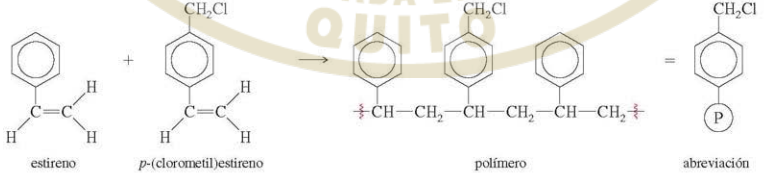
24-11A Reacciones individuales

Tres reacciones son cruciales para la síntesis de péptidos en fase sólida. Estas reacciones unen el primer aminoácido al soporte sólido, protegen cada grupo amino hasta que es tiempo de reaccionar y forman los enlaces peptídicos entre los aminoácidos.

Unión del péptido al soporte sólido La mayor diferencia entre la síntesis de péptidos en disolución y en fase sólida es que la síntesis en fase sólida se realiza en la dirección opuesta: comenzando con el C terminal y yendo hacia el N terminal, de derecha a izquierda como escribimos el péptido. El primer paso es unir el *último* aminoácido (el C terminal) al soporte sólido.

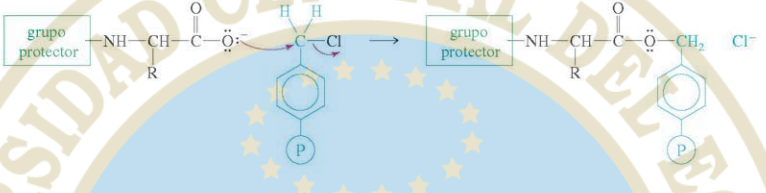
El soporte sólido es una perla de poliestireno especial en la que algunos de los anillos aromáticos tienen el grupo clorometilo. Este polímero, con frecuencia llamado *resina de Merrifield*, se prepara por medio de la copolimerización del estireno con un bajo porcentaje de *p*-(clorometil)estireno.

Formación de la resina de Merrifield



Como otros haluros de bencilo, los grupos clorometilo en el polímero son reactivos hacia el ataque S_N2. El grupo carboxilo de un aminoácido N-protegido desplaza el cloruro, formando un éster de aminoácido del polímero. De hecho, el polímero actúa como la parte de alcohol de un grupo protector éster para el extremo carboxilo del aminoácido C-terminal. El grupo amino debe protegerse o atacaría a los grupos clorometilo.

Unión del aminoácido C-terminal



De nuevo el aminoácido terminal se fija al polímero, la cadena se construye sobre el grupo amino de este aminoácido.

Uso del grupo protector *ter*-Butiloxicarbonilo (Boc) El grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) no puede usarse con el proceso en fase sólida debido a que el grupo Z se elimina por medio de una hidrogenólisis en contacto con un catalizador sólido. Un péptido unido a un polímero no puede lograr el contacto íntimo con un catalizador sólido requerido para la hidrogenólisis. El grupo N-protector usado en el procedimiento de Merrifield es el grupo *ter*-butiloxicarbonilo, abreviado Boc o *t*–Boc. El grupo Boc es similar al grupo Z, excepto que tiene un grupo *ter*-butilo en lugar del grupo bencilo. Como otros ésteres *ter*-butílicos, el grupo protector Boc se elimina con facilidad en condiciones ácidas.

El cloruro de ácido del grupo Boc es inestable, por lo que usamos el anhídrido, di-*ter*-butildicarbonato, para unir el grupo al aminoácido.

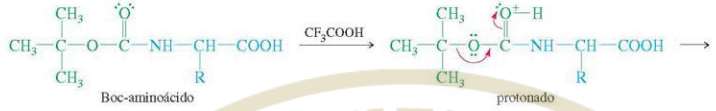
Protección del grupo amino como su derivado de Boc



dicarbonato de di-*ter*-butilo — aminoácido — Boc-aminoácido

El grupo Boc se rompe con facilidad cuando se trata con ácido trifluoroacético (TFA) por tiempos de reacción cortos, CF_3COOH. La pérdida de un catión *ter*-butilo relativamente estable del éster protonado forma un ácido carbámico inestable. La descarboxilación del ácido carbámico forma el grupo amino desprotegido del aminoácido. La pérdida de un protón del catión *ter*-butilo forma isobutileno.

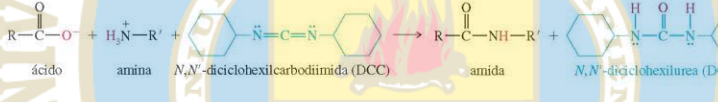
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SCIENTIAE STATIM
FUNDADA EN 1620
QUITO





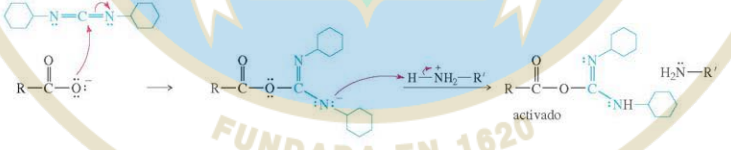
La gente que sintetiza péptidos por lo general no prepara sus propios aminoácidos protegidos con Boc. Debido a que usan todos los aminoácidos en la forma protegida, compran y usan aminoácidos protegidos con Boc comercialmente disponibles.

Uso de DCC como un agente de acoplamiento de péptidos La reacción final necesaria para el procedimiento de Merrifield es la condensación que forma el enlace peptídico. Cuando una mezcla de una amina y un ácido se trata con *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (abreviada DCC), la amina y el ácido se acoplan para formar una amida. La molécula de agua perdida en esta condensación convierte el DCC en la *N,N'*-diciclohexilurea (DCU).

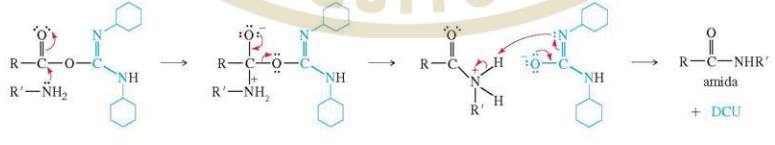


El mecanismo para el acoplamiento con DCC no es tan complicado como parece. El ion carboxilato se adiciona al carbono muy electrofílico de la diimida, formando un derivado de acilo activado del ácido. Este derivado activado reacciona rápidamente con la amina para formar la amida. En el paso final, la DCU sirve como un grupo saliente excelente. Los anillos de ciclohexano se miniaturizan para una mayor claridad.

Formación de un derivado de acilo activado



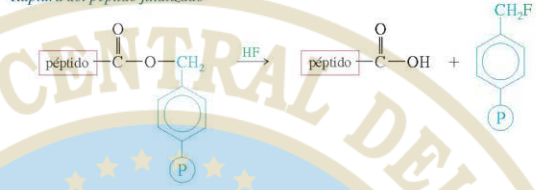
Acoplamiento con la amina y pérdida de la DCU



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

En el paso final de la síntesis, el enlace de éster con el polímero se rompe por medio del HF anhidro. Debido a que éste es un enlace de éster, se rompe con mayor facilidad que los enlaces de amida del péptido.

Ruptura del péptido finalizado



Consejo *para resolver problemas*

Recuerde que la síntesis de péptidos en fase sólida:

1. Va de C → N. Unir el C terminal protegido con Boc a la primera perla.
2. Acoplar cada aminoácido eliminando (con TFA) el grupo Boc del N terminal, después adicionar el siguiente aminoácido protegido con Boc con la DCC.
3. Romper (con HF) el péptido finalizado con la perla del polímero.

PROBLEMA 24-29

Proponga un mecanismo para el acoplamiento del ácido acético y anilina usando DCC como un agente de acoplamiento.

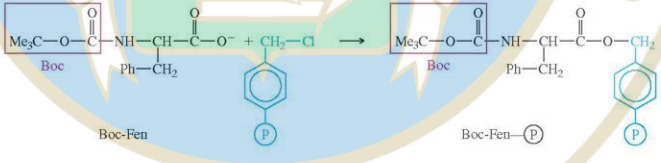
Ahora consideramos un ejemplo para ilustrar cómo se combinan estos procedimientos en la síntesis de péptidos en fase sólida de Merrifield.

24-11B Ejemplo de la síntesis de péptidos en fase sólida

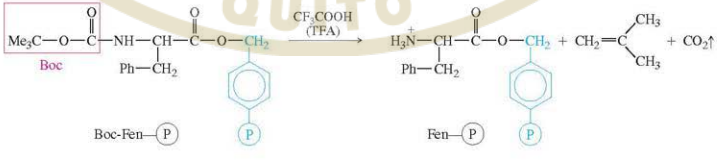
Para una comparación sencilla de los métodos en disolución y en fase sólida, consideraremos la síntesis del mismo tripéptido que formamos usando el método en disolución.

Ala-Val-Fen

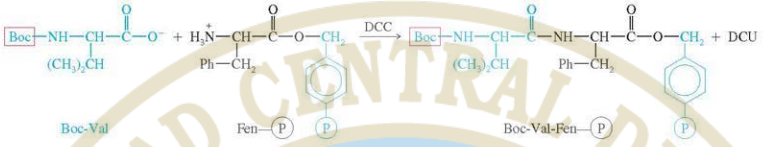
La síntesis en fase sólida se lleva a cabo en la dirección opuesta a la síntesis en disolución. El primer paso es la unión del aminoácido C-terminal N-protegido (Boc-fenilalanina) al polímero.



El ácido trifluoroacético (TFA) rompe el grupo protector Boc de la fenilalanina para que el grupo amino puede acoplarse con el siguiente aminoácido.

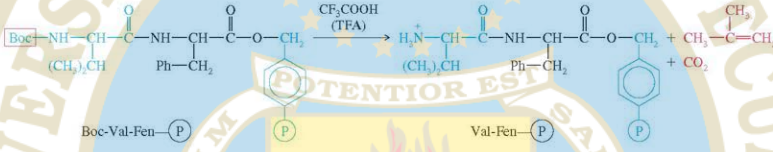


El segundo aminoácidos (valina) se adiciona en la forma Boc N-protegida para que no pueda acoplarse consigo mismo. La adición de DCC acopla el grupo carboxilo de la valina con el grupo $-NH_2$ libre de la fenilalanina.

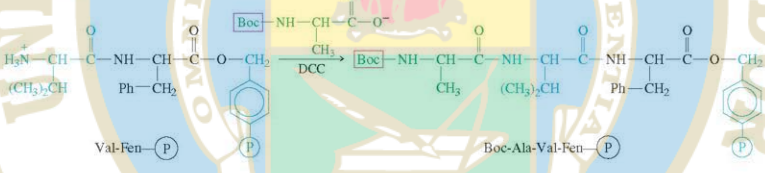


Para acoplar el aminoácido final (alanina), primero se desprotege la cadena cuando se trata con ácido trifluoroacético. Después se adicionan la Boc-alanina N-protegida y la DCC.

Paso 1: desprotección



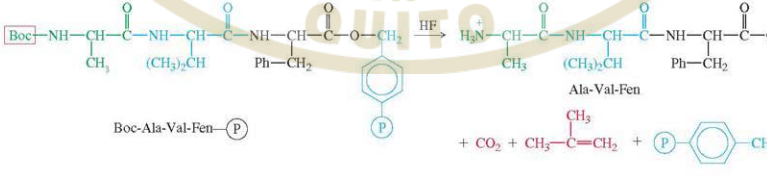
Paso 2: acoplamiento



Si fuésemos a preparar un péptido más grande, la adición de cada aminoácido subsecuente requeriría la repetición de dos pasos:

1. Usar el ácido trifluoroacético para desproteger el grupo amino en el extremo de la cadena en crecimiento.
2. Adicionar el siguiente Boc-aminoácido, usando DCC como agente de acoplamiento.

Una vez que se complete el péptido, se debe eliminar el grupo protector Boc final y se debe romper el péptido del polímero. El HF anhidro rompe el enlace de éster que une al péptido con el polímero y también elimina al grupo protector Boc. En nuestro ejemplo, ocurre la siguiente reacción:



PROBLEMA 24-30

Muestre cómo sintetizaría Leu-Gli-Ala-Val-Fen comenzando con Boc-Ala-Val-Fen—Ⓟ.

PROBLEMA 24-31

Muestre cómo usaría la síntesis de péptidos en fase sólida para preparar Ile-Gli-Asn.

24-12 Clasificación de las proteínas

Las proteínas se pueden clasificar de acuerdo con su composición química, su forma o su función. La composición y la función de las proteínas se tratan con detalle en un curso de bioquímica. Por ahora, estudiaremos de manera breve los tipos de proteínas y sus clasificaciones generales.

Las proteínas se agrupan en proteínas *sencillas* y *conjugadas* de acuerdo con su composición química. Las **proteínas sencillas** son aquellas que se hidrolizan para formar sólo aminoácidos. Todas las estructuras de las proteínas que hemos considerado hasta ahora son proteínas sencillas. Algunos ejemplos son la insulina, la ribonucleasa, la oxitocina y la bradicinina. Las **proteínas conjugadas** están unidas a un **grupo prostético** no proteínico como un azúcar, un ácido nucleico, un lípido o algún otro grupo. La tabla 24-3 presenta algunos ejemplos de proteínas conjugadas.

TABLA 24-3

Clases de proteínas conjugadas

Clase	Grupo prostético	Ejemplos
glicoproteínas	carbohidratos	γ-globulina, interferón
nucleoproteínas	ácidos nucleicos	ribosomas, virus
lipoproteínas	grasas, colesterol	lipoproteína de alta densidad
metaloproteínas	un complejo metálico	hemoglobina, citocromos

Las proteínas se clasifican como *fibrosas* o *globulares* dependiendo de si forman filamentos largos o se enrollan sobre sí mismas. Las **proteínas fibrosas** están llenas de hebras, son duras y por lo general son insolubles en agua. Funcionan principalmente como las partes estructurales del organismo. Algunos ejemplos de proteínas fibrosas son la α-queratina en las las uñas y pezuñas, y el colágeno en los tendones. Las **proteínas globulares** se pliegan en formas aproximadamente esféricas. Por lo regular funcionan como enzimas, hormonas o proteínas transportadoras. Las **enzimas** son proteínas que contienen catalizadores biológicos; un ejemplo es la ribonucleasa, la cual rompe el ARN. Las hormonas ayudan a regular los procesos en el cuerpo. Un ejemplo es la insulina, la cual regula los niveles de glucosa en la sangre y su consumo por las células. Las proteínas transportadoras se unen a moléculas específicas y se transportan en la sangre o a través de la membrana celular. Un ejemplo es la hemoglobina, la cual transporta el oxígeno en la sangre de los pulmones a los tejidos.

24-13 Niveles de la estructura de las proteínas

24-13A Estructura primaria

Hasta ahora, hemos explicado la *estructura primaria* de las proteínas. La **estructura primaria** es la estructura enlazada de manera covalente de la molécula. Esta definición incluye la secuencia de los aminoácidos, junto con cualquier puente disulfuro. Todas las propiedades de la proteína están determinadas, de manera directa o indirecta, por la estructura primaria, Cualquier plegado, puente de hidrógeno o actividad catalítica depende de la estructura primaria apropiada.

24-13B Estructura secundaria

Aunque con frecuencia pensamos en las cadenas de péptido como estructuras lineales, éstas tienden a formar arreglos ordenados enlazados por puentes de hidrógeno. En particular, los átomos de oxígeno del grupo carbonilo forman enlaces por puentes de hidrógeno con los hidró-

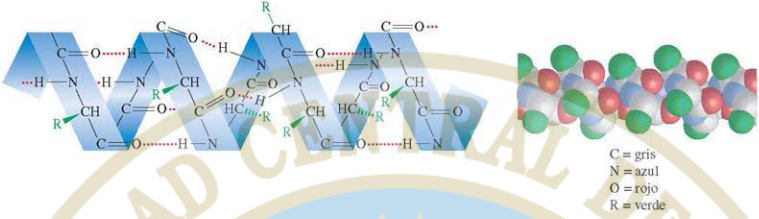


FIGURA 24-15
Arreglo helicoidal α. La cadena de péptido se enrolla en una hélice para que cada grupo carbonilo del péptido forme un puente de hidrógeno con el hidrógeno del N—H en el siguiente giro de la hélice. Las cadenas laterales están simbolizadas por átomos verdes en la estructura compacta.

genos de la amida (N—H). Esta tendencia conduce a patrones ordenados del enlace por puente de hidrógeno: **hélice α** y **hoja plegada**. A estos arreglos enlazados por puentes de hidrógeno, si se presentan, se les llaman **estructura secundaria** de la proteína.

Cuando una cadena de péptido se tuerce en un enrollado helicoidal, cada oxígeno del grupo carbonilo puede formar enlaces por puente de hidrógeno con un hidrógeno del enlace N—H en el siguiente giro del enrollado. Muchas proteínas se tuercen en una hélice α (una hélice que parece el enredado en un enroscado a la derecha) con las cadenas laterales posicionadas en el exterior de la hélice. Por ejemplo, la proteína fibrosa α-queratina se ordena en la estructura α-helicoidal y la mayoría de las proteínas globulares contienen segmentos de hélice α. La figura 24.15 muestra el arreglo α-helicoidal.

Los segmentos de péptidos también pueden formar arreglos de puentes de hidrógeno alineados de manera lateral (uno al lado del otro). En este arreglo, cada grupo carbonilo en una cadena forma un enlace por puente de hidrógeno con un hidrógeno del N—H en la cadena adyacente. Este arreglo puede involucrar muchas moléculas de péptido alineadas de manera lateral, lo que da como resultado una *hoja* bidimensional. Los ángulos de enlace entre las unidades de aminoácidos son tal que la hoja se *pliega* (arruga), con las cadenas laterales de aminoácidos ordenadas en lados alternados de la hoja. La fibroína de la seda, la proteína fibrosa principal en las sedas de insectos y arácnidos, tiene una estructura secundaria de hoja plegada. La figura 24-16 muestra la estructura de hoja plegada.



La telaraña está compuesta principalmente de fibroína, una proteína con una estructura secundaria de hoja plegada. El arreglo de hoja plegada surge de los múltiples enlaces por puente de hidrógeno entre las moléculas, lo que le confiere una gran resistencia.

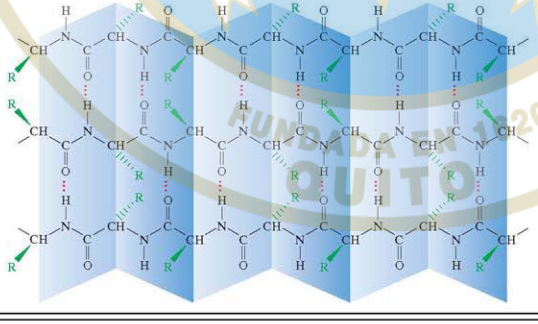


FIGURA 24-16
Arreglo de hoja plegada. Cada grupo carbonilo del péptido forma un puente de hidrógeno con un hidrógeno del N—H en la cadena de péptido adyacente.



Las estructuras terciarias de las proteínas se determinan por medio de la cristalografía con rayos X. Un cristal sencillo de la proteína se bombardea con rayos X, cuyas longitudes de onda son las apropiadas para que sean difractadas por los espaciados atómicos regulares en el cristal. Después una computadora determina las posiciones de los átomos en el cristal.

Una proteína puede o no tener la misma estructura secundaria a lo largo de su cadena (de extremo a extremo). Algunas partes pueden enrollarse en una hélice α, mientras que otras partes se alinean en una hoja plegada. Las partes de la cadena pueden no tener una estructura secundaria ordenada. A tal región sin estructura se le llama enrollado aleatorio. Por ejemplo, la mayoría de las proteínas globulares contienen segmentos de hélice α o de hoja plegada separadas por dobleces en el **enrollado aleatorio**, lo que permite que la molécula se pliegue en su forma globular.

24-13C Estructura terciaria

La **estructura terciaria** de una proteína es su conformación tridimensional completa. Piense en la estructura secundaria como un patrón espacial en una región local de la molécula. Partes de la proteína pueden tener la estructura de hélice α, mientras que otras pueden tener la estructura de hoja plegada, y otras partes pueden ser enrollados aleatorios. La estructura terciaria incluye todas las estructuras secundarias y todos los dobleces y plegados entre ellas. En la figura 24-17 se representa la estructura terciaria de una proteína globular común.

El enrollado de una enzima puede dar formas tridimensionales que producen efectos catalíticos importantes. Las cadenas laterales polares *hidrofílicas* (afinidad por el agua) se orientan hacia el exterior del glóbulo. Los grupos no polares *hidrofóbicos* (no afines al agua) se arreglan hacia el interior. El enrollado en la conformación apropiada crea un **sitio activo** de la enzima, la región que se une al sustrato y cataliza la reacción. Una reacción que se lleva a cabo en el sitio activo en el interior de una enzima puede ocurrir en condiciones no polares esencialmente anhidras, ¡mientras todo el sistema está disuelto en agua!

24-13D Estructura cuaternaria

La **estructura cuaternaria** se refiere a la asociación de dos o más cadenas de péptido en la proteína completa. No todas las proteínas tienen estructura cuaternaria. Las que la tienen son aquellas que se asocian entre sí en su forma activa. Por ejemplo, la hemoglobina, la transportadora del oxígeno en la sangre de los mamíferos, consiste en cuatro cadenas de péptido conjugadas entre sí para formar una proteína globular. En la figura 24-18 se resumen los cuatro niveles de la estructura de las proteínas.

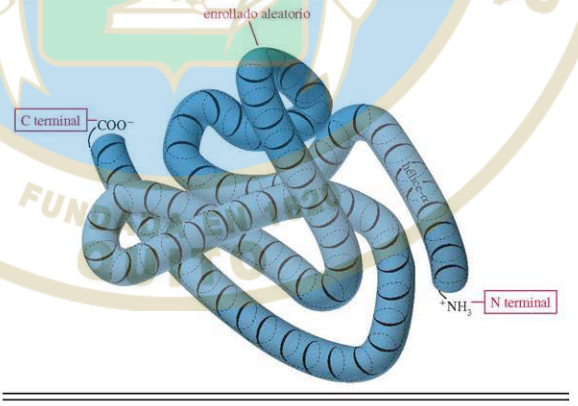


FIGURA 24-17
La estructura terciaria de una proteína globular incluye segmentos de hélice α con segmentos de enrollado aleatorio en los puntos donde la hélice se pliega.

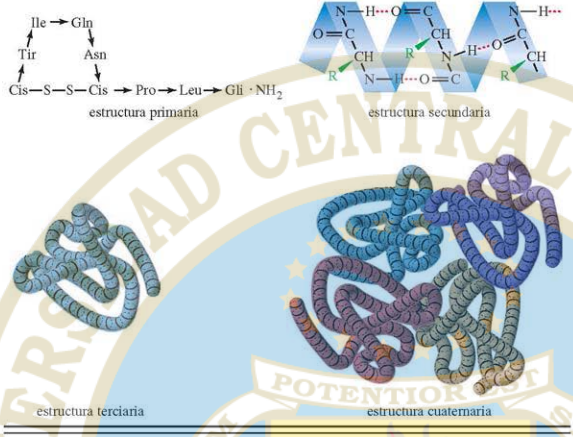


FIGURA 24-18
Comparación esquemática de los niveles de la estructura de las proteínas. La estructura primaria es la estructura enlazada de manera covalente que incluye la secuencia de los aminoácidos y cualquier puente disulfuro. La estructura secundaria se refiere a las áreas de hélice α, hoja plegada o enrollado aleatorio. La estructura terciaria se refiere a la conformación general de la molécula. La estructura cuaternaria se refiere a la asociación de dos o más cadenas de péptido en la proteína activa.

24-14 Desnaturalización de las proteínas

Para que una proteína sea biológicamente activa, debe tener la estructura correcta en todos los niveles. La secuencia de los aminoácidos debe ser la correcta, con los puentes disulfuro correctos que unen las cisteínas en las cadenas. Las estructuras secundaria y terciaria también son importantes. La proteína debe plegarse en su conformación natural, con las áreas apropiadas de hélice α y hoja plegada. Para una enzima, el sitio activo debe tener la conformación correcta, con los grupos funcionales de las cadenas laterales necesarios en las posiciones correctas. Las proteínas conjugadas deben tener los grupos prostéticos correctos y las proteínas multicadena deben tener la combinación correcta de los péptidos individuales.

Con la excepción de la estructura primaria covalente, todos estos niveles de la estructura se mantiene por medio de las fuerzas de solvatación y por los puentes de hidrógeno débiles. Cambios pequeños en el entorno pueden ocasionar un cambio químico o conformacional que resulte en la **desnaturalización**: la alteración de la estructura normal y la pérdida de actividad biológica. Muchos factores pueden ocasionar la desnaturalización, pero los más comunes son el calor y el pH.

24-14A Desnaturalización reversible e irreversible

La cocción de la clara de huevo es un ejemplo de la desnaturalización de una proteína por la temperatura alta. La clara de huevo contiene proteínas globulares solubles llamadas *albúminas*. Cuando se calienta la clara de huevo, las albúminas se despliegan y coagulan para producir una masa elástica sólida. Diferentes proteínas pueden tener distintas habilidades para resistir al efecto de desnaturalización del calor. La albúmina del huevo es bastante sensible al calor, pero las bacterias que viven en las aguas termales geotérmicas han desarrollado proteínas que retienen su actividad en agua hirviendo.

Cuando se somete una proteína a un pH ácido, algunos de los grupos carboxilo de las cadenas laterales se vuelven a protonar y pierden su carga iónica. Esto da como resultado cambios conformacionales que conducen a la desnaturalización. En una disolución básica, los grupos amino se desprotonan, y de manera similar pierden su carga iónica, ocasionando cambios conformacionales y la desnaturalización.



Desnaturalización irreversible de la albúmina del huevo. Cuando se enfría, la clara de huevo no recupera su forma clara y líquida.

La leche se vuelve agria debido a la conversión bacteriana de los carbohidratos a ácido láctico. Cuando el pH se vuelve muy ácido, las proteínas solubles en la leche se desnaturalizan y precipitan. A este proceso se le llama *cuajado*. Algunas proteínas son más resistentes a las condiciones ácidas y básicas que otras. Por ejemplo, la mayoría de las enzimas digestivas como la amilasa y la tripsina permanecen activas en las condiciones ácidas en el estómago, incluso a un pH de alrededor de 1.

En muchos casos, la desnaturalización es irreversible. Cuando la clara de huevo cocida se enfría, no se vuelve cruda. La leche cuajada no se descuaja cuando se naturaliza. Sin embargo, la desnaturalización puede ser reversible si la proteína sólo ha experimentado condiciones de desnaturalización moderadas. Por ejemplo, una proteína puede *separarse de una disolución por efecto salino* al incrementar la concentración de una sal, la cual desnaturaliza y precipita a la proteína. Cuando la proteína precipitada se vuelve a disolver en una disolución con una concentración salina más baja, por lo general recobra su conformación natural y en consecuencia su actividad.

24-14B Enfermedades priónicas

Hasta la década de 1980, la gente pensaba que todas las enfermedades infecciosas eran ocasionadas por microbios de algún tipo. Se sabía acerca de enfermedades ocasionadas por virus, bacterias, protozoarios y hongos. Sin embargo, existían algunas enfermedades extrañas para las cuales no se había aislado y cultivado el patógeno. *La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (CJD, por sus siglas en inglés) en los humanos, el *temblor* ovino y la *encefalopatía transmisible* en el visón (TME, por sus siglas en inglés) involucraban una pérdida lenta y gradual de la función mental y con el tiempo la muerte. Los cerebros de las víctimas mostraban placas inusuales de la proteína amiloide rodeada por tejido esponjoso.

Los científicos estudiaron estas enfermedades pensando que estaba involucrado un agente infeccioso (opuesto a las causas genéticas o del ambiente) debido a que sabían que el temblor y la TME podían esparcirse alimentando animales sanos con los restos molidos de los animales enfermos. También habían estudiado el kuru, una enfermedad muy parecida a la CJD entre las tribus donde los miembros de la familia mostraban sus respetos a la muerte comiendo sus cerebros. Estas enfermedades por lo general se atribuían a "virus lentos" que aún no se habían aislado.



Micrografía del tejido cerebral humano normal. Los núcleos de las neuronas aparecen como puntos oscuros.

Tejido cerebral de un paciente infectado con vCJD. Observe la formación de espacios de vacuolas (blanco) y placas de proteína priónica (oscuro, irregular). (Magnificación de 200X).

En la década de 1980, el neurólogo Stanley B. Prusiner (de la Universidad de California en San Francisco) preparó un homogenizado de los cerebros infectados con el temblor ovino y separó de manera sistemática todos los fragmentos celulares, bacterias y virus, y encontró que el material restante seguía siendo infeccioso. Separó las proteínas y encontró una fracción de las proteínas que seguía siendo infecciosa. Sugirió que los temblores (y presumiblemente enfermedades similares) es ocasionada por un agente proteínico infeccioso que llamó **proteína priónica**. Esta conclusión contradecía el principio establecido de que las enfermedades contagiosas requerían un patógeno vivo. Muchos investigadores escépticos repitieron el trabajo de Prusiner esperando encontrar contaminantes virales en las fracciones infecciosas, y la mayoría llegó al final a la misma conclusión. Prusiner recibió el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1998 por este trabajo.

Desde el trabajo de Prusiner, las enfermedades priónicas se han vuelto más importantes debido a su amenaza para los humanos. Al comienzo de 1996, algunas vacas en el Reino Unido desarrollaron la "enfermedad de las vacas locas" y pusieron en peligro a otros animales. Agitaban sus cabezas, se caían y con el tiempo morían. La enfermedad, llamada *encefalopatía espongiforme bovina* (BSE, por sus siglas en inglés), probablemente fue transmitida al ganado al alimentarlo con los restos de las ovejas infectadas con temblores. El aspecto más aterrador del brote de BSE fue que la gente podía contraer una enfermedad fatal, llamada *nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (cCJD, por sus siglas en inglés) al comer la carne infectada. Desde ese tiempo, se ha encontrado una enfermedad similar, llamada *caquexia crónica* (CWD, por sus siglas en inglés), en el ciervo y alce salvajes de las Montañas Rocallosas. Todas estas (presuntas) enfermedades priónicas se clasifican ahora como *encefalopatías espongiformes transmisibles* (TSE, por sus siglas en inglés).

La teoría más aceptada de las enfermedades priónicas sugiere que la proteína priónica infecciosa tiene la misma estructura primaria que una proteína normal encontrada en las células nerviosas, pero difiere en su estructura terciaria. De hecho, es una versión mal plegada y desnaturalizada de una proteína normal que se polimeriza para formar las placas proteínicas amiloides observadas en los cerebros de los animales infectados. Cuando un animal ingiere

alimento infectado, la proteína polimerizada resiste la digestión. Debido a que es simplemente una versión mal plegada de una proteína normal, el prión infeccioso no provoca que el sistema inmune del huésped ataque al patógeno.

Cuando el prión anormal interactúa con la versión normal de la proteína en las membranas de las células nerviosas, la proteína anormal de alguna manera induce a las moléculas normales a que cambien su forma. Ésta es la parte del proceso de la que menos se conoce. (Se podría pensar en ésta como una cristalización, en la que un cristal semilla induce a las otras moléculas a cristalizarse en la misma conformación y formar el cristal). Estas nuevas moléculas proteínicas mal plegadas inducen después a más moléculas a que cambien de forma. La proteína anormal polimerizada no puede ser degradada por las enzimas proteasa usuales, por lo que se acumula en el cerebro y ocasiona las placas y el tejido esponjoso asociados con las TSE.

De nuevo se pensó que una proteína con la estructura primaria correcta, colocada en la disolución fisiológica correcta, se plegaría de manera natural en la estructura terciaria correcta y permanecería de esta manera. Pero no era así. Ahora se sabe que el plegado de las proteínas es un proceso controlado de manera cuidadosa en el que las enzimas y las *proteínas chaperonas* promueven el plegado correcto a medida que se sintetiza la proteína. Las enfermedades priónicas han mostrado que existen muchos factores que ocasionan que las proteínas se plieguen en conformaciones naturales y no naturales, y que el plegado de la proteína pueda tener efectos importantes en sus propiedades biológicas dentro de un organismo.

Glosario 24

aminoácidos Literalmente, cualquier molécula que contiene un grupo amino ($—NH_2$) y un grupo carboxilo (—COOH). El término por lo regular se refiere a un α-aminoácido, con el grupo amino en el átomo de carbono junto al grupo carboxilo. (p. 1155)

aminoácidos esenciales Diez aminoácidos estándar que no son biosintetizados por los humanos y deben proporcionarse en la dieta. (p. 1157)

aminoácidos estándar Los 20 α-aminoácidos encontrados en casi todas las proteínas de estado natural. (p. 1155)

análisis del residuo terminal Secuenciación de un péptido sustrayendo e identificando el residuo en el N terminal o en el C terminal. (p. 1176)

C terminal (extremo terminal C) Extremo de la cadena de péptido con un grupo carboxilo libre o derivado. Como se escriben los péptidos, el C terminal por lo general está a la derecha. El grupo amino del aminoácido C-terminal se enlaza al resto del péptido. (p. 1172)

degradación de Edman Método para la separación e identificación del aminoácido N-terminal de un péptido sin destruir el resto de la cadena de péptido. El péptido se trata con isotiocianato de fenilo, seguido por una hidrólisis ácida moderada para convertir el aminoácido N-terminal a su derivado de feniltiohidantoína. La degradación de Edman se puede usar de manera repetida para determinar la secuencia de muchos residuos comenzando en el N terminal. (p. 1176)

desnaturalización Alteración no natural de la conformación o del estado iónico de una proteína. La desnaturalización por lo general resulta en la precipitación de la proteína y la pérdida de su actividad biológica. La desnaturalización puede ser reversible, como al salinizar una proteína, o irreversible, como al cocer un huevo. (p. 1191)

electroforesis Procedimiento para la separación de moléculas cargadas por medio de su migración en un campo eléctrico intenso. La dirección y velocidad de la migración está controlada en gran medida por la carga promedio en las moléculas. (p. 1160)

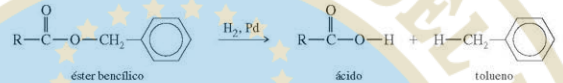
enlace disulfuro (puente disulfuro) Enlace entre dos residuos de cisteína formados por la oxidación moderada de sus grupos tiol a un disulfuro. (p. 1172)

enlaces peptídicos Enlaces de amida entre aminoácidos. (pp. 1153, 1171)

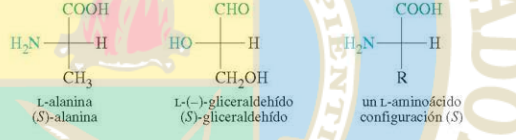
enrollado aleatorio Tipo de estructura secundaria de las proteínas donde la cadena está casi enrollada en una hélice α no alineada en una hoja plegada. En una proteína globular, los dobleces que pliegan la molécula en su forma globular por lo general son segmentos de enrollado aleatorio. (p. 1190)

enzima Catalizador biológico que contiene proteínas. Muchas enzimas también incluyen *grupos prostéticos*, constituyentes no proteínicos que son esenciales para la actividad catalítica de la enzima. (p. 1188)

estructura cuaternaria Asociación de dos o más cadenas de péptido en un proteína compuesta. (p. 1190)
estructura primaria Estructura enlazada de manera covalente de una proteína; la secuencia de los aminoácidos, junto con cualquier puente disulfuro. (p. 1188)
estructura secundaria Arreglo local enlazado por puente de hidrógeno de una proteína. La estructura secundaria por lo general es la hélice α, la hoja plegada o el enrollado aleatorio. (p. 1189)
estructura terciaria Conformación tridimensional completa de una proteína. (p. 1190)
grupo prostético Parte no proteínica de una proteína conjugada. Algunos ejemplos de grupos prostéticos son los azúcares, los lípidos, los ácidos nucleicos y los complejos metálicos. (p. 1188)
hélice α Conformación de péptidos helicoidal en la que los grupos carbonilo en un giro de la hélice forman puentes de hidrógeno con los hidrógenos del N—H en el siguiente giro. La unión por muchos puentes hidrógeno estabiliza este arreglo helicoidal. (p. 1189)
hidrogenólisis Ruptura de un enlace por la adición de hidrógeno. Por ejemplo, la hidrogenólisis catalítica rompe los ésteres bencílicos. (p. 1168)



hoja plegada Conformación bidimensional del péptido con las cadenas de péptido alineadas de manera lateral (una al lado de la otra). Los grupos carbonilo en cada cadena de péptido forman puentes de hidrógeno con los hidrógenos de N—H en la cadena adyacente, y las cadenas laterales se ordenan en lados alternados de la hoja. (p. 1189)
L-aminoácido Aminoácido que tiene una configuración estereoquímica similar a la del L-(−)-gliceraldehído. La mayoría de los aminoácidos de estado natural poseen la configuración L. (p. 1155)



método de Sanger Método para la determinación de aminoácido N-terminal de un péptido. El péptido se trata con 2,4-dinitrofluorobenceno (reactivo de Sanger), después se hidroliza por completo. El aminoácido derivado es fácil de identificar, pero el resto del péptido se destruye en la hidrólisis. (p. 1178)
N terminal (extremo terminal N) Extremo de la cadena de péptido con un grupo amino libre o derivado. Como se escribe el péptido, el N terminal por lo general está a la izquierda. El grupo carboxilo del aminoácido N-terminal se enlaza al resto del péptido. (p. 1172)
oligopéptido Polipéptido pequeño que contiene alrededor de cuatro a diez residuos de aminoácido. (p. 1171)
péptido Cualquier polímero de aminoácidos enlazado por medio de enlaces de amida entre el grupo amino de cada aminoácido y el grupo carboxilo del aminoácido vecino. Los términos *dipéptido*, *tripéptido*, etcétera, pueden especificar el número de aminoácidos en el péptido. (p. 1171)
polipéptido Péptido que contiene muchos residuos de aminoácido. Aunque las proteínas son polipéptidos, el término *polipéptido* se usa por lo regular para moléculas con masas moleculares menores que las de las proteínas. (p. 1171)
proteína Biopolímero de aminoácidos. Las proteínas son polipéptidos con masas moleculares mayores de alrededor de 6000 uma. (p. 1171)
proteína conjugada Proteína que contiene un grupo prostético no proteínico como un azúcar, un ácido nucleico, un lípido o un ion metálico. (p. 1188)
proteína priónica Agente infeccioso proteínico que se piensa fomenta el mal plegado y la polimerización de las moléculas de proteínas normales, conduciendo a placas amiloides y a la destrucción del tejido nervioso. (p. 1192)

proteínas completas Proteínas que proveen todos los aminoácidos esenciales en casi las proporciones correctas para la nutrición humana. Algunos ejemplos son las de la carne, pescado, leche y huevos. Las **proteínas incompletas** son bastante deficientes en uno o más de los aminoácidos esenciales. La mayoría de las proteínas de las plantas son incompletas. (p. 1157)

proteínas fibrosas Clase de proteínas que están llenas de hebras, son duras, parecen hilos y por lo general son insolubles en agua. (p. 1188)

proteínas globulares Clase de proteínas que son de forma relativamente esférica. Las proteínas globulares por lo general tienen masas moleculares menores y son más solubles en agua que las proteínas fibrosas. (p. 1188)

proteínas sencillas Proteínas compuestas de sólo aminoácidos (que no tienen grupos prostéticos). (p. 1188)

punto isoeléctrico (pH isoeléctrico) El pH en el que un aminoácido (o proteína) no se mueve en la electroforesis. Éste es el pH donde la carga promedio en sus moléculas es cero, con la mayoría de las moléculas en su forma zwitteriónica. (p. 1160)

residuo Unidad de aminoácido de un péptido. (p. 1171)

resolución enzimática Uso de enzimas para separar enantiómeros. Por ejemplo, los enantiómeros de un aminoácido pueden acilarse y después tratarse con la acilasa renal del cerdo. La enzima hidroliza el grupo acilo del L-aminoácido natural, pero no reacciona con el D-aminoácido acilado. La mezcla resultante del L-aminoácido libre y el D-aminoácido acilado es fácil de separar. (p. 1167)

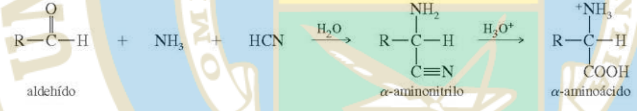
secuencia Como un sustantivo, el orden en el que los aminoácidos se enlazan entre sí en un péptido. Como verbo, determinar la secuencia de un péptido. (p. 1176)

síntesis biomimética Síntesis en el laboratorio que está diseñada a partir de una síntesis biológica. Por ejemplo, la síntesis de aminoácidos por medio de aminación reductiva se parece a la biosíntesis del ácido glutámico. (p. 1162)

síntesis de péptidos en disolución (síntesis de péptidos clásica) Cualquiera de los varios métodos en los que los aminoácidos protegidos se acoplan en la disolución en la secuencia correcta para formar el péptido deseado. La mayoría de estos métodos proceden en la dirección N → C. (p. 1181)

síntesis de péptidos en fase sólida Método en el que el aminoácido C-terminal se une a un soporte sólido (perlas de poliestireno) y el péptido se sintetiza en la dirección C → N por medio del acoplamiento sucesivo de aminoácidos protegidos. Cuando se completa el péptido, se separa del soporte sólido. (p. 1183)

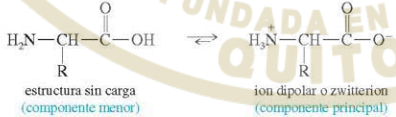
síntesis de Strecker Síntesis de α-aminoácidos por medio de la reacción de un aldehído con amoniaco y ion cianuro, seguida por la hidrólisis del α-aminonitrilo intermediario. (p. 1165)



sitio activo Región de una enzima que une el sustrato y cataliza la reacción. (p. 1190)

transaminación Transferencia de un grupo amino de una molécula a otra. La transaminación es un método común en la biosíntesis de los aminoácidos, que con frecuencia involucra el ácido glutámico como la fuente del grupo amino. (p. 1162)

zwitterion (ion dipolar) Estructura con una carga general de cero pero que tiene un sustituyente con carga positiva y un sustituyente con carga negativa. La mayoría de los aminoácidos existe en formas zwitteriónicas. (p. 1158)



Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 24

1. Nombrar de manera correcta los aminoácidos y péptidos, y dibujar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Usar dibujos en perspectiva y proyecciones de Fischer para mostrar la estereoquímica de los D- y L-aminoácidos.
3. Explicar cuáles aminoácidos son ácidos, cuáles son básicos y cuáles son neutros. Usar el punto isoeléctrico para predecir si un aminoácido dado tendrá carga positiva, carga negativa o será neutro a un pH dado.
4. Mostrar cómo podría usarse una de las siguientes síntesis para preparar un aminoácido dado:
   aminación reductiva
   HVZ seguida por amoniaco
   síntesis de Gabriel-éster malónico
   Síntesis de Strecker
5. Predecir los productos de las siguientes reacciones de aminoácidos: esterificación, acilación, reacción con ninhidrina.
6. Usar la información del análisis de los residuos terminales y la hidrólisis parcial para determinar la estructura de un péptido desconocido.
7. Mostrar cómo se usaría la síntesis de péptidos en disolución o la síntesis de péptidos en fase sólida para preparar un péptido dado. Usar los grupos protectores apropiados para evitar acoplamientos no deseados.
8. Explicar e identificar los cuatro niveles de la estructura de las proteínas (primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria). Explicar cómo la estructura de una proteína afecta sus propiedades y cómo la desnaturalización cambia la estructura.

Problemas de estudio

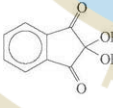
24-32 Defina cada término y dé un ejemplo.

(a) α-aminoácido **(b)** L-aminoácido **(c)** aminoácido esencial **(d)** ion dipolar
(e) punto isoeléctrico **(f)** síntesis de Strecker **(g)** electroforesis **(h)** transaminación
(i) enlace peptídico **(j)** hidrogenólisis **(k)** resolución enzimática **(l)** zwitterion
(m) péptido **(n)** proteína **(o)** estructura primaria **(p)** estructura secundaria
(q) estructura terciaria **(r)** estructura cuaternaria **(s)** hoja plegada **(t)** hélice α
(u) proteína conjugada **(v)** desnaturalización de proteínas **(w)** puente disulfuro **(x)** degradación de Edman
(y) grupo prostético **(z)** síntesis de péptidos en fase sólida **(aa)** oligopéptido **(bb)** proteína priónica

24-33 Dibuje la estructura completa del siguiente péptido.

Ser-Gln-Met·NH_2

24-34 Prediga los productos de las siguientes reacciones.

(a) Ile +  $\xrightarrow[\text{calor}]{\text{piridina}}$

(b) $Ph-CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-\underset{CH_3}{\overset{|}{CH}}-COOH \xrightarrow{H_2,\ Pd}$

(c) Lis + exceso de $(CH_3CO)_2O \longrightarrow$

(d) (DL)-prolina $\xrightarrow[\text{(2) acilasa renal del cerdo, } H_2O]{\text{(1) exceso de } Ac_2O}$

(e) $CH_3CH_2-\underset{CHO}{\overset{|}{CH}}-CH_3 \xrightarrow[H_2O]{NH_3,\ HCN}$

(f) producto del inciso (e) $\xrightarrow{H_3O^+}$

(g) ácido 4-metilpentanoico + $Br_2/PBr_3 \longrightarrow$

(h) producto del inciso (g) + exceso de $NH_3 \longrightarrow$

24-35 Muestre cómo sintetizaría cualquiera de los aminoácidos estándar a partir de cada materia prima. Puede usar cualquier reactivo necesario.

(a) $(CH_3)_2CH-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-COOH$ **(b)** $CH_3-\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{CH}-CH_2-COOH$

(c) $(CH_3)_2CH-CH_2-CHO$ **(d)** 

24-36 Muestre cómo convertiría la alanina a los siguientes derivados. Muestre la estructura del producto en cada caso.
(a) éster isopropílico de la alanina **(b)** *N*-benzoilalanina
(c) *N*-benciloxicarbonil alanina **(d)** *tert*-butiloxicarbonil alanina

24-37 Sugiera un método para la síntesis del enantiómero D no natural de la alanina a partir del enantiómero L del ácido láctico, el cual es fácilmente disponible.

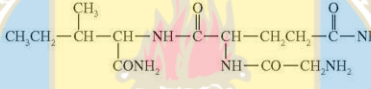
$CH_3-CHOH-COOH$
ácido láctico

24-38 Muestre cómo usaría la síntesis de Gabriel-éster malónico para preparar histidina. ¿Qué estereoquímica esperaría en su producto sintetizado?

24-39 Muestre cómo usaría la síntesis de Strecker para preparar triptófano. ¿Qué estereoquímica esperaría en su producto sintetizado?

24-40 Escriba las estructuras completas para los siguientes péptidos. Indique si cada péptido es ácido, básico o neutro.
(a) metioniltreonina **(b)** treonilmetionina
(c) arginilaspartilisina **(d)** Glu-Cis-Gln

24-41 La siguiente estructura se dibujó de una manera no convencional.

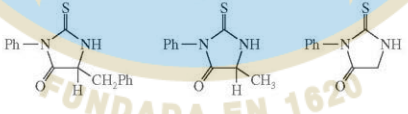


(a) Marque el N terminal y el C terminal. **(b)** Marque los enlaces peptídicos.
(c) Identifique y marque cada aminoácido presente. **(d)** Dé el nombre completo y el nombre abreviado.

24-42 El *Aspartame* (Nutrasweet®) es un éster de un dipéptido de sabor dulce notable. La hidrólisis completa del aspartame forma fenilalanina, ácido aspártico y metanol. La incubación moderada con carboxipeptidasa no tiene efecto sobre el aspartame. Cuando el aspartame se trata con isotiocianato de fenilo, seguido por hidrólisis moderada, forma la feniltiohidantoína del ácido aspártico. Proponga una estructura para el aspartame.

24-43 La determinación de la masa molecular ha mostrado que un péptido desconocido es un pentapéptido y un análisis de aminoácidos muestra que contiene los siguientes residuos: una Gli, dos Ala, una Met, una Fen. Cuando el pentapéptido original se trata con carboxipeptidasa, forma alanina como el primer aminoácido libre liberado. Si el pentapéptido se trata en secuencia con isotiocianato de fenilo seguido por una hidrólisis moderada, forma los siguientes derivados:

primera vez segunda vez tercera vez



Proponga una estructura para el pentapéptido desconocido.

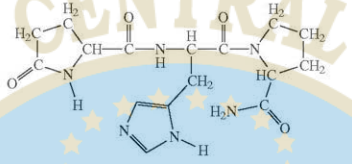
24-44 Muestre los pasos y los intermediarios en la síntesis de la Leu-Ala-Fen
(a) por medio del proceso en disolución. **(b)** por medio del proceso en fase sólida.

24-45 Usando las técnicas en disolución clásicas, muestre cómo sinterizaría la Ala-Val y después la combinaría con la Ile-Leu-Fen para formar Ile-Leu-Fen-Ala-Val.

24-46 Los péptidos con frecuencia tienen grupos funcionales distintos a los grupos amino libres en el N terminal y a los grupos carboxilo en el C terminal.

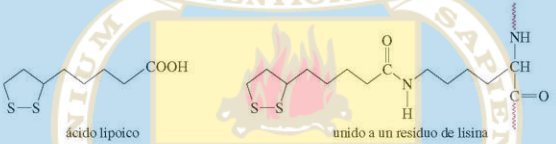
(a) Se hidroliza un tetrapéptido calentándolo con HCl 6 M y se encuentra que el hidrolizado contiene Ala, Fen, Val y Glu. Cuando se neutraliza el hidrolizado, se detecta el olor del amoniaco. Explique dónde podría haberse incorporado este amoniaco en el péptido original.

(b) El tripéptido *factor de liberación de la hormona tirotrópica* (TRF, por sus siglas en inglés) tiene el nombre completo de piroglutamilhistidilprolinamida. La estructura se muestra a continuación. Explique los grupos funcionales en el N terminal y en el C terminal.



(c) En la hidrólisis ácida, un pentapéptido desconocido forma glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina. No se detecta el olor del amoniaco cuando se neutraliza el hidrolizado. La reacción con isotiocianato de fenilo seguida por una hidrólisis moderada *no* forma un derivado de la feniltiohidantoína. La incubación con carboxipeptidasa no tiene efecto. Explique estas evidencias.

24-47 El ácido lipoico se encuentra con frecuencia cerca de los sitios activos de las enzimas, por lo general unido al péptido por medio de un enlace de amida largo y flexible, con un residuo de lisina.



(a) ¿El ácido lipoico es un agente oxidante moderado o un agente reductor moderado? Dibújelo en sus formas oxidada y reducida.

(b) Muestre cómo podría reaccionar el ácido lipoico con dos residuos de Cis para formar un puente disulfuro.

(c) Dé una ecuación balanceada para la oxidación o reducción hipotética, como predijo en el inciso (a), de un aldehído por el ácido lipoico.



24-48 La histidina es un residuo catalítico importante que se encuentra en los sitios activos de muchas enzimas. En muchos casos, la histidina aparece para sustraer o transferir protones de una posición a otra.

(a) Muestre cuál átomo de nitrógeno de heterociclo de la histidina es básico y cuál no lo es.

(b) Use formas de resonancia para mostrar por qué la forma protonada de la histidina es un catión particularmente estable.

(c) Muestre la estructura que resulta cuando la histidina acepta un protón en el nitrógeno básico del heterociclo y después se desprotona en el otro nitrógeno heterocíclico. Explique cómo podría funcionar la histidina como un conducto para transferir protones entre sitios dentro de una enzima y su sustrato.

24-49 El metabolismo de la arginina produce urea y el aminoácido raro *ornitina*. La ornitina tiene un punto isoeléctrico cercano a 10. Proponga una estructura para la ornitina.

***24-50** El glutatión (GSH) es un tripéptido que sirve como un agente reductor moderado para la desintoxicación por peróxidos y para mantener los residuos de cisteína de la hemoglobina y otras proteínas de las células rojas en estado reducido. La hidrólisis completa del glutatión forma Gli, Glu y Cis. Cuando el glutatión se trata con la carboxipeptidasa forma glicina como el primer aminoácido libre liberado. Si el glutatión se trata con 2,4-dinitrofluorobenceno (reactivo de Sanger, página 1178), seguido por la hidrólisis completa, forma el derivado de 2,4-dinitrofenilo del ácido glutámico. Sin embargo, cuando el glutatión se trata con el isotiocianato de fenilo, no forma una feniltiohidantoína reconocible.

(a) Proponga una estructura para el glutatión que sea consistente con esta información. ¿Por qué el glutatión fallaría al formar un producto normal a partir de la degradación de Edman, aun cuando forma un producto normal a partir del reactivo de Sanger seguido por la hidrólisis?

(b) La oxidación del glutatión forma disulfuro de glutatión (GSSG). Proponga una estructura para el disulfuro de glutatión y escriba una ecuación balanceada para la reacción del glutatión con peróxido de hidrógeno.

24-51 La hidrólisis completa de un decapéptido básico desconocido forma Gli, Ala, Leu, Ile, Fen, Tir, Glu, Arg, Lis y Ser. El análisis de los residuos terminales muestra que el N terminal es Ala y el C terminal es Ile. La incubación del decapéptido con quimotripsina forma dos tripéptidos, **A** y **B**, y un tetrapéptido, **C**. El análisis de los aminoácidos muestra que el péptido **A** contiene Gli, Glu, Tir y NH_3; el péptido **B** contiene Ala, Fen y Lis; y el péptido **C** contiene Leu, Ile, Ser y Arg. El análisis de los residuos terminales da los siguientes resultados.

	N terminal	C terminal
A	Gln	Tir
B	Ala	Fen
C	Arg	Ile

La incubación del decapéptido con tripsina forma un dipéptido **D**, un pentapéptido **E** y un tripéptido **F**. El análisis de los residuos terminales de **F** muestra que el N terminal es Ser, y el C terminal es Ile. Proponga una estructura para el decapéptido y para los fragmentos **A** a **F**.

24-52 Existen muchos métodos para la activación de un ácido carboxílico en la preparación del acoplamiento con una amina. El siguiente método convierte el ácido a un éster de N-hidroxisuccinimida (NHS).

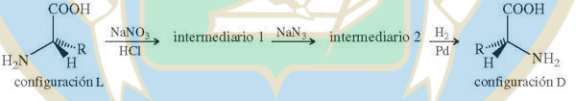


(a) Explique por qué un éster de NHS es mucho más reactivo que un éster de alquilo sencillo.

(b) Proponga un mecanismo para la reacción mostrada.

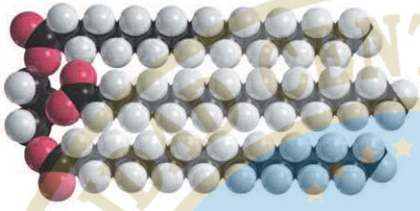
(c) Proponga un mecanismo para la reacción del éster de NHS con una amina, R—NH_2

24-53 En ocasiones los químicos necesitan el enantiómero D no natural de un aminoácido, con frecuencia como parte de un fármaco o un insecticida. La mayoría de los L-aminoácidos se aísla a partir de proteínas, pero los D-aminoácidos rara vez se encuentran en las proteínas naturales. Los D-aminoácidos pueden sintetizarse a partir de los L-aminoácidos correspondientes. El siguiente diagrama sintético es uno de los métodos posibles.



(a) Dibuje las estructuras de los intermediarios 1 y 2 en este diagrama.

(b) ¿Cómo sabemos que el producto es por completo la configuración D no natural?



CAPÍTULO 25

LÍPIDOS

25-1 Introducción

¿Qué tienen en común las siguientes acciones? Un atleta es descalificado de las olimpiadas por uso ilegal de esteroides anabólicos. Usted rocía un molde para hornear pan con aceite de canola para evitar que el pan se pegue. Su madre es operada de emergencia para eliminar una vesícula biliar llena de colesterol. Encera su brillante carro nuevo con cera de carnauba (obtenida de las hojas de la palma).* Su padre es tratado con una prostaglandina para disminuir su presión arterial. Un artista usa aguarrás para limpiar sus pinceles después de pintar los colores brillantes de otoño.

Todas estas acciones involucran el uso, el abuso o la manipulación de lípidos. Los esteroides, las prostaglandinas, las grasas, los aceites, las ceras, los terpenos, e incluso los carotenos de colores que se encuentran en las hojas que caen son lípidos. En nuestro estudio de la química orgánica por lo general clasificamos a los compuestos de acuerdo con sus grupos funcionales. Sin embargo, los lípidos se clasifican por su solubilidad: Los **lípidos** son sustancias que pueden extraerse de las células y tejidos por medio de disolventes orgánicos no polares.

Los lípidos incluyen muchos tipos de compuestos que contienen una amplia variedad de grupos funcionales. Usted puede preparar con facilidad una disolución de lípidos moliendo un filete T-bone en una licuadora y después extrayendo el puré con cloroformo o éter dietílico. La disolución de lípidos resultante contendría una gran variedad de compuestos, muchos de ellos con estructuras complejas. Para facilitar el estudio de los lípidos, los químicos han dividido esta gran familia en dos clases principales: lípidos complejos y lípidos sencillos.

Los **lípidos complejos** son aquellos que se hidrolizan con facilidad en constituyentes más sencillos. La mayoría de los lípidos complejos son ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga llamados *ácidos grasos*. Los dos grupos principales de los ésteres de los ácidos grasos son las *ceras* y los *glicéridos*. Las ceras son ésteres de alcoholes de cadena larga y los glicéridos son ésteres del glicerol.

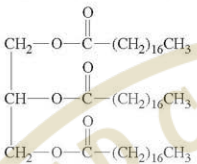
Los **lípidos sencillos** son aquellos que no se hidrolizan con facilidad con un ácido o una base acuosa. Este término con frecuencia parece inapropiado, debido a que muchos lípidos llamados "sencillos" son moléculas bastante complejas. Consideraremos tres grupos importantes de lípidos sencillos: los esteroides, las prostaglandinas y los terpenos. La figura 25-1 muestra algunos ejemplos de lípidos complejos y sencillos.

25-2 Ceras

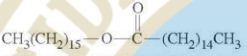
Las **ceras** son ésteres de ácidos grasos de cadena larga con alcoholes de cadena larga. Existen muchas en la naturaleza y sirven para varios propósitos en las plantas y animales. El *espermaceti* (figura 25-1), que se encuentra en la cabeza de los espermatozoides de la ballena, probablemente ayuda a regular la flotabilidad del animal para evitar que se hunda. También sirve para amplificar los sonidos a frecuencias altas para localizar a las presas. La *cera de abeja* es una mezcla de ceras, hidrocarburos y alcoholes que usan las abejas para formar sus panales. La *cera de carnauba* es una mezcla de ceras con masas moleculares muy altas. La planta de carnauba segrega este material ceroso para cubrir sus hojas para prevenir la pérdida excesiva de agua por medio de la evaporación. Las ceras también se encuentran en los recubrimientos protectores

* Nota del revisor técnico.

Ejemplos de lípidos complejos

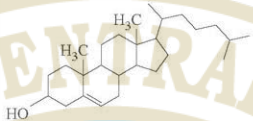


triestearina, una grasa



espermaceti (palmitato de cetilo), una cera

Ejemplos de lípidos sencillos



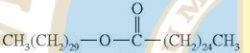
colesterol, un esteroide



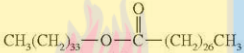
α-pineno, un terpeno

■ **FIGURA 25-1**
Ejemplos de lípidos. Los lípidos complejos contienen grupos funcionales éster que pueden hidrolizarse a ácidos y alcoholes. Los lípidos sencillos no se hidrolizan con facilidad.

de los exoesqueletos de los insectos, en el pelaje de los mamíferos y en las plumas de las aves. En contraste con estas ceras, la "cera de parafina" que se usa para sellar conservas no es una cera verdadera; es una mezcla de alcanos con masas moleculares altas.



un componente de la cera de abeja



un componente de la cera de carnauba

Por muchos años se usaron ceras naturales en la fabricación de cosméticos, adhesivos, barnices y materiales a prueba de agua. En la actualidad los materiales sintéticos han reemplazado a las ceras naturales en la mayoría de estas aplicaciones.



Las hojas de las plantas con frecuencia contienen un recubrimiento ceroso para prevenir la pérdida excesiva de agua.

25-3 Triglicéridos

Los **glicéridos** simplemente son ésteres de ácidos grasos del triol *glicerol*. Los glicéridos más comunes son los **triglicéridos (triacilgliceroles)**, en los que los tres grupos —OH del glicerol han sido esterificados por los ácidos grasos. Por ejemplo, la triestearina (figura 25-1) es un componente de la grasa de la carne de res en la que los tres grupos —OH del glicerol son esterificados por el ácido esteárico, $CH_3(CH_2)_{16}COOH$.

Es común llamar a los triglicéridos **grasas** si son sólidos a temperatura ambiente y aceites si son líquidos a temperatura ambiente. La mayoría de los triglicéridos derivados de los mamíferos son grasas, como la grasa de la carne de res o la manteca de cerdo. Aunque estas grasas son sólidas a temperatura ambiente, la temperatura tibia del cuerpo en los seres vivos la mantiene un poco fluida, permitiendo que se pueda mover. En las plantas y los animales con sangre fría los triglicéridos son aceites, como el aceite de maíz, el aceite de cacahuate o el aceite de pescado. Un pescado requiere aceites líquidos en vez de grasas sólidas debido a que tendría dificultades al moverse si sus triglicéridos se solidificaran cuando nadara en una corriente fría.

Por lo general, en las plantas y animales las grasas y los aceites se usan para almacenar energía por periodos largos. La grasa es una fuente de energía a largo plazo más eficiente que los carbohidratos, debido a que el metabolismo de un gramo de grasa libera más del doble de la energía que un gramo de azúcar o almidón. Un varón adulto de 70 kg promedio almacena alrededor de 4000 kJ (alrededor de 1000 kcal) de energía fácilmente disponible como glucógeno (0.2 kg) y alrededor de 600,000 kJ (alrededor de 140,000 kcal) de energía a largo plazo como grasa (15 kg): ¡lo suficiente para abastecer sus necesidades metabólicas en reposo por casi tres meses!

Los **ácidos grasos** de los triglicéridos comunes son ácidos carboxílicos no ramificados de cadena larga con alrededor de 12 a 20 átomos de carbono. La mayoría de los ácidos grasos contienen números pares de átomos de carbono debido a que son derivados de unidades de ácido acético, el cual tiene dos carbonos. Algunos de los ácidos grasos comunes tienen cadenas de carbono saturadas, mientras que otras tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono. La tabla 25-1 muestra las estructuras de algunos ácidos grasos comunes derivados a partir de grasas y aceites.

TABLA 25-1

Estructuras y puntos de fusión de algunos ácidos grasos comunes

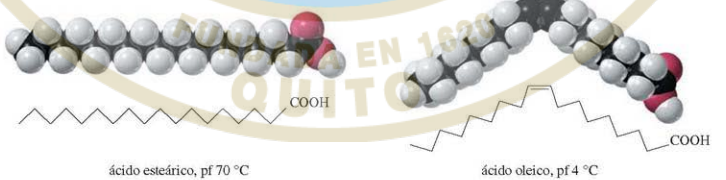
Nombre	Carbonos	Estructura	Punto de fusión (°C)
Ácidos saturados			
ácido laúrico	12		44
ácido mirístico	14		59
ácido palmítico	16		64
ácido esteárico	18		70
ácido araquídico	20		76
Ácidos insaturados			
ácido oleico	18		4
ácido linoleico	18		−5
ácido linolénico	18		−11
ácido eleoesteárico	18		49
ácido araquidónico	20		−49

PROBLEMA 25-1

La trimiristina, una grasa sólida presente en la nuez moscada, se hidroliza para formar un equivalente de glicerol y tres equivalentes de ácido mirístico. Dé la estructura de la trimiristina.

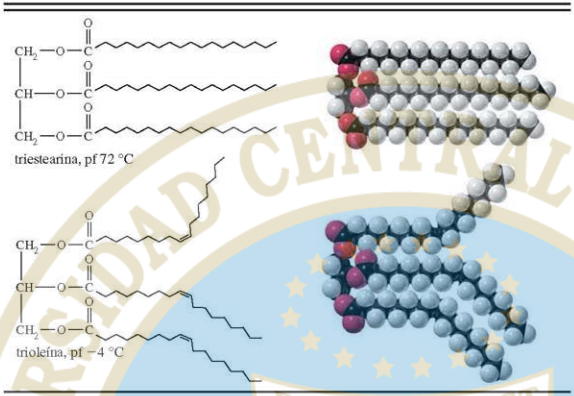
La tabla 25-1 muestra que los ácidos grasos saturados tienen puntos de fusión que aumentan de manera gradual con sus masas moleculares. Sin embargo, la presencia de un enlace doble *cis* disminuye el punto de fusión. Observe que el ácido graso con 18 carbonos (ácido esteárico) tiene un punto de fusión de 70 °C, mientras que ácido con 18 carbonos y un enlace doble *cis* (ácido oleico) tiene un punto de fusión de 4 °C. Esta disminución en el punto de fusión resulta de un pliegue en el ácido insaturado en la posición del enlace doble (figura 25-2). Las moléculas plegadas no se pueden empacar de manera tan compacta en un sólido como las cadenas uniformes en forma de zigzag de un ácido saturado.

Un segundo enlace doble disminuye más el punto de fusión (ácido linoleico, pf −5 °C), y un tercer enlace doble lo disminuye aun más (ácido linolénico, pf −11 °C). Los enlaces dobles *trans* en el ácido eleoesteárico (pf 49 °C) tiene un menor efecto sobre el punto de fusión que los enlaces dobles *cis* del ácido linolénico. La geometría de un enlace doble *trans* es similar a la conformación en zigzag de un ácido saturado, por lo que no pliega la cadena tanto como un enlace doble *cis*.



ácido esteárico, pf 70 °C — ácido oleico, pf 4 °C

FIGURA 25-2
Comparación del ácido esteárico y el ácido oleico. El enlace doble cis en el ácido oleico disminuye el punto de fusión por 66 °C.



■ **FIGURA 25-3**
Los triglicéridos insaturados tienen puntos de fusión menores debido a que sus ácidos grasos insaturados no se empacan tan bien en una red cristalina de un sólido.

Los puntos de fusión de las grasas y los aceites también dependen del grado de insaturación (en especial los enlaces dobles *cis*) en sus ácidos grasos. Un triglicérido derivado de ácidos grasos saturados tiene un punto de fusión más alto debido a que se empaca con mayor facilidad en una red cristalina sólida que un triglicérido derivado de ácidos grasos insaturados plegados. La figura 25-3 muestra las conformaciones comunes de los triglicéridos que contienen ácidos grasos saturados e insaturados. La triestearina (pf 72 °C) es una **grasa saturada** que se empaca bien en una red cristalina sólida. La trioleína (pf −4 °C) tiene el mismo número de átomos de carbono que la triestearina, pero la trioleína tiene tres enlaces dobles *cis*, cuyas conformaciones plegadas evitan el empaquetamiento óptimo en el sólido.

La mayor parte de los triglicéridos saturados son *grasas* debido a que son sólidos a temperatura ambiente. La mayoría de los triglicéridos con varias insaturaciones son *aceites* debido a que son líquidos a temperatura ambiente. El término **poliinsaturado** tan sólo significa que hay varios enlaces dobles en los ácidos grasos del triglicérido.

La mayoría de las grasas y aceites en estado natural son mezclas de triglicéridos que contienen una gran variedad de ácidos grasos saturados e insaturados. Incluso los triglicéridos individuales con frecuencia son mezclas que contienen dos o tres ácidos grasos diferentes. En general, los aceites de las plantas y de animales de sangre fría contienen más insaturaciones que las grasas de los animales de sangre caliente. La tabla 25-2 proporciona la composición aproximada de los ácidos grasos obtenida a partir de la hidrólisis de algunas grasas y aceites comunes.

TABLA 25-2

Composición de ácidos grasos de algunas grasas y aceites, porcentaje en masa

	Ácidos grasos saturados			Ácidos grasos insaturados			
Fuente	Laúrico	Mirístico	Palmítico	Esteárico	Oleico	Linoleico	Linolénico
grasa de la carne de res	0	6	27	14	49	2	0
manteca de cerdo	0	1	24	9	47	10	0
grasa humana	1	3	27	8	48	10	0
aceite de arenque	0	5	14	3	0	0	30[a]
aceite de maíz	0	1	10	3	50	34	0
aceite de oliva	0	0.1	7	2	84	5	2
aceite de soya	0.2	0.1	10	2	29	51	7
aceite de canola	0	0	2	7	54	30	7
aceite de linaza	0	0.2	7	1	20	20	52

[a] Contiene grandes cantidades de ácidos grasos incluso con una alta insaturación.

25-3A Hidrogenación de triglicéridos: grasas *trans*

Por muchos años, la *manteca de cerdo* (un sólido blanco y blando obtenido transformando la grasa del cerdo) era de uso común para cocinar y hornear. Aunque el aceite vegetal podía producirse de manera más económica y en cantidades mayores, los consumidores se mostraban reacios al uso de los aceites vegetales debido a que estaban acostumbrados a la manteca de cerdo blanca y cremosa. Después los aceites vegetales se trataron con hidrógeno gaseoso y un catalizador de níquel, reduciendo parte de los enlaces dobles para producir una *materia grasa vegetal* blanca y cremosa que se parece a la manteca de cerdo. Este "aceite vegetal parcialmente hidrogenado" reemplazó en gran medida a la manteca de cerdo para cocinar y hornear. La *margarina* es un material similar con butiraldehído adicionado para obtener un sabor parecido al de la manteca.

Más recientemente, los consumidores han aprendido que los aceites vegetales poliinsaturados pueden ser más sanos, dando lugar a que muchos cambien a los aceites vegetales naturales. Los consumidores también están preocupados por la presencia de ácidos grasos *trans* no naturales en los "aceites vegetales parcialmente hidrogenados". Durante el proceso de hidrogenación, el catalizador disminuye la energía de activación de los procesos directo (hidrogenación) e inverso (deshidrogenación). Los enlaces dobles *cis* en los aceites vegetales en estado natural se pueden hidrogenar y los productos se pueden deshidrogenar. Los enlaces dobles terminan en posiciones aleatorias, con su estereoquímica *cis* o *trans*. En general, el producto cremoso y blanco tiene menos enlaces dobles, pero algunos de los enlaces dobles restantes pueden estar en posiciones o configuraciones estereoquímicas que no se encuentran en forma natural. En la actualidad, la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) requiere que se proporcione una lista de las cantidades de **grasas *trans*** (grasas que contienen ácidos grasos *trans*) en las etiquetas de los alimentos.

PROBLEMA 25-2

Dé una ecuación para la hidrogenación completa de la trilinoleína usando un exceso de hidrógeno. Nombre el producto y prediga los puntos de fusión aproximados para la materia prima y el producto.

25-3B Transesterificación de grasas y aceites a biodiesel

La mayoría de los motores de diesel pueden funcionar con aceite de cocina una vez que están calientes, pero el aceite de cocina no es lo suficientemente volátil para encender un motor de diesel frío. Una transesterificación catalizada por una base, usando metanol como el alcohol y NaOH como el catalizador, convierte las grasas y aceites a los ésteres metílicos de los tres ácidos grasos individuales. Con masas moleculares de alrededor de un tercio de la del triglicérido original, estos ésteres metílicos son más volátiles y funcionan bien en motores de diesel. A la mezcla de ésteres metílicos de ácidos grasos se le llama **biodiesel**.



En potencia, el biodiesel ofrece ventajas ambientales sobre el combustible de diesel convencional. Lo más importante es que convierte el desperdicio de aceite de cocina en un producto útil, reduciendo la cantidad de desperdicio que va a los vertederos y reemplaza parte del petróleo que se debe quemar. Además, el biodiesel proviene de la biomasa que se ha sintetizado recientemente a partir del dióxido de carbono atmosférico, por lo que el ciclo de su producción y su uso podrían no incrementar la generación de dióxido de carbono a la atmósfera como lo hace la combustión de los combustibles de diesel provenientes del petróleo.

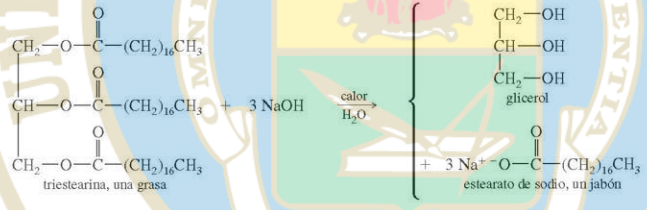
Varios países han promulgado leyes que ordenan el uso de biodiesel en los combustibles mezclados con diesel, esperando disminuir el incremento en el dióxido de carbono atmosférico, lo que se cree contribuye al calentamiento global. Pero los problemas complejos rara vez tienen soluciones tan sencillas. El suministro de desperdicio de grasas y aceites no es suficiente para producir el biodiesel requerido por estas leyes. La conversión de nuevas grasas y aceites de grado alimenticio a biodiesel no es económicamente factible debido a que los aceites de grado alimenticio se venden por varias veces el precio del combustible de diesel. Los distribuidores de combustibles han recurrido al mercado mundial de los aceites vegetales, fomentando que se despejen las selvas en los países tropicales para producir aceite de palma y aceite de soya para llevar a cabo la transesterificación a biodiesel.

PROBLEMA 25-3

Dé una ecuación para la transesterificación completa de la trioleína usando un exceso de metanol como el alcohol, e hidróxido de sodio como el catalizador.

25-4 Saponificación de grasas y aceites: jabones y detergentes

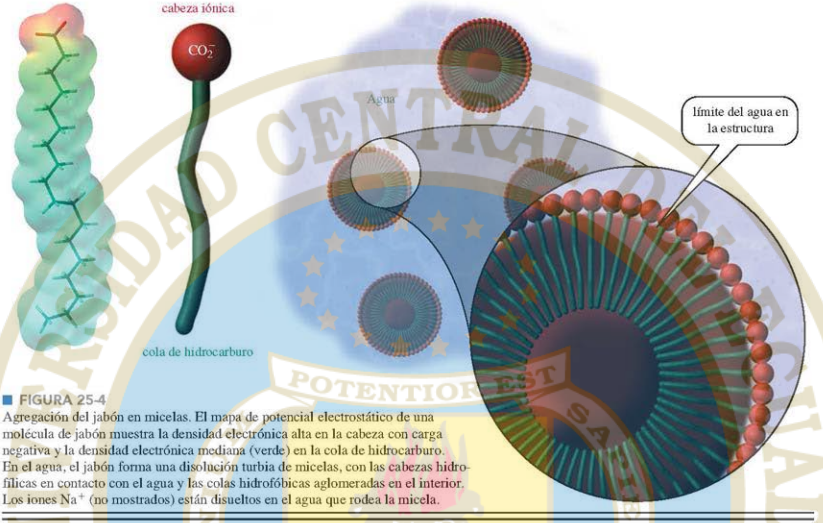
La **saponificación** es la hidrólisis promovida por una base de los enlaces de éster en las grasas y aceites (revise la sección 21-7B). Uno de los productos es el jabón y la palabra *saponificación* se deriva del latín *saponis*, que significa "jabón". La saponificación se descubrió antes de 500 A.C., cuando la gente se dio cuenta que se obtenía un material cuajado al calentar la grasa animal con cenizas de madera. Las sustancias alcalinas en las cenizas promueven la hidrólisis de los enlaces de éster de la grasa. En la actualidad el jabón se prepara hirviendo grasa animal o aceite vegetal con una disolución de hidróxido de sodio. La siguiente reacción muestra la formación de jabón a partir de la triestearina, un compuesto que se encuentra en la grasa de la carne de res.



Químicamente, un **jabón** es la sal de sodio o de potasio de un ácido graso. El grupo carboxilo con carga negativa es **hidrofílico** ("atraído al agua") y la cadena de hidrocarburo larga es **hidrofóbica** ("repelida por el agua") y **lipofílica** ("atraída por los aceites"). En la figura 25-4 se muestra el mapa de potencial electrostático del ion estearato. Observe la densidad electrónica alta (rojo) alrededor del extremo del grupo carboxilato de la molécula con carga negativa. Los átomos de oxígeno del grupo carboxilato comparten la carga negativa y participan en la formación de enlaces por puente de hidrógeno fuertes con las moléculas de agua. El resto de la molécula (verde) es una cadena de hidrocarburo que no puede participar en la formación de enlaces por puente de hidrógeno con el agua.

En el agua, el jabón forma una disolución turbia de **micelas**: aglomerados de alrededor de 100 a 200 moléculas de jabón con sus "cabezas" polares (los grupos carboxilato) en la superficie del aglomerado y sus "colas" hidrofóbicas (las cadenas de hidrocarburo) confinadas adentro. La micela (figura 25-4) es una partícula energéticamente estable debido a que los grupos hidrofílicos forman enlaces por puente de hidrógeno con el agua que la rodea, mientras que los grupos hidrofóbicos están protegidos dentro del interior de la micela, interactuando con otros grupos hidrofóbicos.

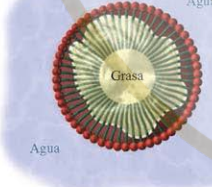
Los jabones son agentes de limpieza útiles debido a las diferentes afinidades de los dos extremos de una molécula de jabón. La suciedad grasienta no se elimina fácilmente con agua



■ **FIGURA 25-4**
Agregación del jabón en micelas. El mapa de potencial electrostático de una molécula de jabón muestra la densidad electrónica alta en la cabeza con carga negativa y la densidad electrónica mediana (verde) en la cola de hidrocarburo. En el agua, el jabón forma una disolución turbia de micelas, con las cabezas hidrofílicas en contacto con el agua y las colas hidrofóbicas aglomeradas en el interior. Los iones Na^+ (no mostrados) están disueltos en el agua que rodea la micela.

pura debido a que la grasa es hidrofóbica e insoluble en agua. La cadena de hidrocarburo larga de una molécula de jabón se disuelve en la grasa, con la cabeza hidrofílica en la superficie de la gota pequeña de grasa. Una vez que la superficie de la gota pequeña de grasa está cubierta por varias moléculas de jabón, se puede formar una micela alrededor de ésta con la gota de grasa como su centro. Esta gota pequeña de grasa se suspende con facilidad en el agua debido a que está cubierta por los grupos carboxilato hidrofílicos del jabón (figura 25-5). A la mezcla resultante de dos fases insolubles (grasa y agua), con una fase dispersa a lo largo de la otra en gotas pequeñas, se le llama **emulsión**. Decimos que la grasa ha sido **emulsionada** por la disolución jabonosa. Cuando el agua del lavado se enjuaga, la grasa se va con ella.

La utilidad de los jabones está limitada por su tendencia a precipitarse de la disolución en el agua dura. El **agua dura** es agua que es ácida o que contiene iones calcio, magnesio o hierro. En el agua ácida (como la "lluvia ácida" de preocupación ambiental), las moléculas de jabón se protonan a los ácidos grasos libres. Sin el grupo carboxilato ionizado, el ácido graso flota a la parte superior como un precipitado grasiento de "residuo ácido de jabón".



■ **FIGURA 25-5**
Emulsificación de la grasa. En una disolución jabonosa, la grasa se emulsifica formando micelas recubiertas por los grupos carboxilato hidrofílicos del jabón.



Muchas áreas tienen agua para uso doméstico que contiene iones de calcio, magnesio y hierro. Aunque estas aguas ricas en minerales pueden ser sanas para beberse, los iones reaccionan con los jabones para formar sales insolubles llamadas *residuos de agua dura*. La siguiente ecuación muestra la reacción de un jabón con calcio, común en áreas donde el agua se pone en contacto con rocas de piedra caliza.



PROBLEMA 25-4

Dé ecuaciones para mostrar las reacciones del estearato de sodio con
(a) Ca^{2+} **(b)** Mg^{2+} **(c)** Fe^{3+}

PROBLEMA 25-5

Varios jabones comerciales para lavar ropa contienen agentes suavizantes del agua, por lo general carbonato de sodio (Na_2CO_3) o fosfato de sodio (Na_3PO_4 o Na_2HPO_4). Explique cómo estos agentes suavizantes del agua permiten que los jabones se usen en agua dura en virtud de su(s)
(a) pH bajo **(b)** sales de Ca^{2+}, Mg^{2+} y Fe^{3+} disueltas

Los jabones se precipitan en el agua dura debido a las propiedades químicas del grupo ácido carboxílico. Los **detergentes sintéticos** evitan la precipitación usando otros grupos funcionales en lugar de sales de ácido carboxílico. Las sales de sodio de los ácidos sulfónicos son la clase de detergentes sintéticos más usada. Los ácidos sulfónicos son más ácidos que los ácidos carboxílicos, por lo que sus sales no se protonan, incluso en agua de lavado demasiado ácida. Las sales de calcio, magnesio y hierro de los ácidos sulfónicos son solubles en agua, por lo que las sales de sulfonato pueden usarse en agua dura sin formar un residuo jabonoso. La figura 25-6 muestra

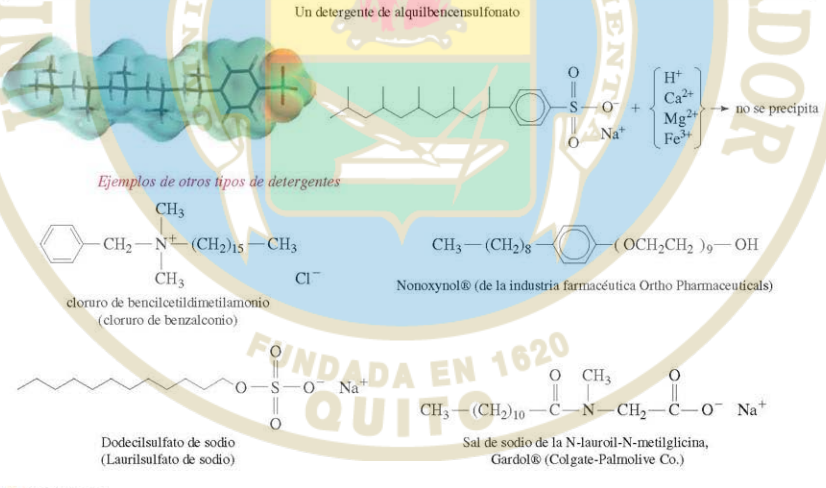


FIGURA 25-6
Los detergentes sintéticos pueden tener grupos funcionales hidrofílicos aniónicos, catiónicos o no iónicos. De estos detergentes, sólo el Gardol® es una sal de carboxilato y forma un precipitado en agua dura.

la estructura y el mapa de potencial electrostático de un detergente de sulfonato, con regiones rojas (ricas en densidad electrónica) alrededor del grupo sulfonato hidrofílico.

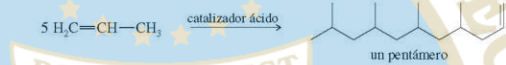
Al igual que los jabones, los detergentes sintéticos combinan regiones hidrofílicas e hidrofóbicas en la misma molécula. Las regiones hidrofóbicas por lo general son grupos alquilo o anillos aromáticos. Las regiones hidrofílicas pueden contener grupos aniónicos, grupos catiónicos o grupos no iónicos que contengan varios átomos de oxígeno u otros átomos que forman enlaces por puente de hidrógeno. La figura 25-6 muestra ejemplos de detergentes aniónicos, catiónicos y no iónicos.

PROBLEMA 25-6

Indique las regiones hidrofílicas e hidrofóbicas en las estructuras del cloruro de benzalconio, Nonoxynol® y Gardol® (figura 25-6).

PROBLEMA 25-7

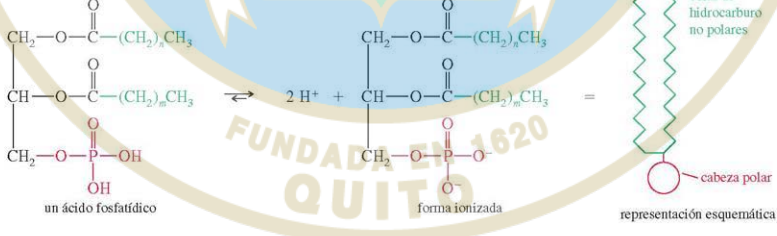
La síntesis del detergente de alquilbencensulfonato mostrado en la figura 25-6 comienza con la polimerización parcial del propileno para formar un pentámero.



Muestre cómo las reacciones de sustitución aromática pueden convertir este pentámero en el detergente sintético final.

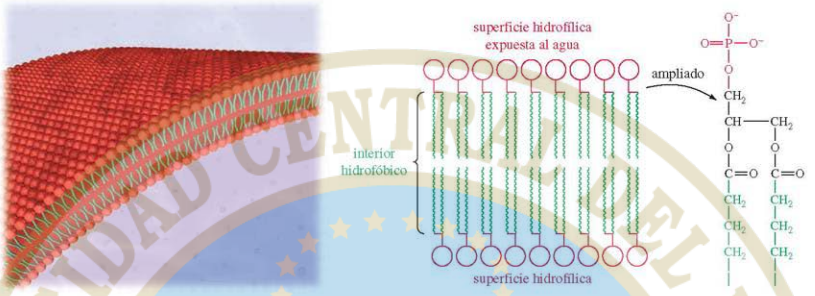
25-5 Fosfolípidos

Los **fosfolípidos** son lípidos que contienen grupos derivados del ácido fosfórico. La mayoría de los fosfolípidos comunes son **fosfoglicéridos**, los cuales están estrechamente relacionados con las grasas y los aceites comunes. Un fosfoglicérido por lo general tiene un grupo ácido fosfórico en lugar de uno de los ácidos grasos de un triglicérido. La clase más sencilla de fosfoglicéridos son los **ácidos fosfatídicos**, lo cuales consisten en glicerol esterificado mediante dos ácidos grasos y un grupo ácido fosfórico. Aunque con frecuencia se dibujan en su forma ácida, un ácido fosfatídico en realidad se desprotona en un pH neutro.



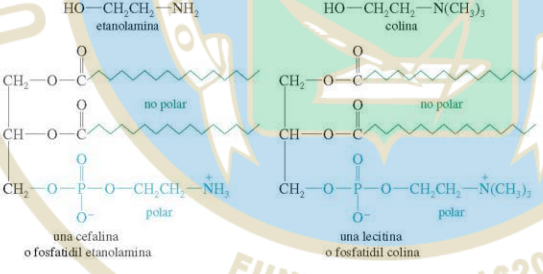
PROBLEMA 25-8

Muestre por qué un ácido fosfatídico es quiral, aun cuando ninguno de sus ácidos grasos lo sea. ¿Dónde está el átomo de carbono asimétrico?



■ FIGURA 25-7
Estructura de una membrana de bicapa lipídica. Los fosfoglicéridos pueden agregarse en bicapa en una membrana con sus cabezas polares expuestas a la disolución acuosa y las colas de hidrocarburo protegidas en el interior. Esta bicapa lipídica es una parte importante de la membrana celular.

Muchos fosfolípidos contienen un alcohol adicional esterificado al grupo ácido fosfórico. Las cefalinas son ésteres de etanolamina y las lecitinas son ésteres de colina. Las **cefalinas** y las **lecitinas** se encuentran mucho en las plantas y los tejidos animales.



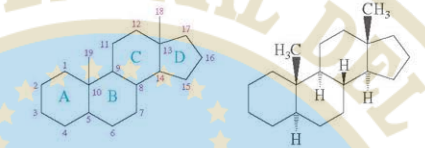
La dipalmitoil fosfatidil colina es un componente del surfactante pulmonar humano, el cual recubre las superficies internas de las membranas pulmonares y previene que se peguen entre sí y colapsen. Los infantes prematuros con frecuencia producen poco o ningún surfactante pulmonar, lo cual ocasiona dificultades severas para respirar.

Al igual que los ácidos fosfatídicos, las lecitinas y las cefalinas contienen una "cabeza" polar y dos "colas" de hidrocarburo no polar largas. Esta estructura parecida a la de un jabón le da a los fosfolípidos algunas propiedades interesantes. Como los jabones, forman micelas y otras agregaciones con sus cabezas polares en el exterior y sus colas no polares protegidas en el interior.

Otra forma estable de agregación es una bicapa lipídica, la cual forma las membranas celulares animales (figura 25-7). En una bicapa lipídica, las cabezas hidrofílicas recubren las dos superficies de una membrana y las colas hidrofóbicas están protegidas en el interior. Las membranas celulares contienen fosfoglicéridos orientados en una bicapa lipídica, que forma una barrera que restringe el flujo del agua y las sustancias disueltas.

25-6 Esteroides

Los esteroides son moléculas policíclicas complicadas que se encuentran en todas las plantas y animales. Se clasifican como *lípidos sencillos* debido a que no presentan hidrólisis como lo hacen las grasas, los aceites y las ceras. Los esteroides abarcan una amplia variedad de compuestos, incluyendo las hormonas, los emulsionantes y los componentes de las membranas. Los **esteroides** son compuestos cuyas estructuras se basan en el sistema de anillo del androstano tetracíclico, mostrado aquí. Los cuatro anillos se designan como A, B, C y D, comenzando con el anillo en la izquierda inferior, y los átomos de carbono se numeran comenzando con el anillo A y terminando con los dos grupos metilo "angulares" (axiales).



androstano

Hemos visto (sección 3-16B) que los sistemas de anillos fusionados como el del androstano pueden tener estereoquímica trans o cis en cada unión de anillos. Un ejemplo sencillo es la isomería geométrica de la *trans*- y *cis*-decalina mostrada en la figura 25-8. Si hace los modelos de estos isómeros, descubrirá que el isómero *trans* es bastante rígido y plano (aparte del plegamiento de los anillos). En contraste, el isómero *cis* es relativamente flexible, con los dos anillos situados a un ángulo agudo entre sí.

En la estructura del androstano mostrada arriba, cada una de las tres uniones de los anillos es trans. La mayoría de los esteroides tienen esta estructura toda *trans*, la cual da como resultado una molécula rígida casi plana con los dos grupos metilos axiales perpendiculares al plano. En algunos esteroides, la unión entre los anillos A y B es *cis*, lo que requiere que el anillo A se pliegue debajo del resto del sistema de anillo. La figura 25-9 muestra el sistema de anillo del androstano con las uniones de anillos A-B *trans* y *cis*. En los esteroides naturales las uniones de anillos B-C y C-D casi siempre son *trans*.

La mayoría de los esteroides tienen un grupo funcional oxígeno (═O u ─OH) en el C3 y algún tipo de cadena lateral u otro grupo funcional en el C17. Muchos también tienen un enlace doble del C5 a C4 o C6. Las estructuras de la androsterona y del colesterol sirven como ejemplos. La androsterona, una hormona sexual masculina, se basa en el sistema de anillo del androstano sencillo. El colesterol es un intermediario biológico común y se cree que es el precursor biosintético para otros esteroides. Tiene una cadena lateral en el C17 y un enlace doble entre el C5 y el C6.

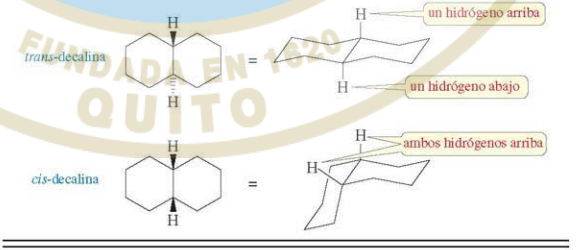
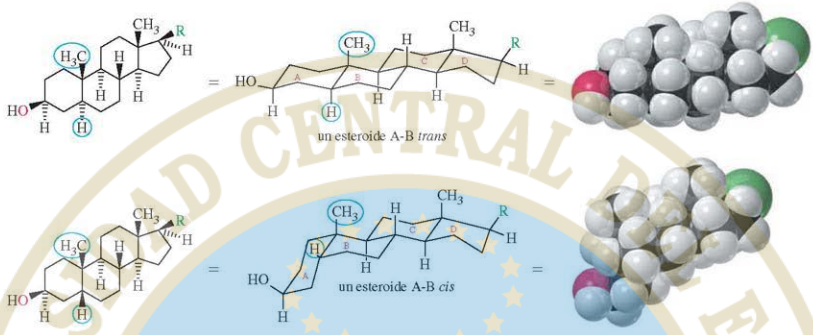
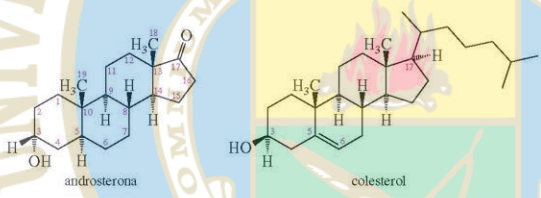


FIGURA 25-8
Isómeros cis-trans de la decalina. En la trans-decalina, los dos enlaces al segundo anillo son *trans* entre sí y los hidrógenos en la unión también son trans. En la *cis*-decalina, los enlaces al segundo anillo son *cis* y los hidrógenos en la unión también son *cis*.



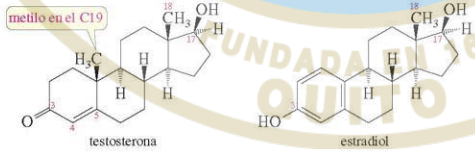
■ **FIGURA 25-9**
Los esteroides comunes pueden tener una unión de anillos A-B *cis* o *trans*. Las demás uniones de anillos por lo general son *trans*.



Se han estudiado y caracterizado mucho las principales hormonas sexuales. La testosterona es la más potente de las hormonas sexuales masculinas naturales y el estradiol es la hormona femenina natural más potente. Observe que la hormona sexual femenina difiere de la hormona masculina por su anillo A aromático. Para que el anillo A sea aromático, debe perderse el grupo metilo en el C19. En los mamíferos, la testosterona se convierte a estradiol en los ovarios femeninos, donde las enzimas eliminan el C19 y los dos átomos de hidrógeno para formar el anillo aromático A.

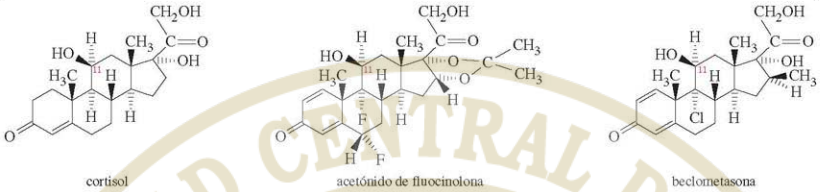


Estos cálculos biliares, mostrados dentro de la vesícula biliar, están constituidos principalmente de colesterol.



PROBLEMA 25-9

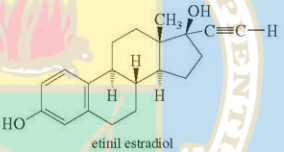
¿Cómo usaría una extracción sencilla para separar una mezcla de testosterona y de estradiol?



■ **FIGURA 25-10**
El cortisol es la principal hormona natural de la corteza suprarrenal. El acetónido de la fluocinolona es más potente para el tratamiento de la inflamación cutánea y la beclometasona es más potente para el tratamiento del asma.

Las actividades biológicas de las hormonas esteroides resultan de las interacciones con los receptores específicos. Por ejemplo, el estradiol interactúa con el receptor estrógeno. Algunas sustancias químicas industriales, como el DDT y los bifenilos policlorados, posiblemente interactúen con estos receptores y causen efectos hormonales sobre la gente y la flora y fauna.

Cuando se aislaron por primera vez las hormonas esteroides, la gente creía que ninguna hormona sintética podía rivalizar con la potencia asombrosa de los esteroides naturales. Sin embargo, en los últimos 20 años se han desarrollado muchos esteroides sintéticos. Algunas de estas hormonas sintéticas son cientos o miles de veces más potentes que los esteroides naturales. Un ejemplo es el etinil estradiol, una hormona femenina sintética que es más potente que el propio estradiol. El etinil estradiol es un componente común en los anticonceptivos orales.



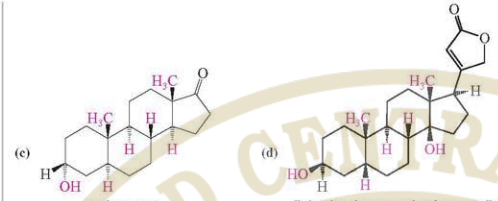
Algunos de los esteroides fisiológicos más importantes son las hormonas adrenocorticales, sintetizadas por la corteza suprarrenal. La mayoría de estas hormonas tienen un grupo carbonilo o un grupo hidroxilo en el C11 del esqueleto del esteroide. La principal hormona adrenocortical es el cortisol, que se usa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel (psoriasis), las articulaciones (artritis reumatoide) y los pulmones (asma). La figura 25-10 compara la estructura del cortisol natural con dos corticoides sintéticos: acetónido de fluocinolona, una hormona sintética fluorada que es más potente que el cortisol para el tratamiento de la inflamación cutánea y la beclometasona, una hormona sintética clorada que es más potente que el cortisol para el tratamiento del asma.

FUNDADA EN 1620 QUITO

PROBLEMA 25-10

Dibuje cada molécula en una conformación de silla estable e indique si cada grupo rojo es axial o ecuatorial.





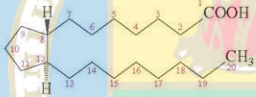
androsterona

digitoxigenina, un estimulante cardiaco

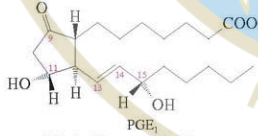
25-7 Prostaglandinas

Las **prostaglandinas** son derivados de los ácidos grasos que son reguladores bioquímicos incluso más poderosos que los esteroides. Se les llaman prostaglandinas debido a que se aislaron por primera vez a partir de las secreciones de la glándula prostática. Después se encontraron presentes en todos los tejidos y fluidos del cuerpo, por lo general en cantidades diminutas. Las prostaglandinas afectan muchos de los sistemas del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso, el muscular, el circulatorio y el reproductivo. Desempeñan funciones importantes en la regulación de funciones tan diversas como la presión sanguínea, la coagulación de la sangre, la respuesta inflamatoria alérgica, la actividad del sistema digestivo y la inducción del parto.

Las prostaglandinas tienen un anillo de ciclopentano con dos cadenas laterales largas *trans* entre sí, con una cadena lateral terminando en un ácido carboxílico. La mayoría de las prostaglandinas tienen 20 átomos de carbono, numerados como se muestra a continuación:

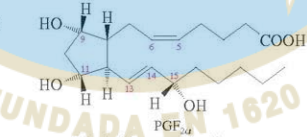


Muchas prostaglandinas tienen un grupo hidroxilo en el C11 y el C15, y un enlace doble *trans* entre el C13 y el C14. También tienen un grupo carbonilo o un grupo hidroxilo en el C9. Si hay un grupo carbonilo en el C9, la prostaglandina es un miembro de la *serie E*. Si hay un grupo hidroxilo en el C9, es un miembro de la *serie F*, y el símbolo α significa que el grupo hidroxilo está direccionado hacia abajo. Muchas prostaglandinas tienen un enlace doble cis entre el C5 y el C6. El número de enlaces dobles también está dado en el nombre, como se muestra aquí para dos prostaglandinas comunes.



PGE_1

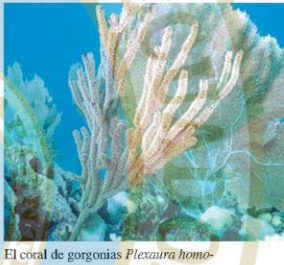
(PG significa prostaglandina; E significa cetona en el C9; 1 significa un enlace doble C═C)



$PGF_{2\alpha}$

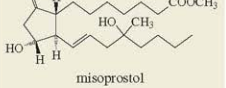
(PG significa prostaglandina; F significa hidroxilo en el C9 y α significa abajo; 2 significa dos enlaces dobles C═C)

Las prostaglandinas son derivados del ácido araquidónico, un ácido graso con 20 carbonos y cuatro enlaces dobles cis. La figura 25-11 muestra de manera esquemática cómo una enzima oxida y cicla al ácido araquidónico para formar el esqueleto de la prostaglandina. Una de las funciones de la aspirina es inhibir la síntesis enzimática de la prostaglandina y aliviar la respuesta inflamatoria.

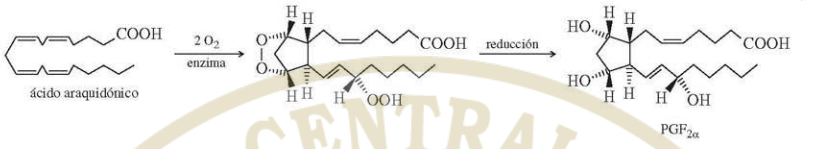


El coral de gorgonias *Plexaura homomalla* es una fuente de prostaglandina A2. Este compuesto se puede convertir en prostaglandinas médicamente útiles que regulan la reproducción, la presión sanguínea y la digestión de los mamíferos.

A pesar de su amplio intervalo de actividades, muchas prostaglandinas en estado natural podrían hacer fármacos pobres debido a que se convierten con rapidez en productos inactivos. Las modificaciones sintéticas pueden prolongar su actividad. El misoprostol es un derivado sintético estable de la PGE1 que se usa para el tratamiento de úlceras.



misoprostol



■ **FIGURA 25-11**
La biosíntesis de las prostaglandinas comienza con un ciclación oxidante catalizada por una enzima del ácido araquidónico.

Las prostaglandinas son difíciles de aislar de los tejidos animales debido a que están presentes en concentraciones demasiado pequeñas y se degradan con rapidez. Aunque se han producido por medio de la síntesis total, el proceso es largo y difícil y sólo se obtiene una pequeña cantidad del producto. No hubo manera de obtener cantidades comerciales de las prostaglandinas hasta que se descubrió que la prostaglandina A2 se encuentra en la naturaleza en concentraciones de alrededor de 1 por ciento en el coral de gorgonias *Plexaura homomalla*. Esta prostaglandina del coral ahora sirve como una materia prima para llevar a cabo la síntesis corta y eficiente de prostaglandinas que tienen utilidad médica.

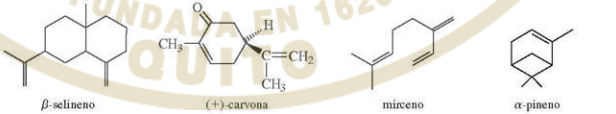
25-8 Terpenos

Los **terpenos** son una familia diversa de compuestos con esqueletos de carbono compuestos de cinco unidades de isopentilo (isopreno). Por lo regular, los terpenos se aíslan de los **aceites esenciales** de las plantas: aceites aromáticos que se concentran a partir del material de la planta por medio de una destilación por arrastre con vapor. El término *aceites esenciales* significa literalmente "aceites derivados de la esencia" de las plantas. Con frecuencia tienen sabores y aromas agradables, y se usan en gran medida como saborizantes, desodorantes y medicamentos. La figura 25-12 muestra las estructuras de cuatro terpenos que se aíslan de los aceites esenciales.

25-8A Características y nomenclatura de los terpenos

Por siglos, cientos de los aceites esenciales se usaron como perfumes, saborizantes y medicamentos, antes de que los químicos fueran capaces de estudiar las mezclas. En 1818, se descubrió que el aceite del aguarrás (turpentina) tiene una relación C:H de 5:8 y muchos otros aceites esenciales tienen relaciones C:H similares. Este grupo de productos naturales con aroma a pino con relaciones C:H similares se conoció como **terpenos**.

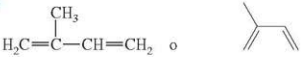
En 1887, el químico alemán Otto Wallach determinó las estructuras de varios terpenos y descubrió que todos ellos están compuestos de manera formal por dos o más unidades de cinco carbonos de **isopreno** (2-metilbuta-1,3-dieno). La unidad de isopreno mantiene su estructura de isopentilo en un terpeno, por lo regular con la modificación de los enlaces dobles del isopreno.



β-selineno	(+)-carvona	mirceno	α-pineno
Fuente: apio	carvi (semilla de comino)	hojas de laurel	hojas de "cedro blanco"

■ **FIGURA 25-12**
Muchos terpenos se derivan de los aceites esenciales de plantas aromáticas.

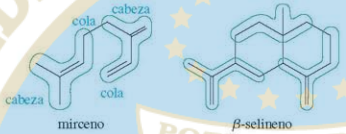
Isopreno



Una unidad de isopreno



Se dice que la molécula de isopreno y la unidad de isopreno tienen una "cabeza" (el extremo ramificado) y una "cola" (el grupo etilo no ramificado). El mirceno puede dividirse en dos unidades de isopreno, con la cabeza de una unidad unida a la cola de la otra.



El β-selineno tiene una estructura más complicada, con dos anillos y un total de 15 átomos de carbono. Sin embargo, el β-selineno está compuesto de tres unidades de isopreno. De nuevo, estas tres unidades están unidas cabeza a cola, aunque los enlaces adicionales usados para formar los anillos hacen que el arreglo cabeza a cola sea más difícil de ver.

Muchos terpenos contienen grupos funcionales adicionales, sobre todo grupos carboxilo y grupos hidroxilo. A continuación se muestra un aldehído de terpeno, un alcohol de terpeno, una cetona de terpeno y un ácido de terpeno.



PROBLEMA 25-11

Encierre en un círculo las unidades de isopreno en el geranial, el mentol, el alcanfor y el ácido abiético.

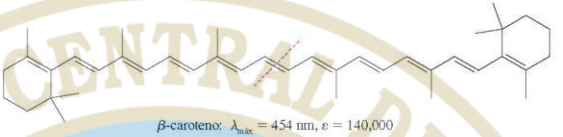
25-8B Clasificación de los terpenos

Los terpenos se clasifican de acuerdo al número de átomos de carbono, en unidades de diez. A un terpeno con 10 átomos de carbono (dos unidades de isopreno) se le llama **monoterpeno**, uno con 20 átomos de carbono (cuatro unidades de isopreno) es un **diterpeno**, y así sucesivamente. A los terpenos con 15 átomos de carbono (tres unidades de isopreno) se les llaman **sesquiterpenos**, que significa que tienen $1\frac{1}{2}$ veces 10 átomos de carbono. El mirceno, el geranial, el mentol y el alcanfor son monoterpenos, el β-selineno es un sesquiterpeno, el ácido abiético es un diterpeno y el escualeno (figura 25-13) es un **triterpeno**.

Nombre de la clase	Carbonos
monoterpenos	10
sesquiterpenos	15
diterpenos	20
triterpenos	30
tetraterpenos	40

Los carotenos, con 40 átomos de carbono, son tetraterpenos. Su sistema extendido de enlaces dobles conjugados mueve la absorción ultravioleta intensa $\pi \rightarrow \pi^*$ hacia la región vi-

sible, lo que los hace de colores brillantes. Los carotenos son responsables de la pigmentación de las zanahorias, los jitomates y el chayote, y ayudan a darle sus colores rojos intensos a las hojas de los árboles en otoño. El β-caroteno es el isómero del caroteno más común. Puede dividirse en dos diterpenos cabeza a cola, unidos cola a cola.

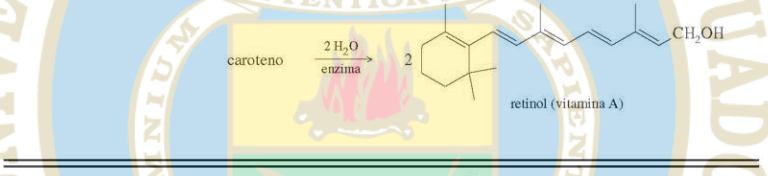


β-caroteno: $\lambda_{máx} = 454$ nm, $\varepsilon = 140{,}000$

PROBLEMA 25-12

Encierre en un círculo las ocho unidades de isopreno en el β-caroteno.

Se cree que los carotenos son los precursores biológicos del retinol, conocido de manera común como vitamina A. Si se divide a la mitad una molécula de β-caroteno en el enlace cola a cola, cada uno de los fragmentos de diterpeno puede convertirse en el retinol.



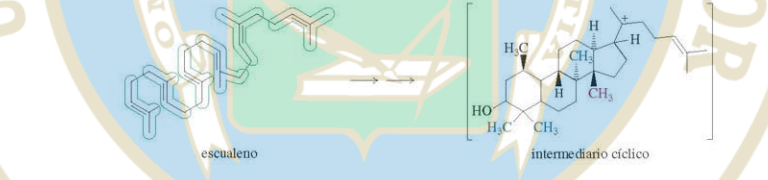


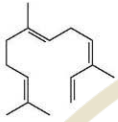


FIGURA 25-13
El colesterol es un triterpenoide que ha perdido tres átomos de carbono (azul) de las seis unidades originales de isopreno del escualeno. Otro átomo de carbono (rojo) ha migrado para formar el grupo metilo axial entre los anillos C y D.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

PROBLEMA 25-13

(a) Encierre en un círculo las unidades de isopreno en los siguientes terpenos.
(b) Clasifique cada uno de los siguientes compuestos como monoterpeno, diterpeno, etcétera.



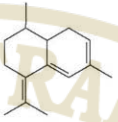
α-farneseno
(del aceite de citronela)



limoneno
(de aceite del limón)



α-pineno
(del aguarrás)



zingibereno
(del aceite de jengibre)

25-8C Terpenoides

Muchos productos naturales se derivan de los terpenos, aun cuando no poseen esqueletos de carbono que sean compuestos de manera exclusiva a partir de unidades de isopreno C_5. A estos compuestos parecidos a los terpenos se les llaman **terpenoides**. Pueden haber sido alterados a través de reordenamientos, la pérdida de átomos de carbono o bien por la introducción de átomos de carbono adicionales. El colesterol es un ejemplo de un terpenoide que ha perdido algunos de los átomos de carbono isoprenoides.

La figura 25-13 muestra que el colesterol es un triterpenoide, formado a partir de seis unidades de isopreno con la pérdida de tres átomos de carbono. Las seis unidades de isopreno están unidas cabeza a cola, con la excepción de un enlace cola a cola. Se cree que el precursor de triterpeno del colesterol es el escualeno. Podemos imaginar una ciclación del escualeno catalizada por un ácido para formar un intermediario que posteriormente se convierte en colesterol con la pérdida de tres átomos de carbono. Los mecanismos posibles se describen en las figuras 14-6 y 14-7 (página 650).

Glosario 25

aceite Triéster de ácido graso del glicerol (un triglicérido) que es líquido a temperatura ambiente. (p. 1201)
aceites esenciales Aceites aromáticos (esencias) que se concentran a partir de materiales de plantas, por lo general por medio de destilación por arrastre con vapor. (p. 1214)
ácido graso Ácido carboxílico de cadena larga. La mayoría de los ácidos grasos en estado natural contienen números pares de átomos de carbono entre 12 y 20. (p. 1201)
agua dura Agua que contiene ácidos o iones (como Ca^{2+}, Mg^{2+} o Fe^{3+}) que reaccionan con los jabones para formar precipitados. (p. 1206)
bicapa lipídica Agregación de fosfoglicéridos con las cabezas hidrofílicas formando las dos superficies de una estructura plana y las colas hidrofóbicas protegidas en el interior. Una bicapa lipídica forma parte de la membrana celular de los animales. (p. 1209)
biodiesel Mezcla de ésteres de metilo o etilo de ácidos grasos que se producen a partir de grasas y aceites (triglicérido) por medio de la transesterificación con metanol o etanol. Esta mezcla puede quemarse en la mayoría de los motores de diesel sin modificaciones. (p. 1204)
cera Un éster de un ácido graso de cadena larga con un alcohol de cadena larga. (p. 1200)
detergente (detergente sintético) Compuesto sintetizado que actúa como un agente emulsionante. Algunas de las clases comunes de detergentes sintéticos son las sales de alquilbencensulfonato, las sales de sulfato de alquilo, las sales de alquilamonio y los detergentes no iónicos que contienen varios grupos hidroxilo o enlaces de éter. (p. 1207)
emulsión Mezcla de dos líquidos inmiscibles, uno disperso a través del otro en gotas pequeñas. (p. 1206)
emulsionar Promover la formación de una emulsión. (p. 1206)
esteroide Compuesto cuya estructura se basa en el sistema de anillo de androstano tetracíclico. (p. 1210)
fosfoglicérido Éster del glicerol en el que los tres grupos hidroxilo están esterificados por dos ácidos grasos y un derivado de ácido fosfórico. (p. 1208)
- **ácidos fosfatídicos:** una variedad de fosfoglicéridos que consisten en glicerol esterificado por dos ácidos grasos y un grupo ácido fosfórico libre.
- **cefalinas (fosfatidil etanolaminas):** una variedad de fosfoglicéridos con la etanolamina esterificada al grupo ácido fosfórico.
- **lecitinas (fosfatidil colinas):** una variedad de fosfoglicéridos con la colina esterificada al grupo ácido fosfórico.

fosfolípido Cualquier lípido que contiene uno o más grupos derivados del ácido fosfórico. (p. 1208)
glicérido Éster de ácido graso del glicerol. (p. 1201)
grasa Triéster de ácido graso del glicerol (un triglicérido) que es sólido a temperatura ambiente. (p. 1201)
grasas saturadas Triésteres de ácido graso del glicerol que contienen pocos o ningún enlace doble carbono-carbono (que contiene principalmente ácidos grasos saturados). La mantequilla, la manteca de cerdo y el sebo contienen grandes cantidades de grasas saturadas. (p. 1203)
grasas trans Triésteres de ácido graso del glicerol que contienen los isómeros trans no naturales de los ácidos grasos. Las grasas trans con frecuencia se forman como subproductos en la hidrogenación parcial de los aceites vegetales para producir margarina y materias grasas vegetales. (p. 1204)
hidrofílico Atraído por el agua; polar. (p. 1205)
hidrofóbico Repelido por el agua; por lo general no polar y lipofílico (soluble en aceites y en disolventes no polares). (p. 1205)
isopreno Nombre común del 2-metil1buta-1,3-dieno, el bloque estructural para la construcción de los terpenos. (p. 1214)
jabón Sales de sodio o potasio de ácidos grasos. (p. 1205)
lípidos Sustancias que pueden extraerse de las células y los tejidos por medio de disolventes orgánicos no polares. (p. 1200)
- **lípidos complejos:** lípidos que se hidrolizan con facilidad en constituyentes más sencillos, por lo general por medio de la saponificación de un éster.
- **lípidos sencillos:** lípidos que no se hidrolizan con facilidad a constituyentes más sencillos.

micela Aglomerado de moléculas de un jabón, fosfolípido u otro agente emulsionante suspendido en un disolvente, por lo general agua. Las cabezas hidrofílicas de las moléculas están en contacto con el disolvente y las colas hidrofóbicas están confinadas dentro del aglomerado. La micela puede o no contener una gota pequeña de aceite. (p. 1205)
poliinsaturado Que contiene múltiples enlaces dobles carbono-carbono. Por lo general se aplica a aceites de pescados y aceites vegetales que contienen, en promedio, varios enlaces dobles por molécula de triglicérido. (p. 1203)
prostaglandinas Clase de reguladores bioquímicos que contienen un ácido carboxílico de 20 carbonos que contiene un anillo de ciclopentano y varios otros grupos funcionales. (p. 1213)
saponificación Hidrólisis de un éster promovida por una base. Originalmente se usó para describir la hidrólisis de grasas para preparar jabón. (p. 1205)
terpenoides Familia de compuestos que incluyen terpenos y compuestos de origen terpénico cuyos esqueletos de carbono han sido alterados o reordenados. (p. 1217)
terpenos Familia diversa de compuestos con esqueletos de carbono compuestos por dos o más unidades de isopreno con 5 carbonos. Los monoterpenos contienen 10 átomos de carbono, los sesquiterpenos contienen 15, los diterpenos contienen 20 y los triterpenos contienen 30. (p. 1214)
triglicérido (triacilglicerol) Triéster de ácido graso del glicerol. Los triglicéridos que son sólidos a temperatura ambiente son las grasas, y aquellos que son líquidos son los aceites. (p. 1201)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 25

1. Clasificar a los lípidos en las clasificaciones generales (como lípidos sencillos, lípidos complejos, fosfolípidos, etcétera) y en las clasificaciones más específicas (como ceras, triglicéridos, cefalinas, lecitinas, esteroides, prostaglandinas, terpenos, etcétera).
2. Predecir las propiedades físicas de las grasas y los aceites a partir de sus estructuras.
3. Identificar las unidades de isopreno en los terpenos y clasificar a los terpenos de acuerdo al número de átomos de carbono.
4. Predecir los productos de las reacciones de los lípidos con reactivos orgánicos estándar. En particular, considerar las reacciones del éster y los grupos olefínicos de los glicéridos y los grupos carboxilo de los ácidos grasos.
5. Explicar cómo funcionan los jabones y los detergentes, con especial atención en sus similitudes y diferencias.

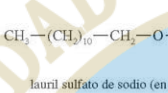
Problemas de estudio

25-14 Defina cada término y dé un ejemplo.

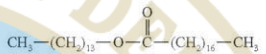
(a) lípido **(b)** grasa **(c)** aceite **(d)** ácido graso
(e) cera **(f)** jabón **(g)** detergente **(h)** agua dura
(i) micela **(j)** emulsión **(k)** bicapa lipídica **(l)** lecitina
(m) cefalina **(n)** fosfolípido **(o)** triglicérido **(p)** lípido sencillo
(q) lípido complejo **(r)** prostaglandina **(s)** esteroide **(t)** terpeno
(u) grasas trans **(v)** poliinsaturado **(w)** biodiesel **(x)** grasa saturada

25-15 Dé la clasificación general de cada compuesto.

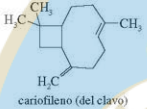
(a) tripalmitato de glicerilo

(b) 

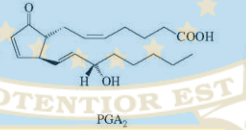
lauril sulfato de sodio (en el champú)

(c) 

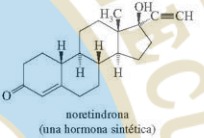
octadecanoato de tetradecilo

(d) 

cariofileno (del clavo)

(e) 

PGA_2

(f) 

noretindrona (una hormona sintética)

25-16 Prediga los productos obtenidos a partir de la reacción de la trioleína con los siguientes reactivos.

(a) NaOH en agua **(b)** H_2 y un catalizador de níquel **(c)** Br_2 en CCl_4
(d) ozono, después sulfuro dimetílico **(e)** $KMnO_4$ tibio en agua **(f)** $CH_2I_2/Zn(Cu)$

25-17 Muestre cómo convertiría el ácido oleico a los siguientes derivados de ácidos grasos.

(a) octadecan-1-ol **(b)** ácido esteárico **(c)** estearato de octadecilo
(d) nonanal **(e)** ácido nonanodioico **(f)** ácido 2,9,10-tribromoesteárico

25-18 Los fosfolípidos experimentan la saponificación de manera muy parecida a los triglicéridos. Dibuje la estructura de un fosfolípido que cumpla con los siguientes criterios. Después dibuje los productos que resultarían de su saponificación.

(a) una cefalina que contenga ácido esteárico y ácido oleico **(b)** una lecitina que contenga ácido palmítico

25-19 Algunos de los primeros detergentes sintéticos eran los alquilsulfatos de sodio, $CH_3(CH_2)_xCH_2{-}OSO_3^-Na^+$. Muestre cómo prepararía octadecilsulfato de sodio usando triestearina como su materia prima orgánica.

25-20 ¿Cuáles de las siguientes reacciones químicas podrían usarse para distinguir entre un aceite vegetal poliinsaturado y un aceite de petróleo que contiene una mezcla de hidrocarburos saturados e insaturados? Explique su razonamiento.

(a) adición de bromo en CCl_4 **(b)** hidrogenación **(c)** saponificación **(d)** ozonólisis

25-21 ¿Cómo usaría pruebas químicas sencillas para distinguir entre los siguientes pares de compuestos?

(a) estearato de sodio y *p*-dodecilbencensulfonato **(b)** cera de abeja y "cera de parafina"
(c) trimiristina y ácido mirístico **(d)** trimiristina y trioleína

25-22 Un triglicérido puede ser ópticamente activo si contiene dos o más ácidos grasos distintos.

(a) Dibuje la estructura de un triglicérido ópticamente activo que contenga un equivalente de ácido mirístico y dos equivalentes de ácido oleico.
(b) Dibuje la estructura de un triglicérido ópticamente inactivo con la misma composición de ácidos grasos.

25-23 Dibuje la estructura de un triglicérido ópticamente activo que contenga un equivalente de ácido esteárico y dos equivalentes de ácido oleico. Dibuje los productos esperados cuando este triglicérido reacciona con los siguientes reactivos. En cada caso, prediga si los productos serán ópticamente activos.

(a) H_2 y un catalizador de níquel **(b)** Br_2 en CCl_4 **(c)** NaOH acuoso caliente **(d)** ozono seguido por $(CH_3)_2S$

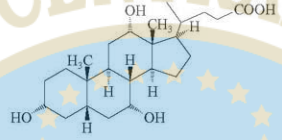
25-24 La estructura del limoneno aparece en el problema 25-13. Prediga los productos formados cuando el limoneno reacciona con los siguientes reactivos.

(a) HBr en exceso **(b)** HBr en exceso, peróxidos **(c)** Br_2 en exceso en CCl_4
(d) ozono, seguido por sulfuro de dimetilo **(e)** $KMnO_4$ concentrado y tibio **(f)** $BH_3{\cdot}THF$, seguido por H_2O_2 básico

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST

*25-25 La *Olestra*® es un sustituto de grasas que se basa en una grasa que estuvo disponible en botanas como las papas fritas en 1998. Los sustitutos de grasas anteriores eran mezclas que se basaban en carbohidratos o proteínas que no daban una buena sensación en la boca y no eran adecuados para freírse. Con la Olestra®, la molécula de glicerol de una grasa se reemplaza por sacarosa (p. 1132). En la Olestra®, la molécula de sacarosa tiene seis, siete u (más por lo general) ocho ácidos grasos esterificados a sus grupos hidroxilo. Los ácidos grasos provienen de la hidrólisis de aceites vegetales como los de soya, maíz, palma, coco y semilla de algodón. Esta molécula parecida a una grasa voluminosa no natural no pasa a través de las paredes intestinales y las enzimas digestivas no pueden acercarse a los centros de sacarosa para unirse a sus sitios activos. La Olestra® pasa a través del sistema digestivo sin cambiar y no provee calorías. Dibuje una molécula de Olestra® común, usando cualquier ácido graso que se encuentre en los aceites vegetales.

25-26 El ácido cólico, un constituyente principal de la bilis, tiene la estructura mostrada.

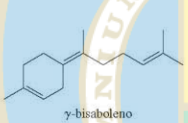


(a) Dibuje la estructura del ácido cólico que muestre los anillos en sus conformaciones de silla, y marque cada grupo metilo y cada grupo hidroxilo como axial o ecuatorial. (Hacer un modelo de la molécula puede ser útil).

(b) El ácido cólico es secretado en la bilis como una amida unida al grupo amino de la glicina. Esta combinación ácido cólico-aminoácido actúa como un agente emulsionante que dispersa los lípidos en los intestinos para facilitar la digestión. Dibuje la estructura de la combinación ácido cólico-glicina y explique por qué es un buen agente emulsionante.

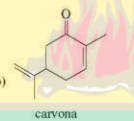
25-27 Con cuidado encierre en un círculo las unidades de isopreno en los siguientes terpenos y clasifique cada compuesto como monoterpeno, sesquiterpeno o diterpeno.

(a)



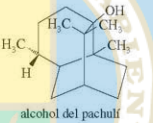
γ-bisaboleno

(b)



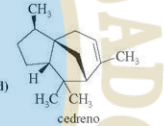
carvona

(c)



alcohol del pachulí

(d)



cedreno

25-28 Cuando se saponifica y acidifica un extracto de semilla de perejil, uno de los ácidos grasos aislados es el *ácido petroselénico*, fórmula $C_{18}H_{34}O_2$. La hidrogenación del ácido petroselénico forma ácido esteárico puro. Cuando el ácido petroselénico se trata con permanganato de potasio tibio y después con ácido, los únicos productos orgánicos son el ácido dodecanoico y el ácido adípico. El espectro de RMN muestra señales de protones vinílicos desdobladas con constantes de acoplamiento de 7 Hz y 10 Hz. Proponga una estructura para el ácido petroselénico y muestre cómo ésta es consistente con estas observaciones.

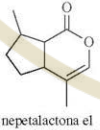
25-29 Los efectos a largo plazo en la salud por ingerir aceites vegetales parcialmente hidrogenados preocupan a algunos nutricionistas debido a que se producen muchos ácidos grasos no naturales. Considere la hidrogenación parcial del ácido linolénico por medio de la adición de uno o dos equivalentes de hidrógeno. Muestre cómo esta hidrogenación parcial puede producir al menos tres ácidos grasos diferentes que no hemos visto antes.

25-30 Se muestran dos lactonas en estado natural. Para cada compuesto, determine

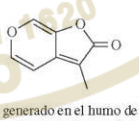
(a) si el compuesto es un terpeno. Si lo es, encierre en un círculo las unidades de isopreno.

(b) si el compuesto es aromático y explique su razonamiento.

(c) Muestre el producto que resulta de la saponificación con NaOH acuoso.



nepetalactona el componente principal en la nébeda



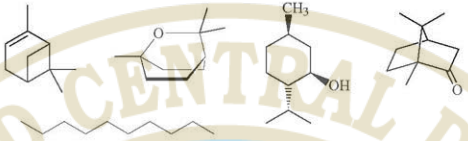
Un compuesto generado en el humo de las plantas que se queman. Promueve la germinación de las semillas en plantas que requieren del fuego para reproducirse.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

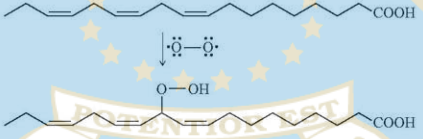
25-31 Los siguientes cinco compuestos se encuentran en el Vick Vapo-Rub®.

(a) ¿Cuáles son terpenos? Encierre en un círculo las unidades de isopreno de los terpenos.

(b) ¿Espera que el Vick Vapo-Rub sea ópticamente activo? Explique.



25-32 Los aceites que contienen ácidos altamente insaturados como el ácido linolénico experimentan oxidación en presencia del aire. Esta reacción, llamada rancidez oxidativa, se acelera por el calor, lo que explica por qué se prefieren grasas saturadas cuando se fríe con grasas en grandes cantidades.

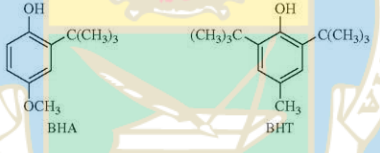


(a) El oxígeno molecular es un birradical. ¿Qué tipo de mecanismo sugiere un birradical para esta reacción?

(b) ¿Por qué la posición mostrada (C-11) es un sitio probable para el ataque?

(c) Proponga un mecanismo convincente para esta reacción.

(d) El BHA y el BHT son antioxidantes adicionados a los alimentos para interrumpir el mecanismo de oxidación. Sugiera cómo podrían funcionar estas moléculas como antioxidantes.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO



CAPÍTULO 26

POLÍMEROS SINTÉTICOS

26-1 Introducción

La gente siempre ha usado polímeros. Las herramientas y los refugios prehistóricos estaban hechos de madera y paja cuya resistencia y resilencia provenían de la celulosa, un biopolímero de la glucosa. La ropa hecha de cuero y pelo de animal es fuerte y flexible debido a las proteínas, las cuales son biopolímeros de los aminoácidos. Después de que las personas aprendieron a usar el fuego, fabricaron alfarería y vidrio, usando polímeros inorgánicos de estado natural.

Un **polímero** es una molécula grande compuesta de muchas unidades de repetición más pequeñas (**monómeros**) unidas entre sí. En la actualidad cuando hablamos de polímeros, por lo general nos referimos a los *polímeros orgánicos sintéticos* en vez de a biopolímeros orgánicos naturales como el ADN, la celulosa y una proteína, o polímeros inorgánicos como el vidrio y el concreto. El primer polímero sintético orgánico se preparó en 1838, cuando se polimerizó por accidente el cloruro de vinilo. El poliestireno se descubrió en 1839, poco después que se sintetizó y purificó el estireno. El descubrimiento del poliestireno fue inevitable, dado que el estireno se polimeriza de manera espontánea a menos que se adicione un estabilizador.

También, en 1839, Charles Goodyear (famoso por los neumáticos y dirigibles) descubrió cómo convertir la savia polimérica pegajosa del árbol de caucho a un material resistente y elástico calentándolo con azufre. El *caucho vulcanizado* revolucionó rápidamente la fabricación de botas, neumáticos y ropa impermeable. Ésta fue la primera vez que alguien había enlazado de manera cruzada y artificial un biopolímero natural para darle más resistencia y estabilidad.

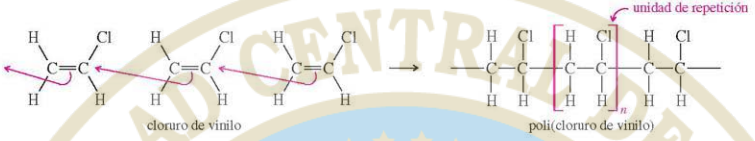
En menos de 150 años, nos hemos rodeado de manera literal por polímeros sintéticos. Vestimos ropa de nailon y poliéster, caminamos sobre alfombras de polipropileno, manejamos automóviles con guardafangos de plástico ABS y neumáticos de caucho sintético, y usamos corazones artificiales y otros órganos hechos de polímeros de silicona. Nuestras plumas y computadoras, nuestros juguetes y televisores están hechos en gran medida de plásticos.

Los artículos que no están hechos de polímeros sintéticos con frecuencia se mantienen entre sí o están cubiertos con polímeros. Un librero puede estar hecho de madera, pero la madera está unida por medio de un polímero de fenolformaldehído y pintado con un polímero de látex. Cada año, se producen a nivel mundial alrededor de *300 mil millones* de libras de polímeros orgánicos sintéticos, la mayoría para su uso en productos de consumo. Se emplean grandes números de sustancias químicas orgánicas para desarrollar y producir estos polímeros.

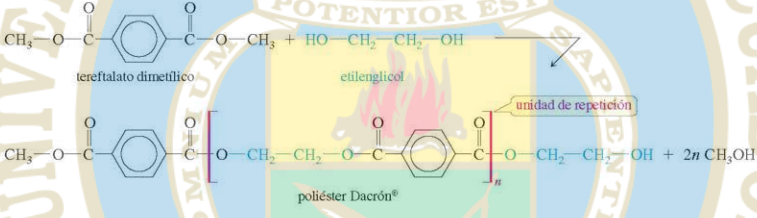
En este capítulo explicaremos algunos de los principios fundamentales de la química de los polímeros. Comenzaremos con un estudio de los distintos tipos de polímeros, después consideraremos las reacciones empleadas para inducir la **polimerización**. Por último, se explican algunas de las características estructurales que determinan las propiedades físicas de un polímero.

Clases de polímeros sintéticos Las dos clases principales de los polímeros sintéticos son los polímeros de adición y los polímeros de condensación. Los **polímeros de adición** resultan de la adición rápida de una molécula a la vez a una cadena de polímero en crecimiento, por lo regular con un intermediario reactivo (catión, radical o anión) en el extremo en crecimiento de

la cadena. A los polímeros de adición en ocasiones se les llaman **polímeros de crecimiento de cadena** debido a que por lo general el crecimiento ocurre en el extremo de una cadena. Los monómeros por lo general son alquenos y la polimerización involucra adiciones sucesivas a través de los enlaces dobles. El poli(cloruro de vinilo), de gran uso como piel sintética es un polímero de adición.



Los **polímeros de condensación** resultan de la condensación (formación de enlaces con la pérdida de una molécula pequeña) entre los monómeros. Las condensaciones más comunes involucran la formación de amidas y ésteres. En una polimerización por condensación, pueden condensarse dos moléculas cualesquiera; no necesitan estar en el extremo de una cadena. A los polímeros de condensación en ocasiones se les llaman **polímeros de crecimiento por pasos** debido a que cualquier par de moléculas de monómero puede reaccionar para formar un paso en la condensación. El poliéster Dacrón es un polímero de condensación.



26-2 Polímeros de adición

Muchos alquenos experimentan la polimerización por crecimiento de cadena cuando se tratan con pequeñas cantidades de los iniciadores adecuados. La tabla 26-1 muestra algunos de los polímeros de adición más comunes, todos preparados a partir de alquenos sustituidos. El mecanismo de crecimiento de cadena involucra la adición del extremo reactivo de la cadena en crecimiento a través del enlace doble del monómero. Dependiendo del monómero y el iniciador usados, los intermediarios reactivos pueden ser radicales libres, carbocationes o carbaniones. Aunque estos tres tipos de polimerizaciones por crecimiento de cadena son similares, los consideramos de manera individual.

26-2A Polimerización por radicales libres

La **polimerización por radicales libres** resulta cuando se calienta un alqueno adecuado con un iniciador de radicales. Por ejemplo, el estireno se polimeriza a poliestireno cuando se calienta a 100 °C en presencia de peróxido de benzoilo. Esta polimerización por crecimiento de cadena es una reacción en cadena de los radicales libres. El peróxido de benzoilo se rompe cuando se calienta para formar dos radicales carboxilo, los cuales se descarboxilan rápidamente para formar radicales fenilo.

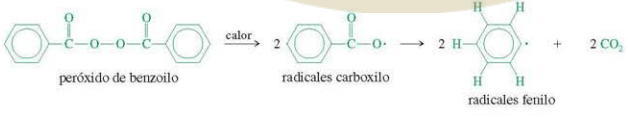
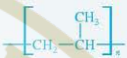
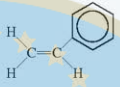
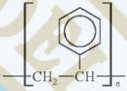
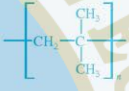
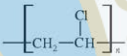
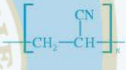
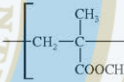
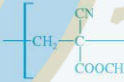
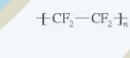


TABLA 26-1

Algunos de los polímeros de adición más importantes

Polímero	Usos del polímero	Fórmula del monómero	Unidad de repetición del polímero
polietileno	botellas, bolsas, películas		
polipropileno	plásticos, fibras sintéticas de olefinas		
poliestireno	plásticos, espuma aislante		
poli(isobutileno)	cauchos especializados		
poli(cloruro de vinilo)	plásticos vinilo, películas, tuberías de agua		
poli(acrilonitrilo)	fibras de Orlon®, Acrilan®		
poli(α-metacrilato de metilo)	fibras de acrílico, Plexiglas®, pinturas de Lucita®		
poli(α-cianoacrilato de metilo)	"súper" pegamentos		
poli(tetrafluoroetileno)	Recubrimientos de Teflón®, plásticos PTFE		

Se adiciona un radical fenilo al estireno para formar un radical bencílico estabilizado por resonancia. Esta reacción comienza el crecimiento de la cadena de polímero. Cada paso de propagación adiciona otra molécula de estireno a la cadena en crecimiento. Esta adición se lleva a cabo con una orientación en la que se forma otro radical bencílico estabilizado por resonancia.

El crecimiento de la cadena puede continuarse con la adición de varios cientos o varios miles de unidades de estireno. La longitud de una cadena de polímero depende del número de adiciones de monómeros que ocurre antes de que un paso de terminación detenga el proceso. Los polímeros resistentes con masas moleculares altas resultan de las condiciones que favorecen el crecimiento rápido de la cadena y minimizan los pasos de terminación. Con el tiempo, la reacción en cadena se detiene por el acoplamiento de dos cadenas o por la reacción con una impureza (como el oxígeno), o simplemente porque se acaba el monómero.

MECANISMO 26-1 Polimerización por radicales libres

Paso de iniciación: el iniciador forma un radical que reacciona con el monómero para comenzar la cadena.



peróxido de benzoilo — radical fenilo — estireno — radical bencílico

Paso de propagación: se adiciona a la cadena otra molécula de monómero.



cadena en crecimiento — estireno — cadena alargada — poliestireno

n = alrededor de 100 a 10,000

PROBLEMA 26-1

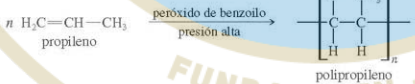
Muestre el intermediario que resultaría si se adicionara la cadena en crecimiento al otro extremo del enlace doble del estireno. Explique por qué el polímero final tiene grupos fenilos sustituidos en cualquier otro átomo de carbono en vez de distribuidos de manera aleatoria.

El etileno y el propileno también se polimerizan por medio de la polimerización por crecimiento de cadena por radicales libres. Con el etileno, los radicales libres intermediarios son menos estables, por lo que se requieren condiciones de reacción más fuertes. El etileno se polimeriza por lo regular por medio de radicales libres iniciadores a presiones de 3000 atm y a temperaturas de 200 °C, aproximadamente. El producto, llamado *polietileno de baja densidad*, es el material que se usa por lo general en las bolsas de polietileno.

En presencia de nutrientes limitados, puede inducirse a que las bacterias formen polihidroxibutiratos y valeratos, los cuales se procesan en un copolímero conocido como Biopol™. El Biopol™ tiene propiedades similares a las del polipropileno, pero es biodegradable y se obtiene de fuentes distintas al petróleo.

PROBLEMA 26-2

Proponga un mecanismo para la reacción de las primeras tres unidades de propileno en la polimerización del propileno en presencia de peróxido de benzoilo.



propileno — polipropileno

Ramificación de la cadena por la abstracción de hidrógeno El polietileno de baja densidad es blando y endeble debido a que tiene una estructura amorfa altamente ramificada. (El polietileno de alta densidad, explicado en la sección 26-4, es mucho más resistente debido a la estructura ordenada de las cadenas de polímero lineales no ramificadas.) La ramificación de la cadena en el polietileno de baja densidad resulta de la abstracción de un átomo de hidrógeno a la mitad de una cadena por medio del radical libre en el extremo de una cadena. Una nueva cadena crece del punto del radical libre a la mitad de la cadena. La figura 26-1 muestra la abstracción de un hidrógeno de una cadena de polietileno y el primer paso en el crecimiento de una cadena ramificada en ese punto.

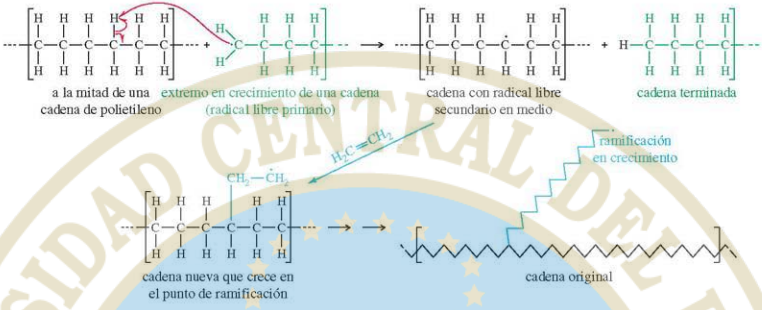


FIGURA 26-1
Ramificación de la cadena en la polimerización por radicales. La ramificación de la cadena ocurre cuando el extremo en crecimiento de una cadena abstrae un átomo de hidrógeno a la mitad de una cadena. Crece una nueva ramificación de la cadena en ese punto.

PROBLEMA 26-3

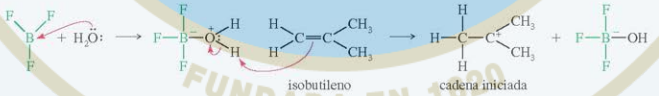
Dé un mecanismo, usando la figura 26-1 como guía, que muestre la ramificación de la cadena durante la polimerización por radicales libres del estireno. Hay dos tipos de hidrógenos alifáticos en la cadena de poliestireno. ¿Qué hidrógeno es más probable que se abstraiga?

26-2B Polimerización catiónica

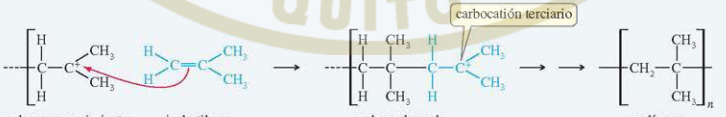
La **polimerización catiónica** ocurre por medio de un mecanismo similar al proceso por radicales libres, excepto que involucra carbocationes intermediarios. Se emplean catalizadores ácidos fuertes para iniciar la polimerización catiónica. El BF_3 es un catalizador muy efectivo que requiere una traza de agua o metanol como co-catalizador. Aun cuando se sequen con cuidado los reactivos, existe suficiente agua para el primer paso de iniciación del mecanismo que aparece en el mecanismo 26-2.

MECANISMO 26-2 Polimerización catiónica

Paso de iniciación: el catalizador ácido protona el monómero, iniciando la cadena.



Paso de propagación: se adiciona al extremo catiónico de la cadena otra molécula de monómero.



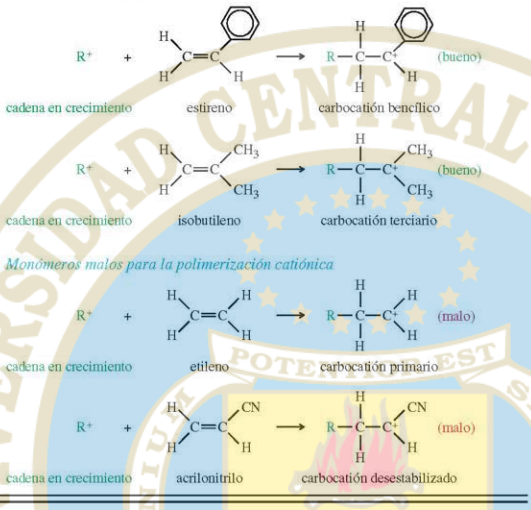


FIGURA 26-2
La polimerización catiónica requiere carbocationes intermediarios relativamente estables.

Una diferencia principal entre la polimerización catiónica y por radicales libres es que el proceso catiónico necesita un monómero que forme un carbocatión relativamente estable cuando reacciona con el extremo catiónico de la cadena en crecimiento. Algunos monómeros forman intermediarios más estables que otros. Por ejemplo, el estireno y el isobutileno experimentan la polimerización catiónica con facilidad, mientras que el etileno y el acrilonitrilo no se polimerizan bien en estas condiciones. La figura 26-2 compara los intermediarios involucrados en estas polimerizaciones catiónicas.

PROBLEMA 26-4

El mecanismo dado para la polimerización catiónica del isobutileno (mecanismo 26-2) muestra que todas las moléculas de monómero se adicionan con la misma orientación, formando un polímero con grupos metilo en átomos de carbono alternados de la cadena. Explique por qué las moléculas de isobutileno no se adicionan con la orientación opuesta.

PROBLEMA 26-5

Sugiera cuál de los siguientes monómeros podría polimerizarse bien al tratarlo con BF_3.
(a) cloruro de vinilo **(b)** acetato de vinilo **(c)** α-cianoacrilato de metilo

PROBLEMA 26-6

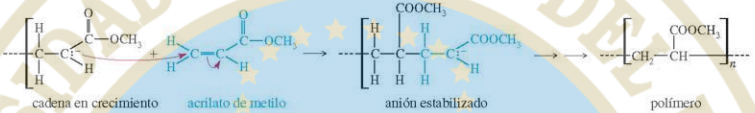
La ramificación de la cadena ocurre en la polimerización catiónica al igual que lo hace en la polimerización por radicales libres. Proponga un mecanismo que muestre cómo ocurre la ramificación en la polimerización catiónica del estireno. Sugiera por qué el isobutileno podrá ser un mejor monómero para la polimerización catiónica que el estireno.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

26-2C Polimerización aniónica

La **polimerización aniónica** se lleva a cabo a través de carbaniones intermediarios. La polimerización aniónica efectiva requiere un monómero que forme un carbanión estabilizado cuando reacciona con el extremo aniónico de la cadena en crecimiento. Un buen monómero para la polimerización aniónica debe contener al menos un grupo atractor de densidad electrónica fuerte como un grupo carbonilo, un grupo ciano o un grupo nitro. La siguiente reacción muestra el paso de crecimiento de la cadena en la polimerización del acrilato de metilo. Observe que el paso de crecimiento de la cadena de una polimerización aniónica es simplemente una adición conjugada a un aceptor de Michael (sección 22-18).

Paso de crecimiento de la cadena en la polimerización aniónica



PROBLEMA 26-7

Dibuje las formas de resonancia importantes del anión estabilizado formado en la polimerización aniónica del acrilato de metilo.

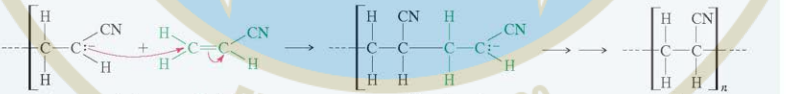
La polimerización aniónica por lo general es iniciada por un reactivo parecido a un carbanión fuerte como un organolitio o un reactivo de Grignard. La adición conjugada del iniciador a una molécula de monómero inicia el crecimiento de la cadena. En las condiciones de polimerización, no hay un buena fuente de protones disponible y muchas unidades de monómero reaccionan antes de que el carbanión se protone. El mecanismo 26-3 muestra una polimerización aniónica inicializada por butillitio del acrilonitrilo para formar Orlón®.

MECANISMO 26-3 Polimerización aniónica

Paso de iniciación: se adiciona al monómero el iniciador para formar un anión.

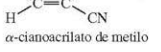


Paso de propagación: se adiciona a la cadena otra molécula de monómero.



PROBLEMA 26-8

El α-cianoacrilato de metilo ("Súper" pegamento) se polimeriza con facilidad, incluso por medio de bases débiles. Dibuje un mecanismo para su polimerización catalizada por una base y explique por qué esta polimerización se efectúa con tanta rapidez y facilidad.



α-cianoacrilato de metilo

PROBLEMA 26-9

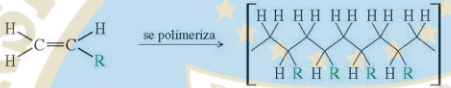
La ramificación de la cadena no es tan común con la polimerización aniónica como lo es con la polimerización por radicales libres y con la polimerización catiónica.

(a) Proponga un mecanismo para la ramificación de la cadena en la polimerización del acrilonitrilo.

(b) Compare las estabilidades relativas de los intermediarios en este mecanismo con los que derivó para la ramificación de la cadena en la polimerización catiónica del estireno (problema 26-6). Explique por qué la ramificación de la cadena es menos común en la polimerización aniónica.

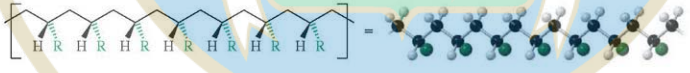
26-3 Estereoquímica de los polímeros

La polimerización por crecimiento de cadena de los alquenos por lo general forma un arreglo de enlace cabeza a cola, con algún o algunos sustituyentes apareciendo en carbonos alternados de la cadena de polímero. Este arreglo de enlace se muestra aquí para un polialqueno genérico. Aunque el esqueleto del polímero se une por medio de enlaces sencillos (y puede experimentar cambios conformacionales) se muestra en la conformación anti más estable.



La estereoquímica de los grupos laterales (R) en el polímero tiene un efecto importante sobre las propiedades del polímero. El polímero tiene muchos centros de quiralidad, lo que eleva la posibilidad de millones de estereoisómeros. Los polímeros se agrupan en tres clases, de acuerdo con su estereoquímica predominante. Si los grupos laterales están en el mismo lado del esqueleto del polímero, al polímero se le llama **isotáctico** (del griego *iso*, que significa "mismo" y *tactic*, que significa "orden"). Si los grupos laterales se alternan de un lado al otro, al polímero se le llama **sindiotáctico** (del griego que significa "orden alternado"). Si los grupos laterales ocurren de manera aleatoria en cualquier lado del esqueleto del polímero, al polímero se le llama **atáctico** (del griego que significa "sin orden"). En la mayoría de los casos, los polímeros isotácticos y sindiotácticos tienen resistencia, claridad y propiedades térmicas mejoradas sobre la forma atáctica del polímero. La figura 26-3 muestra estos tres tipos de polímeros.

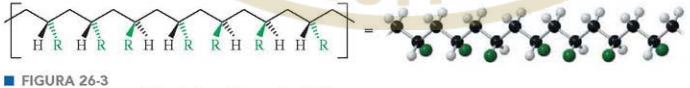
Un polímero isotáctico (grupos laterales en el mismo lado del esqueleto)



Un polímero sindiotáctico (grupos laterales en lados alternados del esqueleto)



Un polímero atáctico (grupos laterales en lados aleatorios del esqueleto)



■ **FIGURA 26-3**
Los tres tipos estereoquímicos de los polímeros de adición.

PROBLEMA 26-10

Dibuje las estructuras del poliestireno isotáctico poli(acrilonitrilo) y sindiotáctico.

26-4 Control estereoquímico de la polimerización; catalizadores de Ziegler-Natta

Para cualquier polímero particular, las tres formas estereoquímicas tienen propiedades distintas. En la mayoría de los casos, los polímeros isotácticos y sindiotácticos estereorregulares son más resistentes y rígidos debido a su mayor cristalinidad (un arreglo de empaquetamiento regular). Las condiciones usadas para la polimerización con frecuencia controlan la estereoquímica del polímero. Las polimerizaciones aniónica son las más estereoselectivas; por lo general forman polímeros isotácticos o sindiotácticos, dependiendo de la naturaleza del grupo lateral. Las polimerizaciones catiónicas con frecuencia son estereoselectivas, dependiendo de los catalizadores y las condiciones usadas. La polimerización por radicales libres es casi aleatoria, resultando en polímeros atácticos ramificados.

En 1953, Karl Ziegler y Giulio Natta descubrieron que los iniciadores de aluminio-titanio catalizan la polimerización de alquenos, con dos ventajas importantes sobre los demás catalizadores:

1. La polimerización es muy estereoselectiva. Puede producirse la forma isotáctica o la forma sindiotáctica, por medio de la selección del catalizador de Ziegler-Natta apropiado.
2. Debido a que los intermediarios son estabilizados por el catalizador, ocurre muy poca abstracción de hidrógeno. Los polímeros resultantes son casi lineales sin ramificaciones.

Un **catalizador de Ziegler-Natta** es un complejo organometálico que con frecuencia contiene titanio y aluminio. Un catalizador común se forma adicionado una disolución de $TiCl_4$ (cloruro de titanio (IV)) a una disolución de $(CH_3CH_2)_3Al$ (trietil aluminio). Esta mezcla se "añeja" calentándola por alrededor de una hora. La estructura precisa del catalizador activo se desconoce, pero el átomo de titanio parece formar un complejo con la cadena del polímero en crecimiento y una molécula del monómero. El monómero se une al extremo de la cadena (el cual permanece formando un complejo con el catalizador), dejando al átomo de titanio con un sitio libre para la formación del complejo de la siguiente molécula de monómero.

Con un catalizador de Ziegler-Natta, puede producirse un *polietileno de alta densidad* (o polietileno *lineal*) casi sin ramificaciones y con mucho más resistencia que el polietileno común de baja densidad. Se producen muchos otros polímeros con propiedades mejoradas usando los catalizadores de Ziegler-Natta. En 1963, Ziegler y Natta recibieron el premio Nobel por su trabajo, el cual ha revolucionado la industria de los polímeros en sólo diez años.

26-5 Cauchos naturales y sintéticos

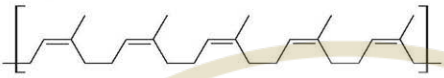
El caucho natural se aísla a partir de un fluido blando, llamado **látex**, que emana de los cortes en la corteza del *Hevea brasiliensis*, el árbol de caucho sudamericano. Muchas otras plantas también segregan este polímero. El nombre **caucho** lo usó por primera vez Joseph Priestly, quién empleó el material crudo para "borrar" errores en su escritura con lápiz. El caucho natural es blando y pegajoso. Un empresario escocés llamado Charles Macintosh descubrió que el caucho formaba un buen recubrimiento a prueba de agua para impermeables. Sin embargo, el caucho natural no es resistente o elástico por lo que sus usos son limitados a ropa a prueba de agua y otros materiales resistentes.

Estructura del caucho natural Como muchos otros productos de plantas, el caucho natural es un terpeno compuesto por unidades de isopreno (sección 25-8). Si imaginamos la alineación de muchas moléculas de isopreno en la conformación *s*-cis, y se mueven pares de electrones como se muestra en la siguiente figura, produciríamos una estructura similar a la del caucho natural. Este polímero resulta de la adición 1,4 a cada molécula de isopreno, con todos los enlaces dobles en configuración cis. Otro nombre para el caucho natural es *cis*-1,4-poliisopreno.

Polimerización propuesta de unidades de isopreno



Caucho natural



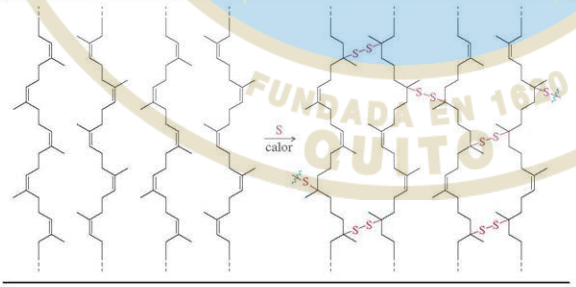
Los enlaces dobles *cis* en el caucho natural lo fuerzan a adoptar una conformación torcida que puede estirarse y seguir regresando a su estructura torcida más corta cuando se libera la tensión aplicada. Desafortunadamente, cuando se estira una masa de caucho natural, las cadenas se deslizan entre sí y el material se divide. Éste es el porqué no es adecuado el caucho natural para usos que requieren resistencia y durabilidad.

Vulcanización: Enlazamiento cruzado del caucho En 1839, Charles Goodyear dejó caer de manera accidental una mezcla de caucho natural y azufre en un estufa caliente. Se sorprendió al descubrir que el caucho se había vuelto resistente y elástico. Este descubrimiento condujo al proceso que Goodyear llamo **vulcanización**, en honor al dios romano del fuego y el volcán (Vulcano). El caucho vulcanizado tiene una dureza y una elasticidad mucho mayores que el caucho natural. Soporta temperaturas relativamente altas sin ablandarse y permanece elástico y flexible cuando se enfría.

La vulcanización también permite la fundición de formas complicadas como los neumáticos de caucho. El caucho natural es como una masilla y se mezcla fácilmente con azufre, y se forma alrededor del cordón del neumático y se coloca en un molde. El molde se cierra y se calienta, y la masa viscosa de la cuerda y el caucho se vulcanizan en una carcasa de neumático resistente y elástica.

A un nivel molecular, la vulcanización ocasiona el enlazamiento cruzado de las cadenas de *cis*-1,4-poliisopreno a través de enlaces disulfuro (—S—S—), de manera similar a los puentes en la cistina que enlazan los péptidos (sección 24-8C). En el caucho vulcanizado, las cadenas de polímero se enlazan entre sí, por lo que ya no pueden deslizarse entre ellas. Cuando se tensiona el material, las cadenas se estiran pero el enlazamiento cruzado evita que se rompan. Cuando se libera la tensión, las cadenas regresan a sus conformaciones torcidas acortadas a medida que el caucho se vuelve a encajar. La figura 26-4 muestra la estructura del caucho antes y después de la vulcanización.

El caucho puede prepararse con una gran variedad de propiedades físicas controlando la cantidad de azufre usado en la vulcanización. El caucho bajo en azufre, preparado con alrededor de 1 a 3 por ciento de azufre, es blando y elástico. Es bueno para ligas y cámaras de aire. El caucho medio en azufre (alrededor de 3 a 10 por ciento de azufre) es un poco más duro, pero sigue siendo flexible, produciendo buenos neumáticos. Al caucho alto en azufre (20 a 30 por ciento de azufre) se le llama *caucho duro* y alguna vez se usó como un plástico sintético duro.



■ **FIGURA 26-4**
El caucho vulcanizado tiene enlaces cruzados de disulfuro entre las cadenas de poliisopreno. El enlazamiento cruzado forma un material más resistente y elástico que no se divide cuando se estira.



Látex blanco que gotea de los cortes en la corteza de un árbol de caucho en una plantación en Malasia.

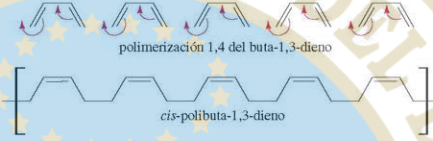


Wallace Carothers, inventor del nailon, estira una pieza de caucho sintético en su laboratorio en la compañía DuPont.

PROBLEMA 26-11

(a) Dibuje la estructura de la gutapercha, un caucho natural con todos sus enlaces dobles en la configuración *trans*.
(b) Sugiera por qué la gutapercha no es muy elástica, aun cuando se vulcanice.

Caucho sintético Existen varias formulaciones distintas para los **cauchos sintéticos**, pero la más sencilla es un polímero del buta-1,3-dieno. Los catalizadores de Ziegler-Natta especializados pueden producir polímeros de buta-1,3-dieno donde ha ocurrido una adición 1,4 en cada unidad de butadieno y los enlaces dobles restantes son cis. Este polímero tiene propiedades similares a las del caucho natural y puede vulcanizarse de la misma manera.



26-6 Copolímeros de dos o más monómeros

Todos los polímeros que hemos explicado son **homopolímeros**, polímeros conformados por unidades de monómero idénticas. Muchos materiales poliméricos son **copolímeros**, conformados por la polimerización de dos o más monómeros distintos entre sí. En muchos casos, los monómeros se eligen de tal manera que se adicionen de manera selectiva en una forma alternada. Por ejemplo, cuando se induce a que se polimerice una mezcla de cloruro de vinilo y cloruro de vinilideno (1,1-dicloroetileno), la cadena en crecimiento se adiciona de manera preferencial al monómero que *no* está en el extremo de la cadena. Esta reacción selectiva forma el copolímero alternado *Saran®*, usado como una película para envolver alimentos.

Reacción general



Se pueden combinar tres o más monómeros para formar polímeros con propiedades deseadas. Por ejemplo, el acrilonitrilo, el butadieno y el estireno se polimerizan para formar el plástico ABS, un material resistente, duro y flexible usado en los parachoques, cascos protectores y otros artículos que deben soportar impactos fuertes.

PROBLEMA 26-12

El isobutileno y el isopreno se copolimerizan para formar "caucho de butilo". Dibuje la estructura de la unidad de repetición en el caucho de butilo, suponiendo que los dos monómeros se alternan.

26-7 Polímeros de condensación

Los polímeros de condensación resultan de la formación de enlaces de éster o amida entre moléculas difuncionales. A la reacción se le llama polimerización por **crecimiento por pasos**. Dos moléculas de monómero cualesquiera pueden reaccionar para formar un dímero, los dímeros pueden condensarse para formar tetrámeros y así sucesivamente. Cada condensación es un *paso* individual en el crecimiento del polímero y no hay reacción en cadena. Se conocen muchos tipos de polímeros de condensación. Explicamos los cuatro tipos más comunes: poliamidas, poliésteres, policarbonatos y poliuretanos.

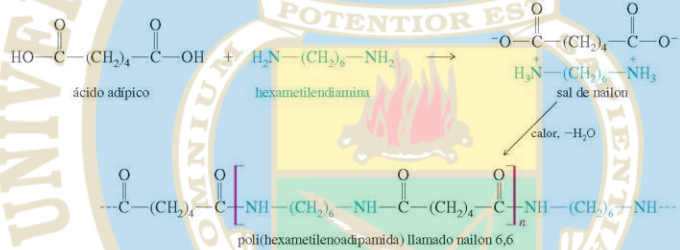
26-7A Poliamidas: nailon

Cuando Wallace Carothers de DuPont inventó el nailon en 1935, abrió la puerta a una nueva era de fibras y textiles. En ese entonces, el hilo usado para la ropa estaba hecho de hilado de fibras de animales y plantas. Estas fibras se mantenían juntas por la fricción o el ajuste del tamaño, pero eran débiles y sujetas al desenredado y al podrido. La seda (una proteína) era la fibra más resistente conocida en ese tiempo y Carothers razonó que un polímero unido por enlaces de amida podría aproximarse a la resistencia de la seda. El nailon probó ser un tipo completamente nuevo de fibra, con una resistencia y durabilidad notables. Puede fundirse y extruirse en una fibra continua y resistente, y no se pudre. El hilado de fibras de nailon continuas es mucho más resistente que los materiales naturales que puede hacerse mucho más delgado. La disponibilidad de este hilo resistente y delgado hace posible cuerdas más resistentes, telas transparentes y medias para mujer casi invisibles a las que se les llama "nailons".

El **nailon** es el nombre común para las poliamidas. Las **poliamidas** por lo general se preparan a partir de reacciones de diácidos con diaminas. A la poliamida más común se le llama nailon 6,6 debido a que se prepara por medio de la reacción de un diácido de seis carbonos (ácido adípico) con una diamina de seis carbonos. A la diamina de seis carbonos, llamada de manera sistemática *hexano-1,6-diamina*, se le llama de manera común *hexametilendiamina*. Cuando el ácido adípico se mezcla con la hexametilendiamina, una reacción de transferencia de protones forma un sólido blanco llamado *sal de nailon*. Cuando la sal de nailon se calienta a 250 °C, el agua se elimina como gas y resulta en nailon fundido. El nailon fundido se moldea en una forma sólida o se extrúe a través de un hilador para producir una fibra.



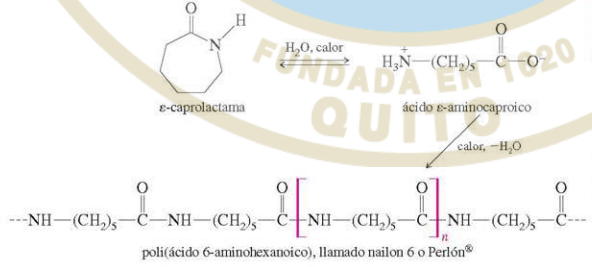
Micrografía electrónica de barrido del material en una media de nailon. Las medias transparentes requieren fibras largas y continuas de diámetro pequeño y gran resistencia. (Magnificación de 150X).



El nailon también puede prepararse a partir de un monómero sencillo que tiene un grupo amino en un extremo y un ácido en el otro. Esta reacción es similar a la polimerización de los α-aminoácidos para formar proteínas. El nailon 6 es un polímero de este tipo, hecho a partir de un aminoácido de seis carbonos: el ácido 6-aminohexanoico (ácido ε-aminocaproico). Esta síntesis comienza con la ε-caprolactama. Cuando se calienta la caprolactama con una traza de agua, parte de ésta se hidroliza al aminoácido libre. El calentamiento continuo forma la condensación y la polimerización al nailon 6 fundido. El nailon 6 (también llamado *Perlón*®) se usa para fabricar fibras resistentes y flexibles para cuerdas y cables de neumáticos.



Armadura corporal de Kevlar® que funciona "atrapando" una bala en una red de tejidos multicapa. La resistencia extraordinaria del Kevlar evita que las fibras se rasguen y corten, lo que permite que las fibras tensionadas absorban y dispersen el impacto a las demás fibras en la tela.



PROBLEMA 26-13

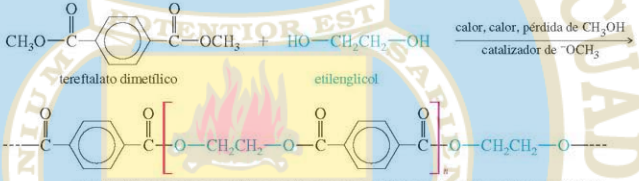
(a) El *Nomex®*, un tejido firme y resistente al fuego, es una poliamida formada a partir del ácido *meta*-ftálico y de *meta*-diaminobenceno. Dibuje la estructura del Nomex®.

(b) El *Kevlar®*, hecho a partir de ácido tereftálico (ácido *para*-ftálico) y de *para*-diaminobenceno, se usa en la fabricación de cuerdas de neumáticos y chalecos antibalas. Dibuje la estructura del Kevlar®.

26-7B Poliésteres

La introducción de fibras de **poliéster** ha traído cambios importantes en la manera en que cuidamos nuestra vestimenta. Casi todas las telas modernas que no se arrugan deben su comportamiento libre de arrugas al poliéster, con frecuencia mezclado con otras fibras. Estas mezclas de poliésteres han reducido o eliminado la necesidad de almidonar y planchar la ropa para lograr una superficie libre de arrugas que conserve su forma.

El poliéster más común es el *Dacrón®*, el polímero del ácido tereftálico (ácido *para*-ftálico o ácido benceno-1,4-dicarboxílico) con etilenglicol. En principio, este polímero podía prepararse mezclando el diácido con el glicol y calentando la mezcla para eliminar el agua. Sin embargo, en la práctica se obtiene un producto mejor usando un proceso de transesterificación (sección 21-5). El éster dimetílico del ácido tereftálico se calienta a alrededor de 150 °C con el etilenglicol. El metanol se libera como un gas, que conduce a la reacción de finalización. El producto fundido se hila en fibra de *Dacrón®* o se funde en película de *Mylar®*.



poli(tereftalato de etileno) o PET, también llamado poliéster de Dacrón® o película de Mylar®

La fibra de Dacrón® se usa para fabricar tejidos y cuerdas de neumáticos, y la película de Mylar® se usa para fabricar cintas de grabado magnéticas. La película de Mylar® es firme, flexible y resistente a la degradación ultravioleta. El Mylar® aluminizado se usó para fabricar los satélites Echo, globos enormes que se pusieron en órbita alrededor de la Tierra como reflectores gigantes a principios de la década de 1960. El poli(tereftalato de etileno) también se moldea por soplado para fabricar botellas de refresco de plástico que se venden por miles de millones cada año.

PROBLEMA 26-14

El poliéster *Kodel®* se forma por medio de la transesterificación del tereftalato dimetílico con 1,4-di-(hidroximetilo)ciclohexano. Dibuje la estructura del Kodel®.

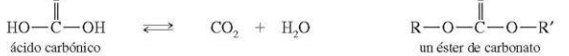
PROBLEMA 26-15

La resina *Gliptal®* forma matrices de polímero sólidas y resistentes para partes electrónicas. El Gliptal® se prepara a partir del ácido tereftálico y glicerol. Dibuje la estructura del Gliptal® y explique su resistencia y rigidez notables.

Un poliéster de la ε-caprolactona se usa para fabricar materiales bioabsorbibles para su uso en el cuerpo. Por ejemplo, el hilo para puntos de sutura quirúrgicos puede prepararse a partir de la poli(ε-caprolactona).

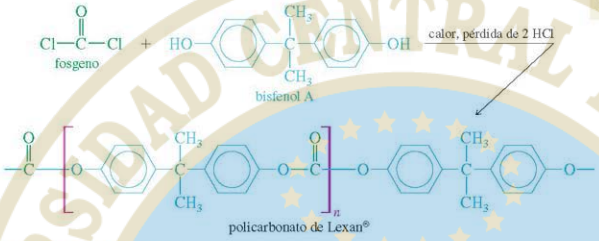
26-7C Policarbonatos

Un *éster de carbonato* es simplemente un éster del ácido carbónico. El ácido carbónico existe en equilibrio con dióxido de carbono y agua, pero sus ésteres son bastante estables (sección 21-16).



El ácido carbónico es un diácido; con los dioles adecuados, puede formar poliésteres. Por ejemplo, cuando el fosgeno (el cloruro ácido del ácido carbónico) reacciona con un diol, el producto es un **poli(éster de carbonato)**. La siguiente ecuación muestra la síntesis de policarbonato Lexan®: un material, resistente, claro e incoloro que se usa para ventanas a prueba de balas y cascos protectores. El diol usado para preparar el Lexan® es un fenol llamado *bisfenol A*, un intermediario común en la síntesis de poliésteres y poliuretanos.

El policarbonato es un material duro y claro que soporta la esterilización repetitiva. Estas propiedades justifican su amplio uso en dispositivos quirúrgicos como filtros de sangre, instrumentos quirúrgicos y componentes de líneas intravenosas.



PROBLEMA 26-16

(a) Proponga un mecanismo para la reacción de bisfenol A con fosgeno.
(b) El carbonato dietílico sirve como una alternativa menos tóxica al fosgeno para la preparación de Lexan®. Proponga un mecanismo para la transesterificación del carbonato dietílico con bisfenol A, catalizado por una traza de etóxido de sodio. ¿Qué molécula pequeña se pierde en esta condensación?

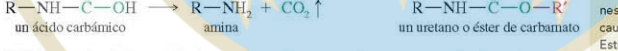
PROBLEMA 26-17

El *bisfenol A* se prepara a gran escala por medio de una condensación de fenol con acetona. Sugiera un catalizador apropiado y proponga un mecanismo para esta reacción. (*Sugerencia:* Ésta es una condensación debido a que se unen tres moléculas con pérdida de agua. Sin embargo, el mecanismo pertenece a otra clase de reacciones).

26-7D Poliuretanos

Un *uretano* (sección 21-16) es un éster de un ácido carbámico (R—NH—COOH), una media amida del ácido carbónico. Los ácidos carbámicos por sí mismos son inestables, se descomponen rápidamente a aminas y CO_2. Sin embargo, sus ésteres (uretanos) son bastante estables.

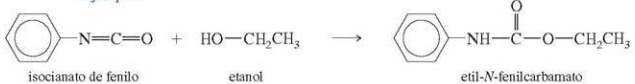
Los condones de látex ocasionan alergias severas a algunas personas y se deterioran con el tiempo o el contacto con lubricantes basados en aceite o ungüentos. Los "condones plásticos" hechos de poliuretano causan menos reacciones alérgicas. Estos materiales de poliuretano pueden usarse con lubricantes de aceite o agua y se deterioran menos al almacenarse.



Debido a que los ácidos carbámicos son inestables, no pueden usarse procedimientos de esterificación normales para formar uretanos. Los uretanos se forman más por lo general por medio del tratamiento de un *isocianato* con un alcohol o un fenol. La reacción es muy exotérmica y da un rendimiento cuantitativo de un éster de carbamato.



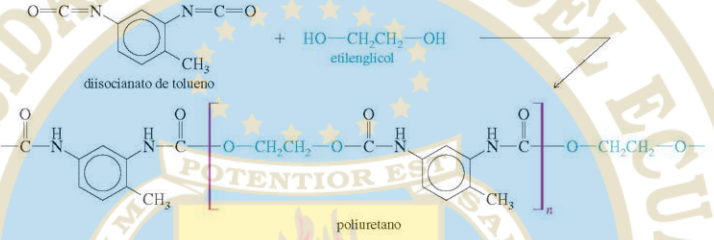
Ejemplo



PROBLEMA 26-18

Proponga un mecanismo para la reacción del isocianato de fenilo con etanol.

Un **poliuretano** resulta cuando reacciona un diol con un diisocianato, un compuesto con dos grupos isocianato. El compuesto mostrado a continuación, llamado de manera común *diisocianato de tolueno*, se usa con frecuencia para la preparación de poliuretanos. Cuando se adiciona etilenglicol u otro diol al diisocianato de tolueno, una condensación rápida forma el poliuretano. Los líquidos con baja temperatura de ebullición como el butano se adicionan con frecuencia a la mezcla de reacción. El calor liberado por la polimerización vaporiza al líquido volátil, produciendo burbujas que convierten al polímero viscoso en una masa espumosa de espuma de poliuretano.



PROBLEMA 26-19

Explique por qué la adición de una cantidad pequeña de glicerol a la mezcla de polimerización forma una espuma de uretano más rígida.

PROBLEMA 26-20

Dé la estructura del poliuretano formado por la reacción de diisocianato de tolueno con bisfenol A.

26-8 Estructura y propiedades de los polímeros

Aunque los polímeros son moléculas muy grandes, podemos explicar sus propiedades químicas y físicas en términos de lo que ya conocemos acerca de las moléculas más pequeñas. Por ejemplo, cuando vierte una base sobre sus pantalones de poliéster, la tela se debilita debido a que la base hidroliza algunos de los enlaces de éster. Las propiedades físicas de los polímeros también pueden explicarse usando conceptos que ya hemos estudiado. Aunque los polímeros no se cristalizan o funden tanto como las moléculas más pequeñas, podemos detectar regiones cristalinas en un polímero y podemos medir la temperatura a la que se funden estos *cristalitos*. En esta sección, consideramos de manera breve algunos de los aspectos importantes de la cristalinidad y el comportamiento térmico de los polímeros.

26-8A Cristalinidad de los polímeros

Los polímeros rara vez forman cristales grandes característicos de otros compuestos orgánicos, pero muchos forman regiones cristalinas microscópicas llamadas **cristalitos**. Un polímero altamente regular que se empaca bien en una red cristalina será altamente cristalino y, por lo general, será más denso, resistente y rígido que un polímero similar con un grado de **cristalinidad** menor. La figura 26-5 muestra cómo se arreglan las cadenas de polímeros en líneas paralelas en áreas cristalinas dentro de un polímero.

El polietileno proporciona un ejemplo de cómo la cristalinidad afecta las propiedades físicas de un polímero. La polimerización por radicales libres forma un polietileno de baja densidad altamente ramificado que forma cristalitos muy pequeños debido a que la ramificación aleatoria de la cadena destruye la regularidad de los cristalitos. Un polietileno de alta densidad



■ FIGURA 26-5
Los cristalitos son un área de la estructura cristalina dentro de la gran masa de un polímero sólido.

no ramificado se prepara usando un catalizador de Ziegler-Natta. La estructura *lineal* del material de alta densidad se empaca con mayor facilidad en una red cristalina, por lo que forma cristalitos más grandes y resistentes. Decimos que el polietileno de alta densidad tiene un grado de cristalinidad mayor y, por tanto, es más denso, resistente y rígido que el polietileno de baja densidad.

La estereoquímica también afecta la cristalinidad de un polímero. Los polímeros isotácticos y sindiotácticos estereorregulares por lo general son más cristalinos que los polímeros atácticos. Al elegir con cuidado los catalizadores, podemos preparar un polímero lineal con estereoquímicas isotáctica o sindiotáctica.

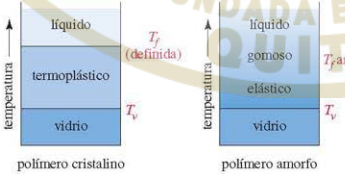
26-8B Propiedades térmicas

A temperaturas bajas, los polímeros de cadena larga son vidrios. Son sólidos e inflexibles, y un impacto fuerte ocasiona que se fracturen. A medida que se eleva la temperatura, el polímero pasa a través de una **temperatura de transición vítrea**, abreviada T_v. Arriba de la T_v, un polímero altamente cristalino se vuelve flexible y moldeable. Decimos que es un **termoplástico** debido a que la aplicación de calor lo hace plástico (moldeable). A medida que se eleva más la temperatura, el polímero alcanza la **temperatura de fusión cristalina**, abreviada T_f. A esta temperatura, los cristalitos se funden y las moléculas individuales pueden deslizarse entre sí.

Arriba de la T_f, el polímero es un líquido viscoso y puede extruirse a través de hiladoras para formar fibras. Las fibras se enfrían de inmediato en agua para formar cristalitos y después se estiran (hilan) para orientar los cristalitos a lo largo de la fibra, incrementando su resistencia.

Los polímeros de cadena larga con cristalinidad baja (llamados **polímeros amorfos**) se vuelven como hule cuando se calientan arriba de la temperatura de transición vítrea. Al calentarse más crecen gomosos y menos sólidos hasta que se vuelven líquidos viscosos sin puntos de fusión definidos. La figura 26-6 compara las propiedades térmicas de los polímeros de cadena larga cristalinos y amorfos.

Los fármacos a veces se encierran en polímeros solubles en agua para controlar la velocidad a la que se libera el fármaco. El polímero con el tiempo se descompone en el cuerpo a una velocidad predecible y libera de manera gradual el fármaco.

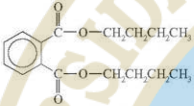


■ FIGURA 26-6
Los polímeros de cadena larga cristalinos y amorfos muestran propiedades físicas distintas cuando se calientan.

Estas transiciones de fase sólo aplican a los polímeros de cadena larga. Es más probable que los polímeros enlazados de manera cruzada sigan siendo como hule y puede que no se fundan hasta que la temperatura sea lo suficientemente alta para que el polímero comience a descomponerse.

26-8C Plastificantes

En muchos casos, un polímero tiene las propiedades deseables para un uso en particular, pero es muy quebradizo (debido a que su temperatura de transición vítrea (T_v) está arriba de la temperatura ambiente, o debido a que el polímero es altamente cristalino. En tales casos, la adición de un **plastificante** con frecuencia hace más flexible al polímero. Un plastificante es un líquido no volátil que se disuelve en el polímero, disminuyendo las atracciones entre las cadenas de polímero y permitiendo que se deslicen entre sí. El efecto general del plastificante es reducir la cristalinidad del polímero y disminuir su temperatura de transición vítrea (T_v).



ftalato dibutílico

El poli(cloruro de vinilo) es un ejemplo común de un polímero plastificado. La forma atáctica común tiene una T_v de alrededor de 80 °C, muy por arriba de la temperatura ambiente. Sin un plastificante, el "vinilo" es rígido y quebradizo. El ftalato dibutílico (vea la estructura a la izquierda) se adiciona al polímero para disminuir su temperatura de transición vítrea a alrededor de 0 °C. Este material plastificado es la película flexible y un tanto elástica en la que pensamos como impermeables, zapatos y e incluso botes inflables de vinilo. Sin embargo, el ftalato dibutílico es ligeramente volátil y se evapora de manera gradual. El vinilo plastificado blando pierde de manera gradual su plastificante y se vuelve duro y quebradizo.

26 Glosario

catalizador de Ziegler-Natta Cualquiera de los catalizadores que contienen complejos de titanio y aluminio, y que se utilizan en la polimerización por adición. Los catalizadores de Ziegler-Natta producen polímeros estereorregulares (isotácticos o sindiotácticos) en la mayoría de los casos. (p. 1230)
caucho Polímero natural aislado del **látex** que emana de los cortes en la corteza del árbol de caucho sudamericano. De manera alterna, los polímeros sintéticos con propiedades parecidas a las del caucho se les llaman **caucho sintético**. (p. 1230)
copolímero Polímero formado de dos o más monómeros distintos. (p. 1232)
cristalinidad Cantidad relativa del polímero que está incluido en cristalitos y los tamaños relativos de los cristalitos. (p. 1236)
cristalitos Regiones cristalinas microscópicas encontradas dentro de un polímero sólido debajo de la temperatura de fusión cristalina. (p. 1236)
homopolímero Polímero formado de unidades de monómero idénticas. (p. 1232)
monómero Una de las moléculas pequeñas que se enlazan entre sí para formar un polímero. (p. 1222)
nailon Nombre común para las poliamidas. (p. 1233)
plastificante Líquido no volátil que se adiciona a un polímero para hacerlo más flexible y menos quebradizo debajo de su temperatura de transición vítrea. De hecho, un plastificante reduce la cristalinidad de un polímero y disminuye la T_v. (p. 1238)
poliamida (nailon) Polímero cuyas unidades de monómero de repetición se enlazan por medio de enlaces de amida, de manera muy parecida a los enlaces peptídicos en una proteína. (p. 1233)
policarbonato Polímero cuyas unidades de monómero de repetición se enlazan por medio de enlaces de éster de carbonato. (p. 1234)
poliéster Polímero cuyas unidades de monómero de repetición se enlazan por medio de enlaces de éster de carboxilato. (p. 1234)
polimerización Proceso de enlazamiento de moléculas de monómero en un polímero. (p. 1222)
polimerización aniónica Proceso de formación de un polímero de adición por medio de la polimerización por crecimiento de cadena que involucra un anión en el extremo de la cadena en crecimiento. (p. 1228)
polimerización catiónica Proceso de formación de un polímero de adición por medio de la polimerización por crecimiento de cadena que involucra un catión en el extremo de la cadena en crecimiento. (p. 1226)
polimerización por radicales libres El proceso de formación de un polímero de adición por medio de la polimerización por crecimiento de cadena que involucra un radical libre en el extremo de la cadena en crecimiento. (p. 1223)
polímero Molécula grande compuesta por muchas unidades más pequeñas (monómeros) enlazadas entre sí. (p. 1222)
polímero amorfo Polímero de cadena larga con una cristalinidad baja. (p. 1237)
polímero atáctico Un polímero con los grupos laterales en sitios aleatorios del esqueleto del polímero. (p. 1229)

polímero de adición (polímero de crecimiento de cadena) Polímero que resulta de la adición rápida de una molécula a la vez a una cadena de polímero en crecimiento, por lo general con un intermediario reactivo (catión, radical o anión) en el extremo en crecimiento de la cadena. (p. 1222)
polímero de condensación (polímero de crecimiento por pasos) Polímero que resulta de la condensación (formación de un enlace con la pérdida de una molécula pequeña) entre los monómeros. En una polimerización por condensación pueden condensarse dos moléculas cualesquiera, no necesariamente en el extremo de una cadena en crecimiento. (p. 1223)
polímero de crecimiento de cadena Vea **polímero de adición**. (p. 1223)
polímero de crecimiento por pasos Vea **polímero de condensación**. (p. 1223)
polímero isotáctico Polímero con todos los grupos laterales en el mismo lado del esqueleto de polímero. (p. 1229)
polímero sindiotáctico Polímero con los grupos laterales en lados alternados del esqueleto del polímero. (p. 1229)
poliuretano Polímero cuyas unidades de monómero de repetición se enlazan por medio de enlaces de uretano (éster de carbamato). (p. 1235)
temperatura de fusión cristalina (T_f) Temperatura a la que ocurre la fusión de los cristalitos en un polímero altamente cristalino. Arriba de la T_f, el polímero es un líquido viscoso. (p. 1237)
temperatura de transición vítrea (T_v) Temperatura arriba de la cual un polímero se vuelve elástico o flexible. (p. 1237)
termoplástico Polímero que se vuelve moldeable a una temperatura alta. (p. 1237)
vulcanización Calentamiento del caucho natural o sintético con azufre para formar enlaces cruzados de disulfuro. El enlazamiento cruzado añade durabilidad y elasticidad al caucho. (p. 1231)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 26

1. Dar la estructura de un polímero, determinar si es una polímero de adición o de condensación, y determinar la estructura del(los) monómero(s).
2. Dar la estructura de uno o más monómeros, predecir si la polimerización se llevará a cabo para formar un polímero de adición o un polímero de condensación, y dar la estructura general de la cadena del polímero.
3. Usar mecanismos para explicar cómo se polimeriza un monómero en condiciones ácidas, básicas o por radicales libres. Para la polimerización por adición, considerar si el extremo reactivo de la cadena en crecimiento es más estable que un catión (condiciones ácidas), un anión (condiciones básicas) o radicales libres (iniciador de radicales). Para una polimerización por condensación, considerar el mecanismo de la reacción de crecimiento por pasos.
4. Predecir las características generales (resistencia, elasticidad, cristalinidad, reactividad química) de un polímero basado en su estructura y explicar cómo cambian sus características físicas a medida que se calienta a través de la T_v y la T_f.
5. Explicar cómo la ramificación por cadena, el enlazamiento cruzado y los plastificantes afectan las propiedades de los polímeros.
6. Comparar la estereoquímica de los polímeros isotácticos, sindiotácticos y atácticos. Explicar cómo puede controlarse la estereoquímica durante la polimerización y cómo afecta a las propiedades físicas del polímero.

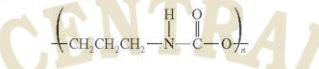
Problemas de estudio

26-21 Defina cada término y dé un ejemplo.

(a) polímero de adición
(b) polímero de condensación
(c) copolímero
(d) polímero atáctico
(e) polímero isotáctico
(f) polímero sindiotáctico
(g) polimerización por radicales libres
(h) polimerización catiónica
(i) polimerización aniónica
(j) polímero cristalino
(k) polímero amorfo
(l) monómero
(m) plastificante
(n) vulcanización
(o) catalizador de Ziegler-Natta
(p) temperatura de transición vítrea
(q) poliamida
(r) poliéster
(s) temperatura de fusión cristalina
(t) poliuretano
(u) policarbonato

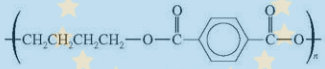
26-22 El poliisobutileno es uno de los componentes del caucho de butilo usado para la fabricación de cámaras de aire.
(a) Dé la estructura del poliisobutileno.
(b) ¿Es éste un polímero de adición o uno de condensación?
(c) ¿Qué condiciones (catiónica, aniónica o de radicales libres) serían las más apropiadas para la polimerización del isobutileno? Explique su respuesta.

26-23 El poli(carbamato de trimetileno) se usa en la piel sintética de alta calidad. Tiene la siguiente estructura.



(a) ¿Qué tipo de polímero es el poli(carbamato de trimetileno)?
(b) ¿Es éste un polímero de adición o uno de condensación?
(c) Dibuje los productos que se formarían si el polímero se hidrolizara por completo en condiciones ácidas o básicas.

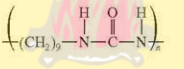
26-24 El poli(tereftalato de butileno) es un material plástico hidrofóbico muy usado en los sistemas de encendido de los automóviles.



poli(tereftalato de butileno)

(a) ¿Qué tipo de polímero es el poli(tereftalato de butileno)?
(b) ¿Es éste un polímero de adición o uno de condensación?
(c) Sugiera qué monómeros podrían usarse para sintetizar este polímero y cómo podría lograrse la polimerización.

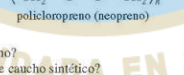
26-25 Las fibras de *Urylón* se usan como redes para pescar resistentes debido a que el polímero es relativamente estable a la luz UV y a ácidos o bases acuosas. La estructura del Urylón es.



(a) ¿Qué grupo funcional está contenido en la estructura del Urylón?
(b) ¿El Urylón es un polímero de adición o uno de condensación?
(c) Dibuje los productos que se formarían si el polímero se hidrolizara por completo en condiciones ácidas o básicas.

26-26 El polietilenglicol, o *Carbowax*® [$(—O—CH_2—CH_2—)_n$] se emplea mucho como aglutinante, agente espesante y aditivo de empaquetamiento para alimentos.
(a) ¿Qué tipo de polímero es el polietilenglicol? (No hemos visto este tipo de polímero anteriormente).
(b) El nombre sistemático para el polietilenglicol es poli(óxido de etileno). ¿Qué monómero usaría para preparar polietilenglicol?
(c) ¿Qué condiciones (iniciador de radicales libres, catalizador ácido, catalizador básico, etcétera) consideraría usar en esta polimerización?
(d) Proponga un mecanismo de polimerización hasta el tetrámero.

26-27 El policloropreno, conocido de manera común como *neopreno*, se usa mucho en partes de caucho que deben soportar la exposición a la gasolina u otros disolventes.



policloropreno (neopreno)

(a) ¿Qué tipo de polímero es el policloropreno?
(b) ¿Qué monómero se usa para preparar este caucho sintético?

26-28 El polioximetileno (polioximaldehído) es el plástico *Delrin*® rígido autolubricante usado en ruedas dentadas.
(a) Dé la estructura del polioximaldehído.
(b) El formaldehído se polimeriza con la ayuda de un catalizador ácido. Usando H^+ como catalizador, proponga un mecanismo para la polimerización hasta el trímero.
(c) ¿El Delrin es un polímero de adición o de condensación?

26-29 El acetileno puede polimerizarse usando un catalizador de Ziegler-Natta. La estereoquímica *cis* o *trans* de los productos puede controlarse por medio de la selección y preparación cuidadosa del catalizador. El poliacetileno resultante es un semiconductor eléctrico con una apariencia metálica. El *cis*-poliacetileno tiene un color cobrizo y el *trans*-poliacetileno es plateado.

(a) Dibuje las estructuras del *cis*- y *trans*-poliacetileno.

(b) Use sus estructuras para mostrar por qué estos polímeros conducen la corriente eléctrica.

(c) Es posible preparar películas de poliacetileno cuya conductividad eléctrica sea *anisotrópica*. Es decir, la conductividad es más alta en algunas direcciones que en otras. Explique cómo es posible este comportamiento inusual.

26-30 Use ecuaciones químicas para mostrar cómo pueden dañar los siguientes accidentes a la ropa involucrada ("¡sin mencionar a la piel debajo de la ropa!").

(a) Una química industrial vierte H_2SO_4 acuoso sobre sus medias de nailon pero lo lava de inmediato.

(b) Un estudiante de laboratorio de química orgánica vierte NaOH acuoso en sus pantalones de poliéster.

26-31 El poli(alcohol vinílico) un polímero hidrofílico usado en adhesivos acuosos, se prepara por medio de la polimerización de acetato de vinilo y después mediante la hidrolización de los enlaces de éster.

(a) Dé las estructuras del poli(acetato de vinilo) y del poli(alcohol vinílico).

(b) El acetato de vinilo es un éster. ¿El poli(acetato de vinilo) es por tanto un poliéster? Explique.

(c) Hemos visto que la hidrólisis básica destruye el polímero Dacrón®. El poli(acetato de vinilo) se convierte a poli(alcohol vinílico) por medio de una hidrólisis básica de los grupos éster. ¿Por qué la hidrólisis no destruye el polímero poli(alcohol vinílico)?

(d) ¿Por qué el poli(alcohol vinílico) se prepara por medio de esta ruta indirecta? ¿Por qué no sólo se polimeriza el alcohol vinílico?

26-32 En referencia a la tela o fibra, el término *acetato* por lo general se refiere al *acetato de celulosa*, un polímero semisintético preparado tratando celulosa con anhídrido acético. El acetato de celulosa se hila disolviéndolo en acetona o cloruro de metileno y forzando la disolución a través de hiladoras en aire caliente, donde el disolvente se evapora.

(a) Dibuje la estructura del acetato de celulosa.

(b) Explique por qué el acetato de celulosa es soluble en disolventes orgánicos, aun cuando la celulosa no lo es.

(c) (Historia verdadera) Una estudiante de química orgánica vestía una blusa de acetato de manga larga en el laboratorio. Estaba enjuagando un embudo de separación tibio con acetona cuando se elevó la presión y voló el tapón. Su brazo derecho se empapó de acetona, pero no se preocupó debido a que la acetona no es muy tóxica. Casi diez minutos después, la manga derecha de su blusa se desintegró en un montón de pelusa blanca, dejándola con una manga corta hecha harapos y los jirones de un puño de la blusa alrededor de su muñeca. Explique cómo una sustancia tan inofensiva como la acetona arruinó la blusa de la estudiante.

(d) Prediga qué sucede cuando los estudiantes visten zapatos de cloruro de polivinilo en el laboratorio de química orgánica.

***26-33** Uno de los primeros plásticos comerciales fue la *Baquelita®*, formada por medio de la reacción del fenol con un poco más de un equivalente de formaldehído en condiciones ácidas o básicas. Baeyer descubrió primero esta reacción en 1872 y los métodos prácticos para el fundido y moldeado de la Baquelita® se desarrollaron alrededor de 1909. Los plásticos y las resinas de fenol-formaldehído (también llamados *fenólicos*) están muy enlazados de manera cruzada debido a que cada anillo del fenol tiene tres sitios (dos orto y uno para) que pueden enlazarse por medio de la condensación con formaldehído. Sugiera una estructura general para una resina de fenol-formaldehído y proponga un mecanismo para su formación en condiciones ácidas. (*Sugerencia:* la condensación del fenol con formaldehído se asemeja a la condensación del fenol con acetona, usada en el problema 26-17, para preparar bisfenol A).

***26-34** Los tablones de madera laminada y de madera comprimida con frecuencia se pegan con resinas de urea-formaldehído baratas a prueba de agua. Se mezclan dos o tres moles de formaldehído con un mol de urea y un poco de amoniaco como un catalizador básico. Se permite que la reacción proceda hasta que la mezcla se vuelva espesa, entonces se aplica a la superficie de madera. Las superficies de madera se mantienen juntas bajo calor y presión, mientras la polimerización continúa y se lleva a cabo el enlazamiento cruzado. Proponga un mecanismo para la condensación catalizada por una base de la urea con formaldehído para formar un polímero lineal, después muestre cómo la condensación posterior conduce al enlazamiento cruzado. (*Sugerencia:* el grupo carbonilo proporciona acidez a los protones del grupo N—H de la urea. Una primera condensación con formaldehído conduce a una imina, la cual es débilmente electrofílica y reacciona con otra urea desprotonada).

26-35 El poliéster llamado Lactomer® es un copolímero alternado de ácido láctico y ácido glicólico. El Lactomer se usa para materiales de absorción de sutura debido a que los puntos de sutura de Lactomer se hidrolizan lentamente en un periodo de dos semanas y no tienen que sustraerse. Los productos de la hidrólisis, ácido láctico y ácido glicólico, son metabolitos normales y no provocan una respuesta inflamatoria. Dibuje la estructura del polímero Lactomer.

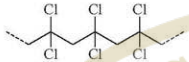


ácido glicólico ácido láctico

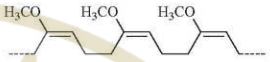
26-36 Compare las estructuras moleculares del algodón y el polipropileno, los dos componentes principales de la ropa interior térmica. Uno de estos se humedece con facilidad y mantiene al agua en contacto con la piel. El otro no se humedece, pero elimina el agua de la piel y se siente relativamente seca al contacto. Explique cómo estas dos telas responden de manera diferente a la humedad.

26-37 Para cada polímero mostrado abajo,
(i) dibuje el monómero o monómeros que fueron necesarios para preparar el polímero.
(ii) explique si el polímero es un polímero de adición o un polímero de condensación.
(iii) sugiera qué reactivos y condiciones podrían usarse para sintetizar el polímero.

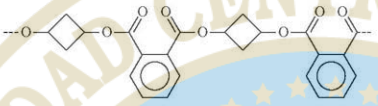
(a)



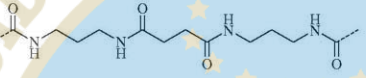
(b)



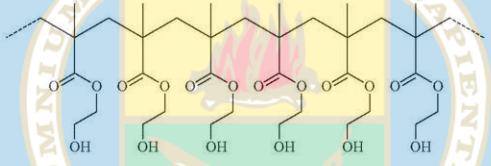
(c)



(d)



*__26-38__ El polímero intensamente hidrofílico mostrado abajo se usa en los lentes de contacto blandos.
(a) Sugiera cómo podría sintetizar este polímero a partir del ácido metacrílico y cualquier otro reactivo que necesite.
(b) ¿Qué es lo que hace que este polímero sea tan hidrofílico? Explique por qué es tan importante que el plástico en los lentes de contacto blandos sea hidrofílico.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM VENTRO SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

APÉNDICES

1A RMN: Desplazamientos químicos de los protones A2

1B RMN: Constantes de acoplamiento espín-espín A4

1C RMN: Desplazamientos químicos de ^{13}C en compuestos orgánicos A5

2A IR: Frecuencias infrarrojas características de los grupos A6

2B IR: Absorciones infrarrojas características de los grupos funcionales A9

3 UV: Reglas de Woodward-Fieser para la predicción de los espectros UV-Visible A11

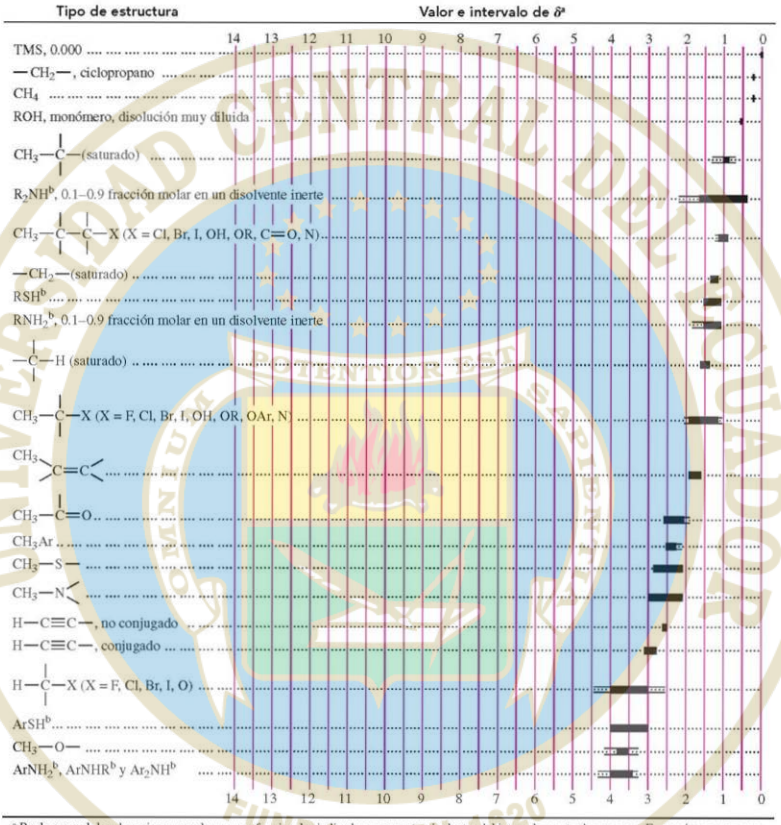
4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos A15

4B Sugerencias para el desarrollo de síntesis multipasos A18

5 Valores de pK_a para los compuestos representativos A19

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

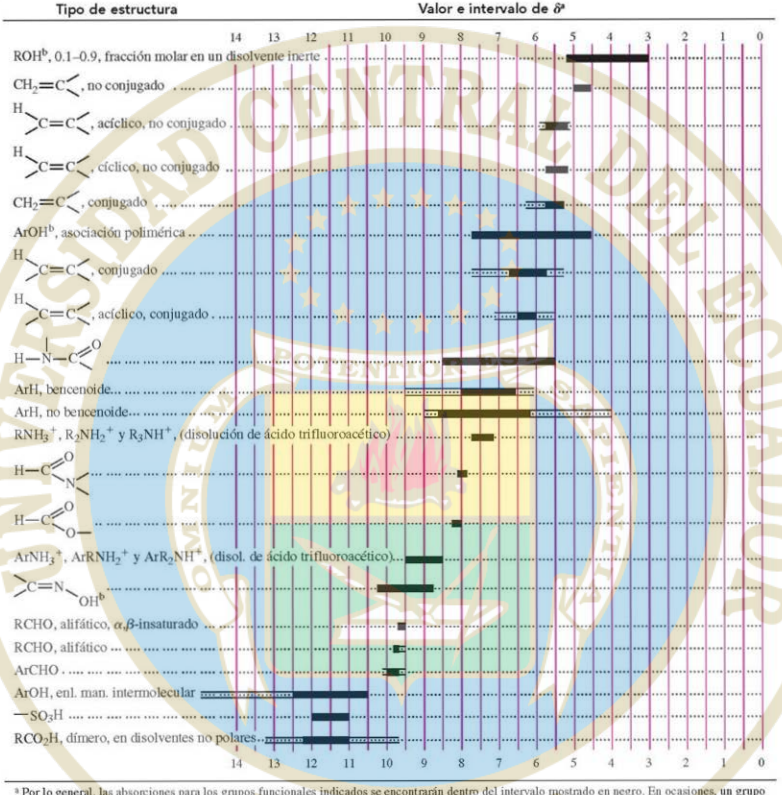
APÉNDICE 1A RMN: Desplazamientos químicos de los protones



[a] Por lo general, las absorciones para los grupos funcionales indicados se encontrarán dentro del intervalo mostrado en negro. En ocasiones, un grupo funcional absorberá fuera de este intervalo. Los límites aproximados se indican por líneas de contorno extendidas.

[b] Las posiciones de las absorciones de estos grupos son dependientes de la concentración y se desplazan a valores más bajos de δ en disoluciones más diluidas.

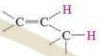
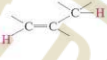
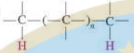
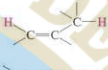
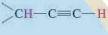
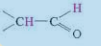
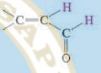
APÉNDICE 1A RMN: Desplazamientos químicos de los protones



[a] Por lo general, las absorciones para los grupos funcionales indicados se encontrarán dentro del intervalo mostrado en negro. En ocasiones, un grupo funcional absorberá fuera de este intervalo. Los límites aproximados se indican por líneas de contorno extendidas.
[b] Las posiciones de las absorciones de estos grupos son dependientes de la concentración y se desplazan a valores más bajos de δ en disoluciones más diluidas.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
QUITO

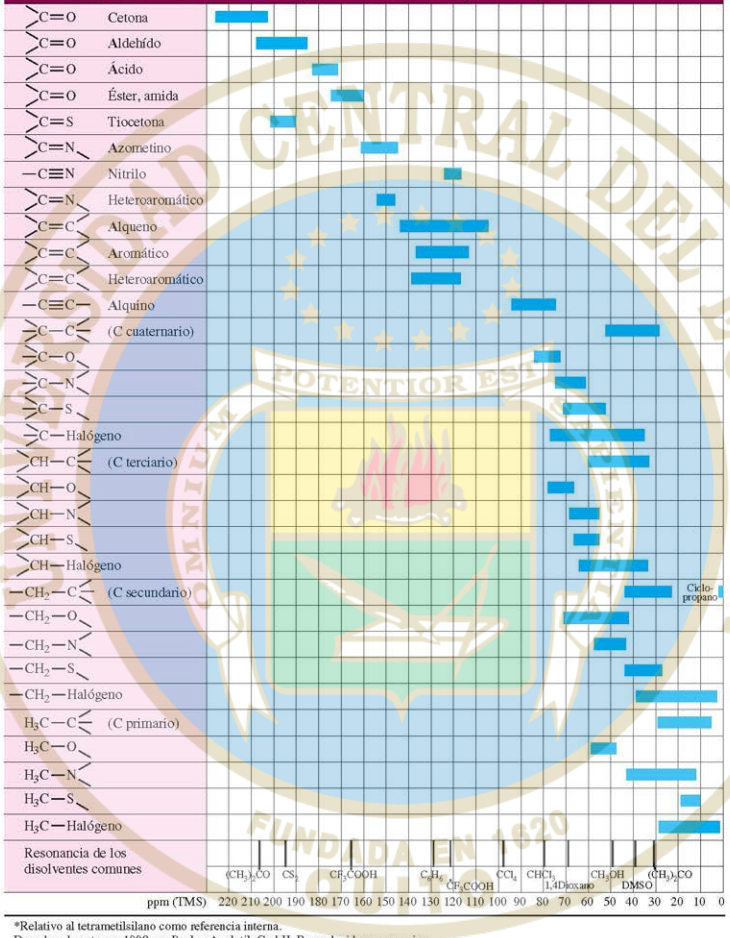
APÉNDICE 1B RMN: Constantes de acoplamiento espín-espín

Tipo	J, Hz	Tipo	J, Hz
	12–15		4–10
 con rotación libre	2–9 ~7		0.5–2.5
	~0		~0
	6.5–7.5		9–13
	5.5–7.0		2–3
	a,a 5–10 a,e 2–4 e,e 2–4		1–3
	0.5–3		6–8
	7–12 13–18		*orto* 6–9 *meta* 1–3 *para* 0–1

a = axial, e = ecuatorial

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

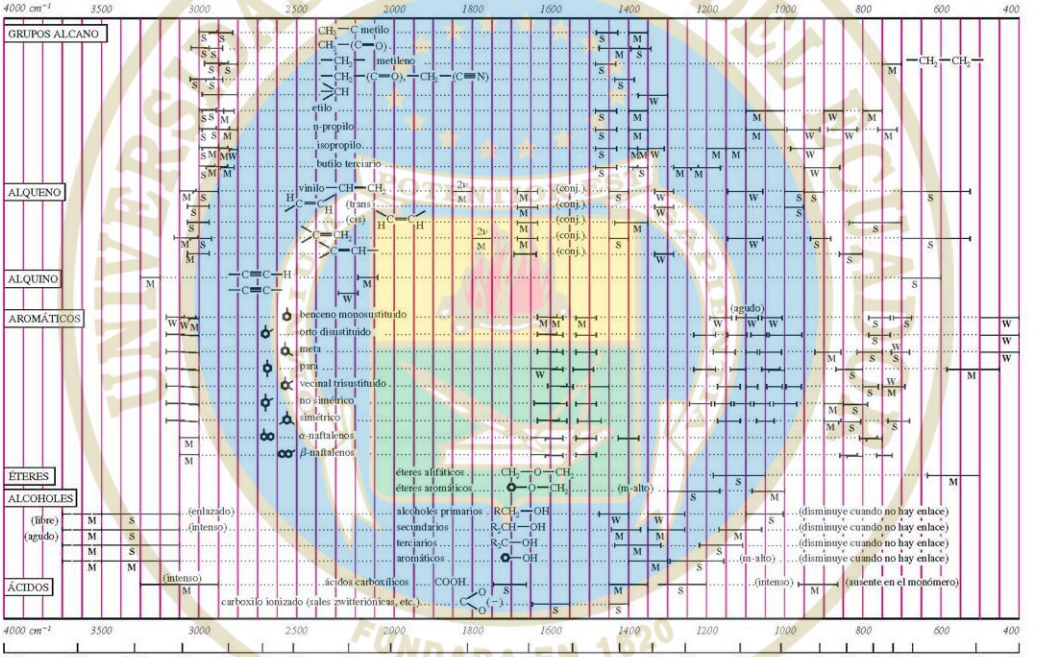
APÉNDICE 1C RMN: Desplazamientos químicos de ^{13}C en compuestos orgánicos*:



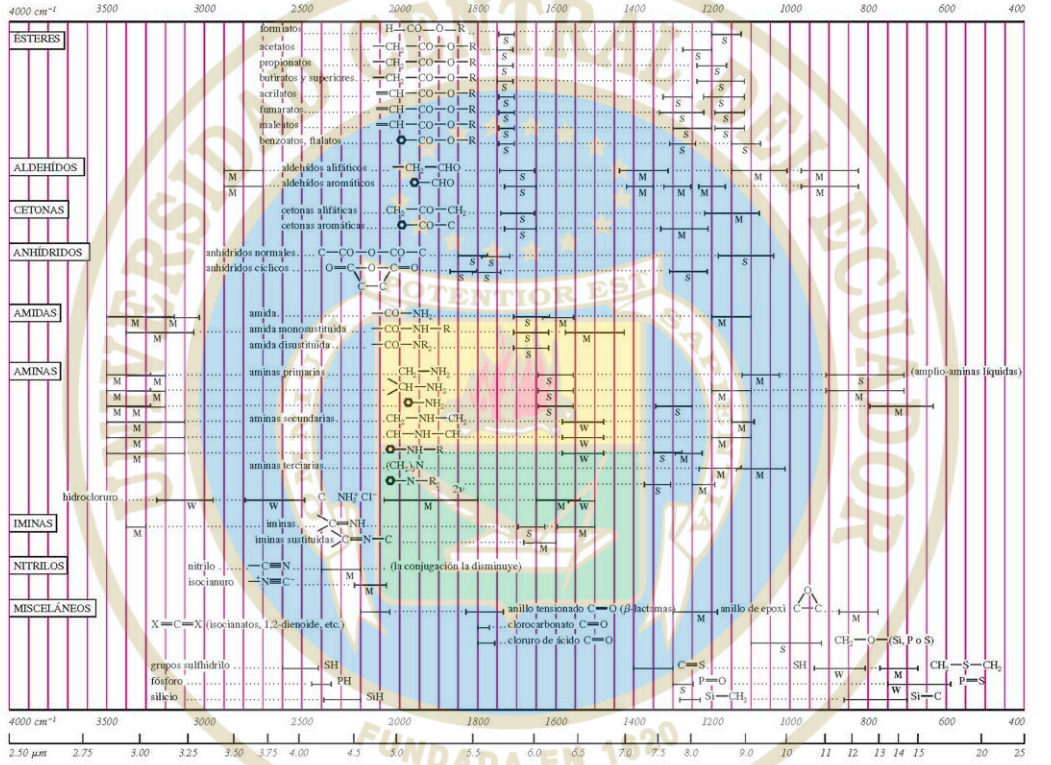
*Relativo al tetrametilsilano como referencia interna.

Derechos de autor en 1998 por Bruker Analytik GmbH. Reproducido con permiso.

APÉNDICE 2A IR: Frecuencias infrarrojas características de los grupos (f = fuerte, m = medio, d = débil; las bandas armónicas o sobretonos se marcan como 2ν)

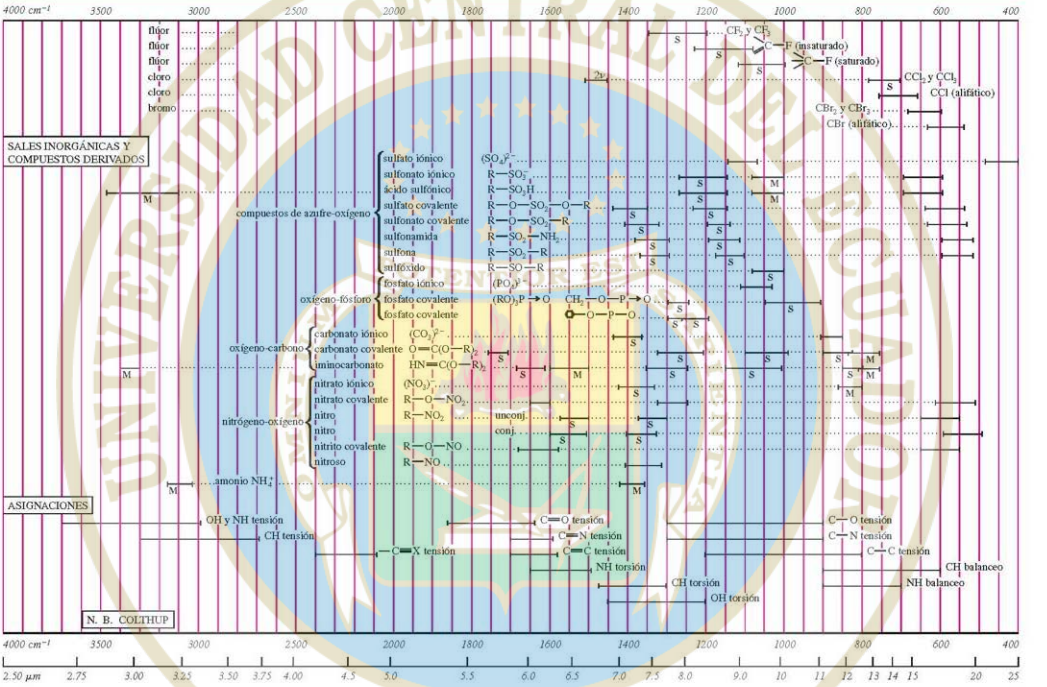


Cortesía de N. B. Colthup, Stanford Research Laboratories, American Cyanamid Company y del editor del *Journal of the Optical Society.*



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA EQUINOCCIAL
PATRIMONIO DOCUMENTAL
FUNDADA EN 1838
QUITO

APÉNDICE 2A IR: Frecuencias infrarrojas características de los grupos (f = fuerte, m = medio, d = débil; las bandas armónicas o sobretonos se marcan como 2ν)



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

APÉNDICE 2B IR: Absorciones infrarrojas características de los grupos funcionales

Grupo	Intensidad[a]	Intervalo (cm^{-1})
A. Cromóforos hidrocarbonados		
1. Tensión C—H		
a. Alcano	m-s	2962–2853
b. Alqueno, monosustituido (vinilo)	m	3040–3010
	y m	3095–3075
Alqueno, disustituido, *cis*	m	3040–3010
Alqueno, disustituido, *trans*	m	3040–3010
Alqueno, disustituido, *gem*	m	3095–3075
Alqueno, trisustituido	m	3040–3010
c. Alquino	s	~3300
d. Aromático	v	~3030
2. Enlace C—H		
a. Alcano, C—H	w	~1340
Alcano, —CH_2—	m	1485–1445
Alcano, —CH_3	m	1470–1430
	y s	1380–1370
Alcano, *gem*-dimetilo	s	1385–1380
	y s	1370–1365
Alcano, *ter*-butilo	m	1395–1385
	y s	~1365
b. Alqueno, monosustituido (vinilo)	s	995–985
	s	915–905
	y s	1420–1410
Alqueno, disustituido, *cis*	s	~690
Alqueno, disustituido, *trans*	s	970–960
	y m	1310–1295
Alqueno, disustituido, *gem*	s	895–885
	y s	1420–1410
Alqueno, trisustituido	s	840–790
c. Alquino	s	~630
d. Aromático: tipo de sustitución[b]:		
Cinco átomos de hidrógeno adyacentes	v, s	~750
	y v, s	~700
Cuatro átomos de hidrógeno adyacentes	v,s	~750
Tres átomos de hidrógeno adyacentes	v, m	~780
Dos átomos de hidrógeno adyacentes	v, m	~830
Un átomo de hidrógeno	v, w	~880
3. Tensión de enlaces múltiples C—C		
a. Alqueno, no conjugado	v	1680–1620
Alqueno, monosustituido (vinilo)	m	~1645
Alqueno disustituido, *cis*	m	~1658
Alqueno disustituido, *trans*	m	~1675
Alqueno disustituido, *gem*	m	~1653
Alqueno, trisustituido	m	~1669
Alqueno, tetrasustituido	w	~1669
Dieno	w	~1650
	y w	~1600
b. Alquino, monosustituido	m	2140–2100
Alquino, disustituido	v, w	2260–2190
c. Aleno	m	~1960
	y m	~1060
d. Aromático	v	~1600
	v	~1580
	m	~1500
	y m	~1450

Grupo	Intensidad[a]	Intervalo (cm^{-1})
B. Cromóforos carbonílicos		
1. Vibraciones de tensión de cetonas		
a. Saturadas, acíclicas	s	1725–1705
b. Saturadas, cíclicas:		
Anillo con 6 miembros (y mayores)	s	1725–1705
Anillo de 5 miembros	s	1750–1740
Anillo de 4 miembros	s	~1775
c. α,β-Insaturadas, acíclicas	s	1685–1665
d. α,β-Insaturadas, cíclicas:		
Anillo con 6 miembros (y mayores)	s	1685–1665
Anillo de 5 miembros	s	1725–1708
e. $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$-Insaturadas, acíclicas	s	1670–1663
f. Arilo	s	1700–1680
g. Diarilo	s	1670–1660
h. β-Dicetonas	s	1730–1710
i. β-Dicetonas (enólicas)	s	1640–1540
j. 1,4-Quinonas	s	1690–1660
k. Cetenas	s	~2150
2. Aldehídos		
a. Vibraciones de tensión del grupo carbonilo:		
Saturados, alifáticos	s	1740–1720
α,β-Insaturados, alifáticos	s	1705–1680
$\alpha,\beta,\gamma,\delta$-Insaturados, alifático	s	1680–1660
Arilo	s	1715–1695
b. Vibraciones de tensión C—H, dos bandas	w	2900–2820
	y w	2775–2700
3. Vibraciones de tensión de ésteres		
a. Saturados, acíclicos	s	1750–1735
b. Saturados, cíclicos:		
δ-Lactonas (y anillos grandes)	s	1750–1735
γ-Lactonas	s	1780–1760
β-Lactonas	s	~1820
c. Insaturados:		
Tipo éster vinílico	s	1800–1770
α,β-Insaturados y arilo	s	1730–1717
α,β-Insaturados, δ-lactona	s	1730–1717
α,β-Insaturados, γ-lactona	s	1760–1740
β,γ-Insaturados, γ-lactona	s	~1800
d. α-Cetoésteres	s	1755–1740
e. β-Cetoésteres (enólicos)	s	~1650
f. Carbonatos	s	1780–1740
g. Tioésteres	s	~1690
4. Ácidos carboxílicos		
a. Vibraciones de tensión del grupo carbonilo		
Saturados alifáticos	s	1725–1700
α,β-Insaturados alifáticos	s	1715–1690
Arilo	s	1700–1680
b. Tensión del grupo hidroxilo (enlazado), varias bandas	w	2700–2500
c. Tensión del anión carboxilato	s	1610–1550
	y s	1400–1300
5. Vibraciones de tensión de anhídridos		
a. Saturados, acíclicos	s	1850–1800
	y s	1790–1740

(*Continúa*)

APÉNDICE 2B (*continuación*)

Grupo	Intensidad[a]	Intervalo (cm^{-1})
b. α,β-Insaturados y arilo, anhídridos acíclicos	s y s	1830–1780 1770–1720
c. Saturados, anhídridos con anillo de 5 miembros	s y s	1870–1820 1800–1750
d. α,β-Insaturados, anillo de 5 miembros	s y s	1850–1800 1830–1780
6. Vibraciones de tensión de haluros de acilo		
a. Fluoruros de acilo	s	~1850
b. Cloruros de acilo	s	~1795
c. Bromuros de acilo	s	~1810
d. α,β-Insaturados y arilo	s y m	1780–1750 1750–1720
7. Amidas		
a. Vibraciones de tensión del grupo carbonilo:		
Primarias, sólido y disol. concentrada	s	~1650
Primarias, disolución diluida	s	~1690
Secundarias, sólido y disolución concentrada	s	1680–1630
Secundarias, disolución diluida	s	1700–1670
Terciarias, sólido y todas las disoluciones	s	1670–1630
Cíclicas, δ-lactamas	s	~1680
Cíclicas, γ-lactamas	s	~1700
Cíclicas, γ-lactamas, fusionadas con otro anillo	s	1750–1700
Cíclicas, β-lactamas	s	1760–1730
Cíclicas, β-lactamas, fusionadas con otro anillo, disolución diluida	s	1780–1770
Ureas, acíclicas	s	~1660
Ureas, cíclicas, anillo de 6 miembros	s	~1640
Ureas, cíclicas, anillo de 5 miembros	s	~1720
Uretanos	s	1740–1690
Imidas, acíclicas	s y s	~1710 ~1700
Imidas, cíclicas, anillo de 6 miembros	s y s	~1710 1700
Imidas, cíclicas, α,β-insaturadas, anillo de 6 miembros	s y s	~1730 ~1670
Imidas, cíclicas, anillo con 5 miembros	s y s	~1770 ~1700
Imidas, cíclicas, α,β-insaturadas anillo de 5 miembros	s y s	~1790 ~1710
b. Vibraciones de tensión N—H:		
Primarias, libres; dos bandas	m y m	~3500 ~3400
Primarias, enlazadas: dos bandas	m y m	~3350 ~3180
Secundarias, libres; una banda	m	~3430
Secundarias, enlazadas; una banda	m	3320–3140
c. Vibraciones de torsión N—H:		
Amidas primarias, disolución diluida	s	1620–1590
Amidas secundarias	s	1550–1510
C. Grupos cromóforos misceláneos		
1. Alcoholes y fenoles		
a. Vibraciones de tensión O—H:		
O—H libre	v, sh	3650–3590
O—H enlazado a hidrógeno de manera (intermolecular (cambio en la dilución)		
Compuesto de puente simple	v, sh	3550–3450
Asociación polimérica	s, b	3400–3200
Enlazado a hidrógeno de manera intramolecular (no hay cambio en la dilución)		
Compuestos de puente simple	v, sh	3570–3450
Compuestos quelato	w, b	3200–2500
b. Vibraciones de torsión del O—H y tensión C—O:		
Alcoholes primarios	s y s	~1050 1350–1260
Alcoholes secundarios	s y s	~1100 1350–1260
Alcoholes terciarios	s y s	~1150 1410–1310
Fenoles	s y s	~1200 1410–1310
2. Aminas		
a. Vibraciones de tensión N—H:		
Primarias, libres; dos bandas	m y m	~3500 ~3400
Secundarias, libres; una banda	m	3500–3310
Iminas (=N—N); una banda	m	3400–3300
Sales de aminas	m	3130–3030
b. Vibraciones de torsión N—H:		
Primarias	s-m	1650–1590
Secundarias	w	1650–1550
Sales de aminas	s y s	1600–1575 ~1500
c. Vibraciones C—N:		
Aromáticas, primarias	s	1340–1250
Aromáticas, secundarias	s	1350–1280
Aromáticas, terciarias	s	1360–1310
Alifáticas	w y w	1220–1020 ~1410
3. Compuestos de nitrógeno insaturados		
a. Vibraciones de tensión C≡N:		
Nitrilos de alquilo	m	2260–2240
Nitrilos de alquilo α,β-insaturados	m	2235–2215
Nitrilo de arilo	m	2240–2220
Isocianatos	m	2275–2240
Isocianuros	m	2220–2070
b. >C=N— Vibraciones de tensión (iminas, oximas)		
Vibraciones de tensión (iminas, oximas)		
Compuestos de alquilo	v	1690–1640
Compuestos α,β-insaturados	v	1660–1630
c. Vibraciones de tensión —N=N—, compuestos azo	v	1630–1575
d. Vibraciones de tensión —N=C=N—, diimida	s	2155–2130
e. Vibraciones de tensión $—N_3$, azidas	s y w	2160–2120 1340–1180
f. Compuestos nitro C—NO_2: Aromáticos	s	1570–1500

APÉNDICE 2B *(continuación)*

Grupo	Intensidad[a]	Intervalo (cm^{-1})	Grupo	Intensidad[a]	Intervalo (cm^{-1})
(compuestos nitro aromáticos)	y s	1370–1300	b. Vibraciones de tensión C═S	s	1200–1050
Alifáticos	s	1570–1550	c. Vibraciones de tensión S═O:		
	y s	1380–1370	Sulfóxidos	s	1070–1030
g. O—NO_2, nitratos	s	1650–1600	Sulfonas	s	1160–1140
	y s	1300–1250		y s	1350–1300
h. C—NO, compuesto nitroso	s	1600–1500	Sulfitos	s	1230–1150
i. O—NO, nitritos	s	1680–1650		y s	1430–1350
	y s	1625–1610	Cloruros de sulfonilo	s	1185–1165
4. Compuestos halogenados vibraciones de tensión C—X				y s	1370–1340
a. C—F	s	1400–1000	Sulfonamidas	s	1180–1140
b. C—Cl	s	800–600		y s	1350–1300
c. C—Br	s	600–500	Ácidos sulfónicos	s	1210–1150
d. C—I	s	~500		s	1060–1030
5. Compuestos con azufre				y s	~650
a. Vibraciones de tensión S—H	w	2600–2550	Tioésteres (C═O)S	s	~1690

[a] Abreviaciones: f = fuerte, m = medio, d = débil, v = variable, a = amplio, in = intenso, ~ = aproximado.
[b] Los bencenos sustituidos también muestran bandas débiles en la región de 2000-1670 cm^{-1}.

Apéndice 3

UV: REGLAS DE WOODWARD-FIESER PARA LA PREDICCIÓN DE LOS ESPECTROS UV-VISIBLE

Para emplear la espectroscopia UV-Visible para la determinación de la estructura, debemos conocer qué tipos de espectros corresponden a los tipos más comunes de sistemas conjugados. Las correlaciones más útiles entre las estructuras y los espectros UV fueron desarrollados a inicios de la década de 1940 por R. B. Woodward y L. F. Fieser. A estas correlaciones se les llaman reglas de Woodward-Fieser. Las reglas presentadas aquí sólo predicen la transición de energía más baja $\pi \rightarrow \pi^*$ del HOMO al LUMO. Los valores medidos de $\lambda_{máx}$ en diferentes disolventes pueden ser distintos, por lo general asumimos que el etanol es el disolvente.

En la explicación de estas reglas, usamos los términos especializados siguientes:

CROMÓFORO: cualquier grupo funcional (o asociación de grupos) responsables de la absorción.

AUXOCROMO: sustituyente que no es un cromóforo por sí mismo, pero altera la longitud de onda o la absortividad molar cuando se une a un cromóforo.

DESPLAZAMIENTO BATOCRÓMICO: desplazamiento hacia frecuencias menores y a mayores longitudes de onda (mayor $\lambda_{máx}$).

DESPLAZAMIENTO HIPSOCRÓMICO: desplazamiento hacia frecuencias mayores y a menores longitudes de onda (menor $\lambda_{máx}$).

ESPECTROS UV DE LOS DIENOS Y POLIENOS

Efectos batocrómicos de los grupos alquilo El sistema de enlaces dobles conjugados de una molécula (el cromóforo) es el factor más importante en la determinación de su espectro UV, pero la absorción también es afectada por los sustituyentes alquilo. Cada grupo alquilo unido al cromóforo sirve como un auxocromo, produciendo un pequeño desplazamiento batocrómico de alrededor de 5 nm. La tabla A3-1 muestra los efectos de la adición de grupos alquilo al buta-1,3-dieno.

TABLA A3-1 Valores de $\lambda_{máx}$ para algunos buta-1,3-dienos sustituidos

Número de grupos alquilo	Compuesto	$\lambda_{máx}$ (nm)
0	$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$	217
1	$CH_3{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$	224
1	$H_2C{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2$	220
2	$H_2C{=}C(CH_3){-}C(CH_3){=}CH_2$	226
2	$CH_3{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_3$	227
3	$CH_3{-}C(CH_3){=}CH{-}C(CH_3){=}CH_2$	232
4	$CH_3{-}C(CH_3){=}CH{-}C(CH_3){=}CH{-}CH_3$	241

EFECTOS DE LA CONFORMACIÓN

Para los dienos que están de manera predominante en la conformación *s-trans* (ya sea libre de rotar o mantenida en la conformación *s-trans*), Woodward y Fieser usaron un valor base de 217 nm, la $\lambda_{máx}$ para el buta-1,3-dieno no sustituido. A este valor, adiciónele 5 nm por cada sustituyente alquilo. Para los dienos que se mantienen en la conformación *s-cis* por medio de una anillo de seis miembros, el valor base es de 253 nm para el dieno, más 5 nm por cada sustituyente alquilo.



1 dieno acíclico (*s-trans*)
base de 217 nm

dieno cíclico transoide
base de 217 nm
+ 2 alquilo × (5 nm)

dieno cíclico cisoide
base de 253 nm
+ 2 alquilo × (5 nm)

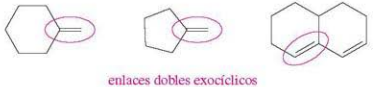
Enlaces dobles conjugados adicionales Para los trienos y sistemas conjugados más grandes, agregue 30 nm al valor base por cada enlace doble adicional. Sin embargo, el enlace doble adicional debe unirse en el extremo del sistema conjugado para extender la longitud del sistema de polieno para tener esta contribución grande de 30 nm.



trieno acíclico (*s-trans*)
217 nm + 30 nm = base de 247 nm

trieno cíclico cisoide
253 nm + 30 nm = base de 283 nm
+ 2 alquilo × (5 nm)

Las contribuciones de los grupos auxocrómicos se adicionan a los valores base del cromóforo del polieno. Adicione 5 nm por cada grupo alquilo y 5 nm si uno de los enlaces dobles en el sistema conjugado es exocíclico a un anillo. Un enlace doble exocíclico es uno que está unido a un anillo y que no está integrado en el ciclo.



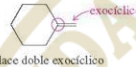
enlaces dobles exocíclicos

La tabla A3-2 resume los desplazamientos asociados con los grupos auxocrómicos comunes.

TABLA A3-2 Reglas de Woodward-Fieser para los dienos conjugados: valores para los grupos auxocrómicos

Agrupación	Corrección del sustituyente (nm)
otro C═C conjugado	+30
grupo alquilo	+5
grupo alcoxi (—OR)	0

Si uno de los enlaces dobles en el cromóforo es exocíclico, adicione otros 5 nm:

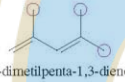


+5 (se le suman 30 nm si se alarga la conjugación del sistema)

Nota: estos valores se suman al valor base para el sistema del dieno.

Ejemplos La mejor manera de aprender a usar las reglas para la predicción de las absorciones UV es resolver algunos ejemplos. Los siguientes ejemplos muestran varias estructuras que siguen las reglas detenidamente y una que no lo hace.

1.



2,4-dimetilpenta-1,3-dieno

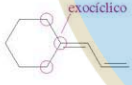
base:	217 nm
tres grupos alquilo:	15
$\lambda_{máx}$ predicha:	232 nm; observada: 232 nm

2.



base:	217 nm
dos grupos alquilo:	10
C═C exocíclico	5
$\lambda_{máx}$ predicha:	232 nm; observada: 230 nm

3.



base:	217 nm
dos grupos alquilo:	10
C═C exocíclico	5
$\lambda_{máx}$ predicha:	232 nm; observada: 236 nm

4.



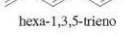
base:	217 nm
tres grupos alquilo:	15
C═C exocíclico	5
$\lambda_{máx}$ predicha:	237 nm; observada: 235 nm

5.



base:	253 nm
C═C conjugado	30
tres grupos alquilo:	15
C═C exocíclico	5
$\lambda_{máx}$ predicha:	303 nm; observada: 304 nm

6.



hexa-1,3,5-trieno

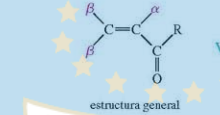
base:	217 nm
C═C conjugado	30
$\lambda_{máx}$ predicha:	247 nm; observada: 258 nm

ESPECTROS UV DE CETONAS Y ALDEHÍDOS CONJUGADOS

Transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ Como con los dienos y polienos, las absorciones más intensas en los espectros UV de los aldehídos y cetonas resultan a partir de las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$. Estas absorciones sólo son observables ($\lambda_{máx} > 200$ nm) si el enlace doble del grupo carbonilo está conjugado con otro enlace doble.

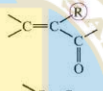
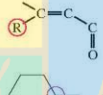
En la tabla A3-3 aparecen las reglas de Woodward-Fieser para cetonas y aldehídos conjugados. Observe que los efectos batocrómicos de los grupos alquilo dependen de su localización: de 10 nm para los grupos α al grupo carbonilo y de 12 nm para los grupos en las posiciones β. Las contribuciones de los enlaces dobles conjugados adicionales (30 nm) y de las posiciones exocíclicas de los enlaces dobles (5 nm) son similares a aquellas en los dienos y polienos.

TABLA A3-3 Reglas de Woodward-Fieser para cetonas y aldehídos conjugados



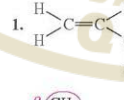
estructura general

Valores base: 210 nm si R = H (aldehído)
215 nm si R = alquilo (cetona)

Agrupación	Posición	Corrección
grupo alquilo, α		+10 nm
grupo alquilo, β		+12 nm
posición exocíclica de un enlace C=C		+5 nm
enlace doble conjugado adicional		+30 nm

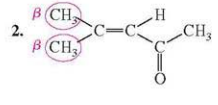
Los siguientes ejemplos muestran cómo las reglas de Woodward-Fieser predicen los valores de $\lambda_{máx}$ para una variedad de cetonas y aldehídos conjugados. Observe que las absortividades molares (ε) para estas transiciones son bastante grandes (>5000), como también observamos para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en los dienos y polienos conjugados.

1.



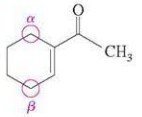
Valor base (sin correcciones)	210 nm
$\lambda_{máx}$ predicha	210 nm
$\lambda_{máx}$ experimental	= 210 nm, ε = 11,000

2.



Valor base	215 nm
2 × sustituyente β	24 nm
$\lambda_{máx}$ predicha	239 nm
$\lambda_{máx}$ experimental	= 237 nm, ε = 12,000

3.



Valor base	215 nm
sustituyente α	10 nm
sustituyente β	12 nm
$\lambda_{máx}$ predicha	237 nm
$\lambda_{máx}$ experimental	= 233 nm, ε = 12,500

4.



Valor base	215 nm
sustituyente α	10 nm
sustituyente β	12 nm
Enlace doble exocíclico	5 nm
$\lambda_{máx}$ predicha	242 nm
$\lambda_{máx}$ experimental	= 241 nm, ε = 5200

Transiciones $n \rightarrow \pi^*$ Como se explicó en la sección 18-5A, las cetonas y los aldehídos también muestran absorciones UV débiles ($\varepsilon \cong 10$ a 200) a partir de transiciones $n \rightarrow \pi^*$ "prohibidas". Debido a que el electrón promovido deja un orbital de no enlace (n) que es más alto en energía que el orbital de enlace pi, esta transición involucra una menor cantidad de energía y resulta en una absorción a una mayor longitud de onda (menor frecuencia). Las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de cetonas y aldehídos no conjugados sencillos dan absorciones con valores de $\lambda_{máx}$ entre 280 y 300 nm. Cada enlace doble adicionado en conjugación con el grupo carbonilo incrementa el valor de $\lambda_{máx}$ por alrededor de 30 nm.

Apéndice 4a

MÉTODOS Y SUGERENCIAS PARA PROPONER MECANISMOS

En este apéndice consideramos cómo un químico orgánico aproxima de manera sistemática un problema de mecanismo. Aunque no existe una "fórmula" para la resolución de todos los problemas de mecanismos, este método paso a paso debe dar un punto de inicio para que comience a adquirir experiencia y confianza. Los problemas resueltos que aplican este método aparecen en las páginas 153, 312, 488, 850, 1006, 1063, 1086.

DETERMINACIÓN DEL TIPO DE MECANISMO

Primero, determine qué condiciones o catalizadores están involucrados. En general, las reacciones pueden clasificarse como (a) que involucran electrófilos fuertes (incluidas las reacciones catalizadas por un ácido), (b) que involucran nucleófilos fuertes (incluidas las reacciones catalizadas por un base) o (c) que involucran radicales libres. Estos tres tipos de mecanismos son bastante distintos y primero debe tratar de determinar qué tipo está involucrado. Si no está seguro, puede desarrollar más de un tipo de mecanismo y observar cuál se ajusta mejor a los hechos.

(a) En presencia de un ácido fuerte o un reactivo que puede formar un electrófilo fuerte, es probable que el mecanismo involucre electrófilos fuertes como intermediarios. Las reacciones catalizadas por un ácido y las reacciones que involucran carbocationes (como las S_N1, E1 y la mayoría de las deshidrataciones de alcoholes) por lo general entran en esta categoría.

(b) En presencia de una base fuerte o un nucleófilo fuerte, es probable que el mecanismo involucre nucleófilos fuertes como intermediarios. Las reacciones catalizadas por una base y en las que su rapidez depende de la fuerza de la base (como la S_N2 y E2) por lo general entran en esta categoría.

(c) Las reacciones por radicales libres por lo general requieren un iniciador de radicales libres como el cloro, el bromo, el NBS, el AIBN o un peróxido. En la mayoría de las reacciones por radicales libres, no se necesita de un ácido o una base fuerte.

PUNTOS A OBSERVAR EN TODOS LOS MECANISMOS

Una vez que ha determinado qué tipo de mecanismo es el probable, algunos principios generales pueden ayudarlo para proponer un mecanismo. Sin embargo, sin importar el tipo de mecanismo debe seguir las tres reglas generales en la propuesta de un mecanismo:

1. **Dibuje todos los enlaces y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono afectado a lo largo del mecanismo. No use fórmulas condensadas o de línea-ángulo para los sitios de reacción.** Tres átomos de carbono enlazados es más probable que sean intermediarios reactivos: los carbocationes en las reacciones que involucran electrófilos fuertes, los carbaniones en las reacciones que involucran nucleófilos fuertes y los radicales libres en reacciones por radicales. Si dibuja fórmulas condensadas o de línea-ángulo, podría no colocar un átomo de hidrógeno y mostrar una especie reactiva en el carbono equivocado.
2. **Muestre sólo un paso a la vez. No muestre dos o tres enlaces que cambian posición en un paso, a menos que los cambios tengan lugar en forma concertada (se lleven a cabo de manera simultánea).** Por ejemplo, tres pares de electrones se mueven en realidad en un paso en la reacción de Diels-Alder; sin embargo, en la deshidratación de un alcohol, la protonación del grupo hidroxilo y la pérdida de agua son dos pasos separados.
3. **Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones, siempre del nucleófilo (donador de electrones) al electrófilo (aceptor de electrones).** Por ejemplo, un protón no tiene electrones para donar, por lo que nunca debe dibujarse una flecha curva del H^+ a ningún otro reactivo. Cuando se protona un alqueno, la flecha debe ir de los electrones del enlace doble al protón. No trate de usar flechas curvas para "señalar" a dónde va el protón (u otro reactivo). En una reacción por radicales libres, las flechas con media cabeza muestran electrones solos que se juntan para formar enlaces o que se separan para formar otros radicales.

MÉTODOS PARA TIPOS ESPECÍFICOS DE MECANISMOS

Reacciones que involucran electrófilos fuertes Principios generales: cuando está presente un ácido o un electrófilo fuerte, se esperan intermediarios que sean ácidos fuertes y electrófilos fuertes. Los intermediarios catiónicos son comunes, pero evite dibujar cualquier ion con más de una carga +. Podrían estar involucrados carbocationes, átomos de oxígeno protonados (tres enlaces), átomos de nitrógeno protonados (cuatro enlaces) y otros ácidos fuertes. Cualquier base y nucleófilo en tal reacción por lo general es débil. Evite dibujar los carbaniones, los iones hidróxido y otras bases fuertes. Es probable que no coexistan con ácidos fuertes y electrófilos fuertes.

Los grupos funcionales con frecuencia se convierten en carbocationes o en otros electrófilos fuertes por medio de la protonación o la reacción con un electrófilo fuerte, después el carbocatión u otro electrófilo fuerte reacciona con un nucleófilo débil como un alqueno o el disolvente.

1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos e identifique qué átomos de carbono en los productos son más probables que se deriven de qué átomos de carbono en los reactivos.
2. Considere si alguno de los reactivos es un electrófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no, considere cómo podría convertirse uno de los reactivos en un electrófilo fuerte por medio de la protonación de un sitio básico, la formación de un complejo con un ácido de Lewis o una ionización.
3. Considere cómo un sitio nucleofílico u otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede atacar a este electrófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación del enlace.

   Si el intermediario es un carbocatión, considere si es probable que se reordene para formar un enlace en el producto.

   Si no hay un ataque nucleofílico posible que se conduzca en la dirección del producto, considere otras maneras de convertir uno de los reactivos en un electrófilo fuerte.
4. Considere cómo podría convertirse el producto del ataque nucleofílico al producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.

5. Dibuje todos los pasos usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Procure mostrar sólo un paso a la vez.

Reacciones que involucran nucleófilos fuertes Principios generales: cuando está presente una base o un nucleófilo fuerte, se esperan intermediarios que sean bases fuertes y nucleófilos fuertes. Los intermediarios aniónicos son comunes, pero evite dibujar cualquier ion con más de una carga negativa. Podrían estar involucrados iones alcóxido, iones hidróxido, carbaniones estabilizados y otras bases fuertes. Cualquier ácido y electrófilo en tal reacción por lo general es débil. Evite dibujar los carbocationes, el H^+ libre, los grupos carbonilo protonados, los grupos hidroxilo protonados y otros ácidos fuertes. No es probable que coexistan con bases fuertes y nucleófilos fuertes.

Los grupos funcionales con frecuencia se convierten en nucleófilos fuertes por medio de la desprotonación del grupo; por medio de la desprotonación de la posición alfa de un grupo carbonilo, grupo nitro o nitrilo; o por medio del ataque de otro nucleófilo fuerte. Después el carbanión resultante u otro nucleófilo reacciona con un electrófilo débil como un grupo carbonilo, un haluro de alquilo o el enlace doble de un aceptor de Michael.

1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos e identifique qué átomos de carbono en los productos es más probable que se deriven de qué átomos de carbono en los reactivos.
2. Considere si alguno de los reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no, considere cómo podría convertirse uno de los reactivos a un nucleófilo fuerte por medio de la desprotonación de un sitio ácido o por medio de un ataque sobre un sitio electrofílico.
3. Considere cómo un sitio electrofílico u otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede experimentar un ataque por el nucleófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación del enlace.

   Si no puede encontrarse un sitio electrofílico apropiado, considere otra manera de convertir uno de los reactivos en un nucleófilo fuerte.
4. Considere cómo podría convertirse el producto del ataque nucleofílico en producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.
5. Dibuje todos los pasos usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Procure mostrar sólo un paso a la vez.

Reacciones que involucran radicales libres Principios generales: las reacciones por radicales libres en lo general proceden por medio de mecanismos de reacción en cadena, usando un iniciador con un enlace que se rompe con facilidad (como el cloro, el bromo o un peróxido) para comenzar la reacción en cadena. Al dibujar el mecanismo, espere radicales libres intermediarios (en especial intermediarios altamente sustituidos o estabilizados por resonancia). Por lo regular no están involucrados intermediarios catiónicos e intermediarios aniónicos. Busque los radicales libres más estables y evite los radicales con energía alta como los átomos de hidrógeno.

Iniciación

1. Dibuje un paso que involucre la ruptura homolítica (radicales libres) del enlace débil en el iniciador para formar dos radicales.
2. Dibuje una reacción del radical iniciador con uno de las materias primas para formar una versión de radical libre de la materia prima.

   El iniciador podría abstraer un átomo de hidrógeno o adicionarse a un enlace doble, dependiendo de qué reacción conduzca hacia el producto observado. Quizá desee considerar las energías de disociación de enlace para observar qué reacción está favorecida de manera energética.

Propagación

1. Dibuje una reacción de la versión de radical libre de la materia prima con otra molécula de una materia prima para formar un enlace necesario en el producto y generar un nuevo radical intermediario. Pueden necesitarse dos o más pasos de propagación para obtener la reacción en cadena completa.

Finalización

1. Dibuje los pasos de finalización mostrando la recombinación o destrucción de los radicales. Los pasos de finalización son reacciones secundarias y no una parte del mecanismo de formación del producto. La reacción de dos radicales libres cualesquiera para formar una molécula estable es un paso de finalización, como los es una colisión de un radical libre con las paredes del contenedor o reactor.

Apéndice 4b

SUGERENCIAS PARA EL DESARROLLO DE SÍNTESIS MULTIPASOS

En este apéndice, consideramos cómo un químico orgánico aborda de manera sistemática un problema de síntesis multipasos. Como con los problemas de mecanismos, no existe una "fórmula" confiable que pueda usarse para resolver todos los problemas de síntesis, sin embargo, los estudiantes necesitan una guía de cómo deben comenzar.

En un problema de síntesis multipasos, la solución rara vez es aparente de inmediato. Una síntesis se desarrolla mejor de manera sistemática, trabajando a la inversa (en la dirección *retrosintética*) y considerando maneras alternas de resolución de cada paso de la síntesis. Un método retrosintético estricto requiere la consideración de todas las posibilidades para el paso final, la evaluación de cada reacción y evaluar todas las formas para crear cada uno de los precursores posibles.

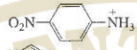
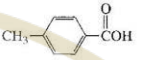
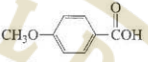
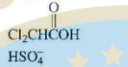
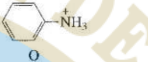
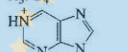
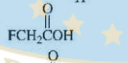
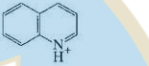
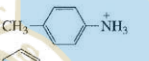
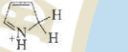
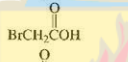
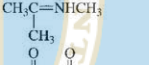
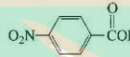
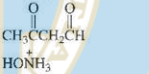
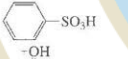
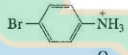
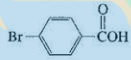
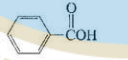
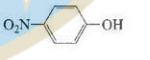
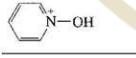
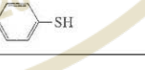
Este método exhaustivo requiere de mucho tiempo. Funciona bien en una computadora poderosa, pero la mayoría de los químicos orgánicos resuelven los problemas de manera más directa abordando el aspecto crucial del problema: los pasos que construyen el esqueleto de carbono. Una vez que se ensambla el esqueleto de carbono (con funcionalidad aprovechable), la conversión de los grupos funcionales en los requeridos en la molécula objetivo es relativamente sencilla.

Los siguientes pasos sugieren un método sistemático para el desarrollo de una síntesis multipasos. Estos pasos deben ayudarle a organizar sus pensamientos y abordar las síntesis como lo hace la mayoría de los químicos orgánicos: por lo general en una dirección retrosintética, pero con gran énfasis en los pasos cruciales que forman el esqueleto de carbono de la molécula objetivo. Los problemas resueltos que aplican este método aparecen en las páginas 372, 413 y 499.

1. Revise los grupos funcionales y el esqueleto de carbono del compuesto objetivo, considerando qué tipos de reacciones podrían usarse para crearlos.
2. Revise los grupos funcionales y los esqueletos de carbono de las materias primas (si se especifican) y observe cómo sus esqueletos podrían encajar en el esqueleto del compuesto objetivo.
3. Compare los métodos para ensamblar el esqueleto de carbono del compuesto objetivo. ¿Cuáles producen un intermediario clave con el esqueleto de carbono apropiado y los grupos funcionales posicionados de manera correcta para la conversión a la funcionalidad en la molécula objetivo?

   También observe qué grupos funcionales se requieren en los reactivos para los pasos de formación del esqueleto y si son fácilmente accesibles a partir de las materias primas especificadas.
4. Escriba los pasos involucrados al ensamblar el intermediario clave con el esqueleto de carbono correcto.
5. Compare los métodos para la conversión de los grupos funcionales de los intermediarios clave en los del compuesto objetivo, y seleccione las reacciones que probablemente formen el producto correcto. Los grupos funcionales reactivos con frecuencia se adicionan en un paso final en una síntesis, para evitar que interfieran con los primeros pasos.
6. Regrésese tantos pasos como sea necesario, compare los métodos en la síntesis de los reactivos necesarios para el ensamble del intermediario clave. (Este proceso quizá requiera la escritura de varias secuencias de reacción posibles y su evaluación, tomando en cuenta las materias primas específicas).
7. Resuma la síntesis completa en la dirección directa, incluyendo todos los pasos y todos los reactivos, y compruebe que no haya errores ni omisiones.

APÉNDICE 5 Valores de pK_a para los compuestos representativos

Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
$CH_3C{\equiv}\overset{+}{N}H$	−10.1		1.0		4.3
HI	−10				
HBr	−9		1.0		4.5
	−8		1.3		4.6
	−7.3	HSO_4^-	2.0		
HCl	−7	H_3PO_4	2.1		4.8
$CH_3\overset{+}{S}H_2$	−6.8		2.5		
	−6.5		2.7		4.9
	−6.1				
H_2SO_4	−5		2.8		5.1
	−3.8		2.9		5.2
$CH_3CH_2\overset{+}{O}HCH_2CH_3$	−3.6		3.2		5.3
$CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2$	−2.4	HF	3.2		
$CH_3\overset{+}{O}H_2$	−2.5	HNO_2	3.4		5.5
H_3O^+	−1.7		3.4		
HNO_3	−1.3				5.9
CH_3SO_3H	−1.2		3.8		6.0
	−0.60		3.9	H_2CO_3	6.4
	0.0				6.8
	0.2		4.0	H_2S	7.0
	0.64		4.2		7.1
	0.79			$H_2PO_4^-$	7.2
					7.8

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
FUNDADA EN 1620
QUITO

APÉNDICE 5 Valores de pK_a para los compuestos representativos

Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
	8.0		10.7		17
$H_2\overset{+}{N}NH_3$	8.1	$(CH_3)_2\overset{+}{N}H_2$	10.7	$(CH_3)_3COH$	18
		$CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$	10.7		20
	8.2				
$CH_3CH_2NO_2$	8.6		11.1		24.5
	8.9			$HC\equiv CH$	25
				$CH_3C\equiv N$	25
	8.9		11.3		
					30
$HC\equiv N$	9.1	HPO_4^{2-}	12.3	NH_3	36
		CF_3CH_2OH	12.4		36
	9.3		13.3	CH_3NH_2	40
		$HC\equiv CCH_2OH$	13.5		41
	9.4		13.7		43
$\overset{+}{N}H_4$	9.4				
$HOCH_2CH_2\overset{+}{N}H_3$	9.5		13.9	$CH_2{=}CHCH_3$	43
	9.8			$CH_2{=}CH_2$	44
			14.4		46
	10.0	CH_3OH	15.5	CH_4	50
		H_2O	15.7	CH_3CH_3	50
	10.2	CH_3CH_2OH	15.9		
HCO_3^-	10.2		16		
CH_3NO_2	10.2				
	10.3		16.0		
CH_3CH_2SH	10.5				
$(CH_3)_3\overset{+}{N}H$	10.6		~17		
	10.7				
$CH_3\overset{+}{N}H_3$	10.7				

RESPUESTAS A PROBLEMAS SELECCIONADOS

Estas respuestas breves en ocasiones están incompletas, pero deben ponerlo en el camino correcto. Las respuestas completas a todos los problemas se encuentran en el *Manual de soluciones*.

CAPÍTULO 15

15.1. (a) hexa-2,4-dieno < hexa-1,3-dieno < hexa-1,4-dieno < hexa-1,5-dieno < hexa-1,2-dieno < hexa-1,3,5-trieno; (b) tercero < quinto < cuarto < segundo < primero. **15.8.** (a) **A** es 3,4-dibromobut-1-eno; **B** es 1,4-dibromobut-2-eno; (c) Sugerencia: **A** es el producto cinético, **B** es el producto termodinámico; (d) Isomerización a una mezcla en equilibrio. 10% **A** y 90% **B**. **15.9.** (a) 1-(bromometil)ciclohexeno y 2-bromo-1-metilenciclohexano. **15.11.** (a) 3-bromociclopenteno; (c) $PhCH_2Br$ **15.12.** Ambos generan el mismo carbanión alílico. **15.13.** En esta reacción, los alquillitios o los reactivos de Grignard pueden usarse de manera indistinta. (a) bromuro de alilo + fenillitio; (b) isopropillitio + 1-bromobut-2-eno; (c) 1,4-dibromobut-2-eno + dos equivalentes de propillitio. 15.20. (b) cicloadición [4 + 2] de un butadieno con solo uno de los enlaces dobles del otro butadieno. **15.21.** 800. **15.22.** (a) 353 nm; (b) 313 nm; (c) 232 nm; (d) 273 nm; (e) 292 nm. **15.24.** (a) aislado; (b) conjugado; (c) acumulado; (d) conjugado; (e) conjugado; (f) acumulado y conjugado. **15.25.** (a) alilciclohexano; (b) 3-clorociclopenteno; (c) 3-bromo-2-metilpropeno (e) 4-bromobut-2-en-1-ol y 1-bromobut-3-en-2-ol; (f) 5,6-dibromohexa-1,3-dieno, 1,6-dibromohexa-2,4-dieno y 3,6-dibromohexa-1,4-dieno (minoritario); (g) 1-(metoximetil)-2-metilciclopenteno y 1-metil-2-metilen-1-metoxi-ciclopentano; (h) y (i) aductos de Diels-Alder. **15.26.** (a) bromuro de alilo + Grignard de isobutilo; (b) 1-bromo-3-metilbut-2-eno + $CH_3CH_2C(CH_3)_2MgBr$; (c) ciclopentil-MgBr + 1-bromopent-2-eno. **15.28.** (a) 19,000; (b) segunda estructura. 15.32. (a) Se isomeriza el producto. 1630 conjugados sugeridos; (b) 2-propilciclohexa-1,3-dieno.

CAPÍTULO 16

16.2. (a) +31.8 kJ/mol; (b) −88.6 kJ/mol; (c) −112.0 kJ/mol. **16.5.** Dos de los ocho electrones pi no están apareados en dos orbitales no enlazados, una configuración inestable. **16.7.** (a) no aromático (los Hs internos evitan la planaridad); (b) no aromático (un átomo del anillo no tiene un orbital *p*); (c) aromático, [14]anuleno; (d) aromático (en el sistema externo). **16.8.** El azuleno es aromático, pero los otros dos son antiaromáticos. **16.10.** El catión (ion ciclopropenio) es aromático; el anión es antiaromático. **16.12.** (a) antiaromático si es plano; (b) aromático si es plano; (c) aromático si es plano; (d) antiaromático si es plano; (e) no aromático; (f) aromático si es plano. **16.14.** fluoroborato de ciclopropenio. **16.19.** (a) aromático; (b) aromático; (c) no aromático; (d) aromático; (e) aromático; (f) no aromático; (g) aromático. **16.24.** (a) fluorobenceno; (b) 4-fenilbut-1-ino; (c) 3-metilfenol o *m*-cresol; (d) *o*-nitroestireno; (e) ácido *p*-bromobenzoico; (f) éter isopropil fenílico; (g) 3,4-dinitrofenol; (h) éter bencil etílico. **16.25.** 3-fenilprop-2-en-1-ol. **16.28.** (a) *o*-diclorobenceno; (b) *p*-nitroanisol; (c) ácido 2,3-dibromobenzoico; (d) 2,7-dimetoxinaftaleno; (e) ácido *m*-clorobenzoico; (f) 2,4,6-triclorofenol; (g) 2-*sec*-butilbenzaldehído; (h) fluoroborato de ciclopropenio. **16.30.** El segundo se desprotona a un anión ciclopentadienilo aromático. **16.31.** (d), (e) La cuarta estructura, con dos anillos de tres miembros, era considerada la más probable y se le llamaba benceno de Ladenburg. **16.37.** (a) tres; (b) uno; (c) *meta*-dibromobenceno. **16.38.** (a) α-cloroacetofenona; (b) 4-bromo-1-etilbenceno. **16.45.** 2-isopropil-5-metilfenol.

CAPÍTULO 17

17.4. El complejo sigma para el *p*-xileno tiene la carga + en dos carbonos 2° y un carbono 3°, en comparación con tres carbonos 2° en el benceno. **17.10.** El bromo *se adiciona* al alqueno pero *se sustituye* en el éter arílico, emitiendo HBr gaseoso. **17.11.** Se usa un ácido fuerte para la nitración y se protona el grupo amino de la anilina a un grupo $—NH_3^+$ desactivador. **17.13.** 1-Bromo-1-cloriclohexano; el catión intermediario es estabilizado por la forma de resonancia de un ion bromonio. **17.14.** (a) 2,4- y 2,6-dinitrotolueno; (b) 3-cloro-4-nitrotolueno y 5-cloro-2-nitrotolueno; (c) ácido 3- y 5-nitro-2-bromobenzoico; (d) ácido 4-metoxi-3-nitrobenzoico (e) 5-metil-2-nitrofenol y 3-metil-4-nitrofenol. **17.17.** (a) fenilciclohexano; (b) *o*- y *p*-metilanisol, con productos de polialquilación; (c) 1-isopropil-4-(1,1,2-trimetilpropil)benceno. **17.18.** (a) fenilciclohexano; (b) *ter*-butilbenceno; (c) *p*-di-*ter*-butilbenceno; (d) *o*- y *p*-isopropiltolueno. **17.19.** (a) *ter*-butilbenceno; (b) 2- y 4-*sec*-butiltolueno; (c) no hay reacción; (d) (1,1,2-trimetilpropil)benceno. **17.20.** (a) *sec*-butilbenceno y otros; (b) Correcto; (c) +disustituido, trisustituido; (d) No, desactivado; (e) Correcto. **17.22.** (a) $(CH_3)_2CHCH_2COCl$, benceno, $AlCl_3$; (b) $(CH_3)_3CCOCl$, benceno, $AlCl_3$; (c) PhCOCl, benceno, $AlCl_3$; (d) CO/HCl, $AlCl_3$/CuCl, anisol; (f) Clemmensen en (b); (g) $CH_3(CH_2)_2COCl$, benceno, $AlCl_3$ después Clemmensen. **17.23.** El fluoruro sale en un paso exotérmico rápido; el enlace C—F es el único ligeramente debilitado en el estado de transición como el del reactivo (postulado de Hammond). **17.25.** (a) 2,4-dinitroanisol; (b) 2,4- y 3,5-dimetilfenol; (c) *N*-metil-4-nitroanilina; (d) 2,4-dinitrofenilhidracina. **17.29.** (a) (triclorometil)hexaclorociclohexano; (c) *cis*- y *trans*-1,2-dimetilciclohexano; (d) 1,4-dimetilciclohexa-1,4-dieno. **17.30.** (a) ácido benzoico; (b) ácido tereftálico (ácido bencen-1,4-dicarboxílico); (c) ácido ftálico (ácido bencen-1,2-dicarboxílico). **17.33.** 60% beta, 40% alfa, razón de las reactividades = 1.9 a 1. **17.36.** (a) 1-bromo-1-fenilpropano. **17.38.** (a) HBr, después el reactivo de Grignard con óxido de etileno; (b) CH_3COCl y $AlCl_3$, después Clemmensen, Br_2 y luz, después $^-OCH_3$; (c) nitrato, después Br_2 y luz, después NaCN. **17.40.** (a) 3-etoxitolueno; (b) acetato de *m*-tolilo; (c) 2,4,6-tribromo-3-metilfenol; (d) 2,4,6-tribromo-3-(tribromometil)fenol; (e) 2-metil-1,4-benzoquinona; (f) 2,4-di-*ter*-butil-3-metilfenol. **17.50.** indanona. **17.55.** La especie amarilla es el catión trifenilmetilo. **17.60.** Control cinético a 0 °C, control termodinámico a 100 °C.

CAPÍTULO 18

18.1. (a) 5-hidroxihexan-3-ona; etil β-hidroxipropil cetona; (b) 3-fenilbutanal; β-fenilbutiraldehído; (c) *trans*-2-metoxiciclohexanocarbaldehído; (d) 6,6-dimetilciclohexa-2,4-dienona. **18.2.** (a) 2-fenilpropanal; (b) acetofenona. **18.3.** No hay hidrógenos γ.

18.5. (a) <200, 280; (b) 230, 310; (c) 280, 360; (d) 270, 350.
18.9. (a) heptan-3-ona; (b) fenilacetonitrilo; (c) bencilciclopentilcetona.
18.11. (a) alcohol bencílico; (b) benzaldehído; (c) hept-1-en-3-ona.
(d) 3-butilpenta-1,4-dien-3-ol; **18.14.** El $[(CH_3)_3P{-}R]^+$ podría perder un protón del CH_3. **18.17.** (a) Wittig del $PhCH_2Br$ + acetona; (b) Wittig del CH_3I + $PhCOCH_3$; (c) Wittig del $PhCH_2Br$ + PhCH=CHCHO; (d) Wittig del EtBr + ciclohexanona.
18.19. segundo < cuarto < primero < tercero. **18.23.** Isómeros Z y E. **18.24.** (a) ciclohexanona y metilamina; (b) butan-2-ona y amoniaco; (c) acetaldehído y anilina; (d) 6-aminohexan-2-ona.
18.28. (a) benzaldehído y semicarbacida; (b) alcanfor e hidroxilamina; (c) tetralona y fenilhidracina; (d) ciclohexanona y 2,4-DNP; (e) 4-(*o*-aminofenil)butan-2-ona. **18.31.** (a) tetralona y etanol; (b) acetaldehído y propan-2-ol; (c) hexano-2,4-diona y etanodiol; (d) tetralona y propano-1,3-diol; (e) 5-hidroxipentanal y ciclohexanol; (f) $(HOCH_2CH_2CH_2)_2CHCHO$. **18.35.** (a) ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico; (b) ácido 4-oxociclohexanocarboxílico; (c) ácido 3-oxociclohexanocarboxílico; (d) ácido *cis*-3,4-dihidroxiciclohexanocarboxílico. **18.37.** (a) indano; (b) hexano; (c) etilen acetal de la 2-propilciclohexanona; (d) propilciclohexanona. **18.42.** 240 nm y 300–320 nm. **18.43.** hexano-2,5-diona. **18.44.** 1-fenilbutan-2-ona (benciletilcetona). **18.47.** ciclobutanona. **18.52.** (todos cat. por H^+) (a) ciclobutanona e hidroxilamina; (b) benzaldehído y ciclopentilamina; (c) bencilamina y ciclopentanona; (d) β-tetralona y etilenglicol; (e) ciclohexilamina y acetona; (f) ciclopentanona y metanol.
18.57. (a) $NaBD_4$, después H_2O; (b) $NaBH_4$, después D_2O; (c) $NaBH_4$, después D_2O. **18.60.** (a) $CH_3CH_2CH_2COCl$ y $AlCl_3$, después Clemmensen; (b) EtMgBr, después H_3O^+; (c) $Cl_2/FeCl_3$, después proceso Dow al fenol; NaOH, CH_3I, después Gatterman; (d) oxidar al ácido, $SOCl_2$, después $AlCl_3$. **18.64.** (a) hexan-3-ona; (b) 2- y 3-hexanona; (c) hexan-2-ona; (d) ciclodecanona; (e) 2- y 3-metilciclodecanona. **18.66.** A es heptan-2-ona. **18.72.** (b) El "éter THP" es un acetal, estable en base pero hidrolizado por el ácido.
18.73. A es el etileno cetal de la butan-2-ona; B es butan-2-ona.
18.74. *trans*-but-2-enal (crotonaldehído).

CAPÍTULO 19

19.1. La piridina, la 2-metilpiridina, la pirimidina, el pirrol, el imidazol, el indol y la purina son aromáticos. **19.3.** (a) pentan-2-amina; (b) *N*-metilbutan-2-amina; (c) *m*-aminofenol; (d) 3-metilpirrol; (e) *trans*-ciclopentano-1,2-diamina; (f) *cis*-3-aminociclohexanocarbaldehído. **19.4.** (a) se resuelve (carbonos quirales); (b) no se resuelve (invierte los N); (c) simétrico; (d) no se resuelve; el protón en el N es eliminable; (e) se resuelve (sal cuaternaria quiral).
19.6. (a) anilina < amoniaco < metilamina < NaOH; (b) *p*-nitroanilina < anilina < *p*-metilanilina; (c) pirrol < anilina < piridina < piperidina; (d) 3-nitropirrol < pirrol < imidazol. **19.7.** (a) amina secundaria; (b) amina primaria; (c) alcohol. **19.8.** isobutilamina
19.9. (a) piperidina; (b) dietilmetilamina; (c) propanal; (d) propan-1-ol.
19.16. (a) bencilamina + CH_3I en exceso; (b) 1-bromopentano + NH_3 en exceso; (c) bromuro de bencilo + NH_3 en exceso.
19.17. (a) $CH_3CONHCH_2CH_3$; (b) $PhCON(CH_3)_2$; (c) *N*-hexanoilpiperidina. **19.23.** (a) cloruro de ciclohexanodiazonio (después ciclohexanol y ciclohexeno); (b) *N*-etil-*N*-nitrosohexan-2-amina; (c) *N*-nitrosopiperidina; (d) cloruro de bencenodiazonio.
19.25. (a) diazotizar, después HBF_4, calentar; (b) diazotizar, después CuCl; (c) proteger el (CH_3COCl), después 3 $CH_3I/AlCl_3$, H_3O^+, diazotizar, H_3PO_2; (d) diazotizar, después CuBr; (e) diazotizar, después KI; (f) diazotizar, después CuCN; (g) diazotizar, después H_2SO_4, H_2O, calor; (h) diazotizar, después acoplar con resorcinol.
19.26. (a) CH_3NH_2, $Na(AcO)_3BH$; (b) PhCHO, $Na(AcO)_3BH$; (c) anilina/H^+, después $LiAlH_4$; (d) H_2NOH/H^+, después $LiAlH_4$; (e) H_2NOH/H^+ después $LiAlH_4$; (f) piperidina + ciclopentanona + $Na(AcO)_3BH$. **19.31.** (a) nitrar, reducir; (b) bromar, después nitrar y reducir; (c) nitrar, después bromar y reducir; (d) oxidar a tolueno, después nitrar y reducir. **19.33.** Reordenamiento de Hofmann con retención de la configuración. **19.38.** sólo (b), (d), (f) y (h).
19.40. (a) 2-feniletilamina; (b) butano-1,4-diamina; (c) *trans*-2-fenilciclopropanamina. **19.53.** (a) trietilamina; (b) Se convierte un ácido a su sal de amonio sólida. (c) Enjuagar la ropa con vinagre diluido (ácido acético). **19.56.** A es butan-2-amina; B es dietilamina.
19.58. 2,2-dimetilpropan-1-amina.

CAPÍTULO 20

20.2. (a) ácido 3-metil-2-yodopentanoico; ácido β-metil-α-yodovalérico; (b) ácido (*Z*)-3,4-dimetilhex-3-enoico; (c) ácido 2,3-dinitrobenzoico; (d) ácido *trans*-1,2-ciclohexanodicarboxílico; (e) ácido 2-clorobenceno-1,4-dicarboxílico; ácido 2-cloroterefálico; (f) ácido 3-metilhexanodioico; ácido β-metiladípico. **20.3.** (a) primero, segundo, tercero; (b) tercero, segundo, primero; (c) tercero, segundo, cuarto, primero.
20.7. OH ácido amplio centrado aproximadamente 3000; carbonilo conjugado aproximadamente 1690; C=C aproximadamente 1650.
20.8. (a) ácido propanoico; (b) triplete del protón —CHO entre δ9 y δ10.
20.11. (a) $KMnO_4$ (b) $KMnO_4$; (c) PhMgBr + óxido de etileno, oxidar; (d) PBr_3, Grignard, CO_2; (e) $KMnO_4$, concentrado, calor; (f) KCN, después H_3O^+. **20.15.** (a) metanol y ácido salicílico, H^+; disolvente metanol, agente deshidratante; (b) metanol y ácido fórmico, H^+, destilación del producto a medida que se forma; (c) etanol y ácido fenilacético, H^+, disolvente etanol, agente deshidratante.
20.16. (a) vea la esterificación de Fischer; (b) $C{-}^{18}O{-}CH_3$; (c) espectrometría de masas. **20.19.** (a) ácido fenilacético y $LiAlH_4$; (b) ácido fenilacético y $LiAlH_4$, después PCC; (c) ácido 3-oxociclopentanocarboxílico + B_2H_6, después H_3O^+. **20.21.** (a) benceno + CH_3CH_2COCl, $AlCl_3$; o ácido propanoico + 2 PhLi, después H_3O^+; (b) Adicionar 2 CH_3Li, después H_3O^+. **20.36.** (a) Grignard + CO_2; o KCN, después H_3O^+; (b) $KMnO_4$, concentrado, calor; (c) Ag^+; (d) $SOCl_2$, después $Li(t\text{-}BuO)_3AlH$; o $LiAlH_4$, después PCC; (e) CH_3OH, H^+; o CH_2N_2; (f) $LiAlH_4$ o B_2H_6; (g) $SOCl_2$, después exceso de CH_3NH_2. **20.38.** diasterómeros. **20.40.** (a) ácido 2-fenilpropanoico; (b) ácido 2-metilpropenoico; (c) ácido *trans*-hex-2-enoico.
20.45. (a) almacén; heptaldehído, estudiantes, ácido heptanoico; (b) oxidación por el aire; (c) preparar muestras recientes inmediatamente antes del uso. **20.50.** ácido fenoxiacético.

CAPÍTULO 21

21.2. No hay C—H del aldehído en 2700 y 2800; no hay O—H del ácido centrado en 3000. **21.4.** (a) C=O del cloruro de ácido en 1810; (b) $H_2C{=}CHCONH_2$ de la amida primaria en 1640, dos N—H alrededor de 3300; (c) doble absorción del C=O del anhídrido en 1740 y 1810. **21.5.** (a) acrilamida; (b) lactona del ácido 5-hidroxihexanoico.
21.8. (a) etanol, cloruro de propionilo; (b) fenol, cloruro de 3-metilhexanoilo; (c) alcohol bencílico; cloruro de benzoilo; (d) ciclopropanol, cloruro de ciclohexanocarbonilo; (e) alcohol *t*-butílico, cloruro de acetilo; (f) alcohol alílico, cloruro de succinoilo. **21.9.** (a) dimetilamina, cloruro de acetilo; (b) anilina, cloruro de acetilo; (c) amoniaco, cloruro de ciclohexanocarbonilo; (d) piperidina, cloruro de benzoilo.
21.10. (i) $PhCH_2OH$; (ii) Et_2NH. **21.25.** (a) butan-1-amina; (b) ciclohexiletilamina; (c) $(CH_2)_8NH$ (anillo de 7 miembros); (d) morfolina; (e) ciclohexilmetilpropilamina.

21.30. (a) benceno + cloruro de acetilo; (b) benceno + cloruro de benzoilo; (c) benceno + cloruro de butirilo, después Clemmensen. **21.32.** (a) alcohol *n*-octílico, anhídrido fórmico acético (no hay cloruro de formilo); (b) alcohol *n*-octílico, anhídrido acético (económico, fácil de usar); (c) anhídrido ftálico, amoniaco (el anhídrido forma la monoamida); (d) anhídrido succínico, metanol (el anhídrido forma el monoéster). **21.34.** (a) anhídrido acético; (b) metanol, H^+; (c) $LiAlH_4$, después protonar; (d) $PhNH_2$, entibiar. **21.37.** (a) $SOCl_2$, después $HN(CH_3)_2$, después $LiAlH_4$; (b) anhídrido acético, después $LiAlH_4$. **21.38.** (a) $SOCl_2$, después NH_3, después $POCl_3$; (b) $LiAlH_4$, formar tosilato, NaCN; (c) Fe/HCl, diazotizar, CuCN. **21.45.** (a) benzoato de etilo; (b) anhídrido benzoico acético; (c) PhCONHPh; (d) 4-metoxibenzofenona; (e) Ph_3COH; (f) benzaldehído. **21.48.** (a) anhídrido fórmico acético; (b) $SOCl_2$, después CH_3COONa; (c) cloruro de oxalilo; (d) H^+ y calentar para formar el anhídrido, después un equivalente de $(CH_3)_2CHOH$; (e) oxidar el aldehído con Ag^+, después formar la lactona con H^+; (f) $NaBH_4$ para reducir el aldehído después H^+ para formar la lactona. **21.51.** (después H^+) (a) HCOOH + PhOH; (b) CH_3CH_2COOH + CH_3CH_2OH; (c) ácido 3-(*o*-hidroxifenil) propanoico; (d) $(CH_2OH)_2$ + $(COOH)_2$. **21.55.** (a) Ph_3COH; (b) 3 EtMgBr + EtCOOEt, después H_3O^+. **21.58.** (a) carbonato de diisopropilo; (b) $PhNHCOOCH_3$; (c) $(CH_3)_3COH$. **21.59.** A es hexanonitrilo; B es hexanamida. **21.62.** Anhídrido acético; adicionar agua para hidrolizarlo al ácido acético diluido. **21.64.** $CH_3CH_2OCOCH_2CN$ **21.65.** crotonato de etilo. **21.67.** δ-valerolactama.

CAPÍTULO 22

22.8. (a) $PhC(NCH_3)CH_3$; (b) $CH_2{=}C(Ph)NMe_2$; (c) ciclohexanona fenil imina; (d) piperidina enamina de la ciclohexanona. **22.9.** (a) enamina + bromuro de alilo; (b) enamina + $PhCH_2Br$; (c) enamina + PhCOCl. **22.13.** (a), (b) ciclopentanocarboxilato y cloroformo/yodoformo; (c) $PhCOCBr_2CH_3$. **22.19.** (a) 3-hidroxi-2-metilpentanal; (b) 2,4-difenil-3-hidroxibutanal. **22.20.** retro aldólica, inversa de la condensación aldólica. **22.24.** (a) 2-etilhex-2-enal; (b) 1,3-difenilbut-2-en-1-ona; (c) 2-ciclohexilidenciclohexanona. **22.26.** $PhCH{=}CHCOCH{=}CHPh$, "dibenzalacetona". **22.28.** (a) 3,3-difenil-2-metilprop-2-enal; (b) 1-fenil-4,4-dimetilpent-2-en-1-ona. **22.29.** benzaldehído y acetaldehído. **22.32.** (a) butanal y pentanal (no); (b) dos $PhCOCH_2CH_3$ (sí); (c) acetona y PhCHO (sí); (d) 6-oxoheptanal (sí, pero también hay un ataque por el enolato del aldehído); (e) nonano-2,8-diona (sí). **22.34.** (a) transesterificación a una mezcla de ésteres metílico y etílico; (b) saponificación. **22.35.** no hay un segundo protón alfa para formar el enolato final y conducir la reacción a la finalización. **22.36.** (a) 2-metil-3-oxopentanoato de metilo; (b) 2,4-difenil-3-oxobutanoato de etilo. **22.37.** 2-bencil-5-fenil-3-oxopentanoato de metilo. **22.38.** (a) butirato de etilo; (b) fenilacetato de metilo; (c) 3-metilbutanoato de etilo o nombre común: isovalerato de etilo. **22.42.** (a) $PhCO-CH(Ph)COOCH_3$; (b) mala elección, cuatro productos; (c) $EtOCOCO-CH_2COOEt$; (d) $EtOCOCH(CH_3)COOEt$. **22.43.** (a) $PhCOOEt + CH_3CH_2COOEt$; (b) $PhCH_2COOMe$ + $MeOCOCOOMe$; (c) $(EtO)_2C{=}O$ + $PhCH_2COOEt$; (d) $(CH_3)_3CCOOMe + CH_3(CH_2)_3COOMe$. **22.47.** éster malónico alquilado con; (a) $PhCH_2Br$; (b) CH_3I doble; (c) $PhCH_2CH_2Br$; (d) $Br(CH_2)_4Br$ (doble). **22.49.** (a) 4-fenilbutan-2-ona; (b) ciclobutilmetilcetona; (c) ciclopentanona. **22.50.** Éster acetoacético alquilado con; (a) $PhCH_2Br$; (b) $Br(CH_2)_4Br$ (doble); (c) $PhCH_2Br$, después $CH_2{=}CHCH_2Br$ **22.53.** Alquilar la enamina de la ciclohexanona con MVK. **22.56.** (a) anión del éster malónico + cinamato de etilo; (b) anión del éster acetoacético + acrilonitrilo, después H_3O^+; (c) enamina de la ciclopentanona + acrilonitrilo, después H_3O^+; (d) enamina de la 2-metilciclopentanona +$PhCOCH{=}CH_2$, después H_3O^+; (e) alquilar el éster acetoacético con CH_3I, después MVK, después H_3O^+; (f) ciclopentanona + $(CH_2{=}CH)_2CuLi$. **22.62.** (1) g < b < f < a < e < c < d; (2) a, c, d, e. **22.70.** Alquilar con: (a) $PhCH_2Br$; (b) CH_3CH_2Br, después (bromometil)ciclopentano; (c) $Br(CH_2)_5Br$, alquilar en cada extremo para formar un anillo de ciclohexano. **22.71.** Alquilar con: (a) CH_3CH_2Br, después $PhCH_2Br$; (b) $Br(CH_2)_4Br$; (c) MVK (hidrólisis, descarboxilación, después el aldol forma el producto). **22.75.** (a) Dieckmann del adipato dimetílico, alquilación por bromuro de alilo, hidrólisis y descarboxilación; (c) Robinson con $CH_3CH{=}CHCOCH_3$, después reducción, (d) formar la enamina o el enolato, acilar con ClCOOEt, metilar con CH_3I, formar el aldol con benzaldehído. **22.77.** (a) EtCOPh + MVK; (b) ciclohexanona y etilvinilcetona; (c) ciclohexanona y $(CH_3)_2C{=}CHCOCH_3$.

CAPÍTULO 23

23.2. (a) dos C*, dos pares de enantiómeros; (b) un C*, un par de enantiómeros; (c) cuatro C*, ocho pares de enantiómeros; tres C*, cuatro pares de enantiómeros. **23.5.** (*R*) para la serie D, (*S*) para la serie L. **23.15.** 28% alfa, 72% beta. **23.19.** El galactitol es simétrico (*meso*) y aquiral. **23.20.** La L-glucosa tiene la misma estructura que la D-glucosa, pero con los extremos CHO y CH_2OH intercambiados. **23.21.** (a) ácido D-manónico; (b) ácido D-galactónico; (c) el Br_2 no oxida cetosas. **23.22.** (a) ácido D-manárico; (b) ácido D-galactárico. **23.23.** A es galactosa; B es glucosa. **23.24.** (a) no reductora; (b) reductora; (c) reductora; (d) no reductora; (e) reductora; (f) la "sacarosa" es no reductora; debe tener terminación "-osido". **23.27.** glucosa, benzaldehído y HCN (tóxico). **23.38.** A = D-galactosa; B = D-talosa; C = D-lixosa; D = D-treosa. **23.39.** E = D-ribosa; F = D-eritrosa. **23.44.** reductora y mutarrotatoria. **23.45.** reductora y mutarrotatoria. **23.46.** La trehalosa es α-D-glucopiranosil-α-D-glucopiranosida. **23.47.** La melibiosa es 6-O-(6-O-(α-D-galactopiranosil))-D-glucopiranosa. **23.58.** (a) D-ribosa; (b) D-altrosa; (c) L-eritrosa; (d) L-galactosa; (e) L-idosa. **23.65.** (a) D-arabinosa y D-lixosa; (b) D-treosa; (c) **X** = D-galactosa; (d) No; la hexosa ópticamente activa se degrada a una pentosa ópticamente activa que se oxida a un ácido aldárico ópticamente activo; (e) la D-treosa forma un ácido aldárico ópticamente activo. **23.66.** (a) D-tagatosa es una cetohexosa, el epímero en C4 de la D-fructosa. (b) Una piranosa con el carbono anomérico (C2) enlazado al átomo de oxígeno del C6. **23.67.** D-altrosa. **23.71.** (a) no; (b) sí; (c) Sólo aplica al ADN de cadena doble.

CAPÍTULO 24

24.6. Como en el pirrol, el par no enlazado en el N del indol es parte del sexteto aromático. Un N en la histidina es como el de la piridina, con el par no enlazado en un orbital híbrido sp^2. **24.9.** Aminación reductiva (a) $CH_3COCOOH$; (b) $(CH_3)_2CHCH_2COCOOH$; (c) $HOCH_2COCOOH$; (d) $H_2NCOCH_2CH_2COCOOH$. **24.10.** Comenzar con (a) CH_3COOH; (b) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2COOH$; (c) $HOOCCH_2CH_2CH_2COOH$. **24.11.** éster *N*-ftalimidomalónico y (a) $(CH_3)_2CHBr$; (b) $PhCH_2Br$; (c) $BrCH_2CH_2COO^-$; (d) $(CH_3)_2CHCH_2Br$. **24.15.** El grupo amino libre del enantiómero L desacilado debe protonarse (y ser soluble) en ácido diluido. **24.23.** (a) sustitución nucleofílica aromática; (b) Edman sólo rompe el aminoácido N-terminal, dejando el resto de la cadena intacta para la degradación posterior. **24.25.** Cis-Tir-Fen-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-Gli-NH_2.

24.27. Adicionar cloroformiato de etilo, después Gli, cloroformiato de etilo, después Leu. Desproteger usando H_2 y Pd. **24.30.** Adicionar TFA (CF_3COOH), después Boc-Gli y DCC; después TFA, después Boc-Leu y DCC, después HF. **24.34.** (a) púrpura de Ruhemann; (b) alanina; (c) $CH_3CONH(CH_2)_4CH(COOH)\ NHCOCH_3$; (d) L-prolina y acetil-D-prolina; (e) $CH_3CH_2CH(CH_3)\ CH(NH_2)CN$; (f) isoleucina; (g) ácido 2-bromo-4-metilpentanoico (después diagnóstico diferencial con agua); (h) ácido 2-amino-4-metilpentanoico o leucina. **24.35.** (a) $NH_3/H_2/Pd$; (b) Br_2/PBr_3, H_2O, exceso de NH_3; (c) $NH_3/HCN/H_2O$, H_3O^+; (d) síntesis de Gabriel-éster malónico. **24.37.** Convertir el alcohol en un tosilato y desplazar con exceso de amoniaco. **24.42.** éster metílico de aspartilfenilalanina. **24.43.** Fen-Ala-Gli-Met-Ala. **24.46.** (a) amida C-terminal ($CONH_2$), o amida (Gln) de la Glu; (b) La Glu N-terminal es una amida cíclica (un grupo "piroglutamilo") que bloquea de manera efectiva el N-terminal. La Pro C-terminal es una amida. **24.49.** La ornitina es $H_2N(CH_2)_3CH(NH_2)COOH$, un homólogo de la lisina, con un PIE similar. **24.51.** Ala-Lis-Fen-Gln-Gli-Tir-Arg-Ser-Leu-Ile.

CAPÍTULO 25

25.2. La hidrogenación de la trilinoleína (pe debajo de los −4 °C) forma triestearina (pe de 72 °C). **25.9.** El estradiol es un fenol, soluble en hidróxido de sodio acuoso. **25.13.** (1) sesquiterpeno; (2) monoterpeno; (3) monoterpeno; (4) sesquiterpeno. **25.15.** (a) un triglicérido (una grasa); (b) un detergente de sulfato de alquilo; (c) una cera; (d) un sesquiterpeno; (e) una prostaglandina; (f) un esteroide. **25.17.** (a) H_2/Ni, $LiAlH_4$; (b) H_2/Ni; (c) ácido esteárico de (b), adicionar $SOCl_2$, después octadecan-1-ol (a); (d) O_3, después $(CH_3)_2S$; (e) $KMnO_4$, después H^+; (f) Br_2/PBr_3, después H_2O. **25.19.** reducir ($LiAlH_4$), esterificar con ácido sulfúrico. **25.21.** (a) Precipitar el estearato de sodio en ácido diluido o Ca^{2+}; (b) "cera" de parafina no se saponifica; (c) El ácido mirístico muestra propiedades ácidas cuando se trata con una base; (d) La trioleína decolora el Br_2 en CCl_4. **25.28.** El ácido petroselénico es el ácido *cis*-octadec-6-enoico.

CAPÍTULO 26

26.1. Los intermediarios radicales no serían bencílicos si se adicionaran con la otra orientación. **26.3.** Es más probable que los hidrógenos bencílicos se abstraigan. **26.4.** Todos se adicionan para formar el carbocatión más altamente sustituido. **26.5.** (a) es posible; (b) es muy bueno; (c) es terrible. **26.6.** El catión en el extremo de una cadena abstrae el hidruro de una posición bencílica a la mitad de una cadena. En el isobutileno, un catión terciario tendría que abstraer un hidruro de una posición secundaria; poco probable. **26.15.** El tercer grupo hidroxilo del glicerol permite el enlazamiento cruzado de las cadenas (con un ácido terefálico enlazado con dos de estos grupos hidroxilo), lo que forma un poliéster muy rígido. **26.19.** El glicerol permite el enlazamiento cruzado , como en el problema 26-15. **26.23.** (a) un poliuretano; (b) polímero de condensación; (c) $HO(CH_2)_3NH_2$ y CO_2. **26.24.** (a) un poliéster; (b) polímero de condensación; (c) tereftalato dimetílico y butano-1,4-diol; transesterificación. **26.25.** (a) una poliurea; (b) polímero de condensación; (c) $H_2N(CH_2)_9NH_2$ y CO_2. **26.26.** (a) poliéter (polímero de adición); (b) óxido de etileno; (c) catalizador básico. **26.27.** (a) polímero de adición; un caucho sintético; (b) 2-clorobuta-1,3-dieno ("cloropreno"). **26.28.** (a) $—CH_2—O—[CH_2—O]—$; (c) polímero de adición. **26.31.** (b) y (c) No a ambos. El poli(acetato de vinilo) es un polímero de adición. Los enlaces de éster no están en la cadena de polímero principal; (d) El alcohol vinílico (la forma enólica del acetaldehído) no es estable.

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COMUNICACIÓN
FUNDADA EN 1620
QUITO

CRÉDITOS FOTOGRÁFICOS

página 1: ABIOMED/Getty Images/Newscom

página 2 (1): suebee65/iStockphoto

página 2 (2): S. Solum/Getty Images, Inc./PhotoDisc

página 2 (3): David T. Roberts/Nature's Images/Photo Researchers, Inc.

página 2 (4): Dorling Kindersley

página 68: Jerry Mason/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.

página 91: AP Wide World Photos

página 93: Alamo Area Council of Governments

página 94 (superior): Peter Jordan/Alamy

página 94 (inferior): Iim-Geomar Leibniz Institute of Marine Sciences localizado en Kiel (Alemania).

página 95: AP Wide World Photos

página 207 (superior): David Parker/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.

página 207 (inferior): Roger Viollet/Getty Images, Inc/Liaison

página 219: Corbis/Bettmann

página 311: Kellogg Brown & Root Inc.

página 345: Tom Bochsler/Pearson Education/ PH College

página 350: Parr Instrument Company

página 391: John Blaustein/John Blaustein Photography

página 392: Eric Lawton/Shutterstock

página 429: AP Wide World Photos

página 455: Marty Cordano/DRK Photo

página 469: AP Wide World Photos

página 495: Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.

página 497: Richard Megna/Fundamental Photographs, NYC

página 541: Kratos Analytical Inc.

página 567: Varian, Inc.

página 612 (izquierda): Simon Fraser/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.

página 612 (derecha): Lunagraphix/Photo Researchers, Inc.

página 626: Warren Anatomical Museum, Countway Library of Medicine, Harvard Medical School

página 655: Jim Sugar Photography/Corbis/Bettmann

página 694: NASA/JPL/University of Colorado

página 697: Pavel Chelko/Shutterstock

página 708: Estampilla de la colección privada del profesor C. M. Lang, fotografía por Gray J. Shulfer, University of Wisconsin. Stevens Point. "1966, Belgium (Scott #624)"; Scott Standard Postage Stamp Catalogue, Scott Pub. Co., Sidney, Ohio.

página 730: Edmond Van Hoorick/Getty Images, Inc./ PhotoDisc

página 795: Thomas Eisner y Daniel Aneshansley/ Thomas Eisner and Daniel Aneshansley, Cornell University.

página 841: Thomas Eisner, Cornell University

página 854: Richard Megna/Fundamental Photograph

página 884: SuperStock, Inc.

página 956: OSF/Fogden, M/Animals Animals/Earth Scenes

página 1019: Richard Reid/Animals Animals/Earth Scenes

página 1023: Ian Kimber

página 1024: NASA/Langley Research Center

página 1027: Ted Horowitz/Corbis/Stock Market

página 1032: Lya Cattel/iStockphoto

página 1085: Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.

página 1134: Andy Sacks/Getty Images Inc./Stone Allstock

página 1137: Judy Davidson/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.

página 1138: Institut Pasteur/CNRI/Phototake NYC

página 1145: Dr. Gopal Murti/Phototake NYC

página 1189: Chris Thomaidis/Getty Images Inc./Stone Allstock

página 1190: James King-Holmes/OCMS/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.

página 1191: Silver Burdett Ginn

página 1192 (superior): Michael Abbey/Photo Researchers, Inc.

página 1192 (inferior): Ralph C. Eagle, Jr., M.D./Photo Researchers, Inc.

página 1201: S. Solum/Getty Images, Inc./PhotoDisc

página 1211: Martin Rotker/Phototake NYC

página 1213: Charles Sheppard, University of Warwick

página 1222: Oliver Meckes & Nicole Ottawa/Photo Researchers, Inc.

página 1231: Thien Eu/Shutterstock

página 1232: E.I. DuPont de Nemours & Co., Inc.

página 1233 (superior): Oliver Meckes & Nicole Ottawa/Photo Researchers, Inc.

página 1233 (inferior): Cortesía de Dupont

clasificación, 421-422, 422*f*
cíclicos, 423
de azúcar, 1112
deshidratación de, 308-310, 316, 332, 637
desnaturalizado, 430
espectros de masas, 550-551
estados de oxidación, 464-466
estructura, 421-422, 422*f*
etanol, 430
fenoles, *Vea* Fenoles
fragmentación (espectroscopía de masas), 552
importancia comercial, 429-431
metanol, 429
nomenclatura, 423-426
primarios, 421, 422*f*, 440-441, 445, 449-454, 477-478, 502
oxidación, 467-468
reacción con ácido bromhídrico, 477-478
síntesis, 441, 445, 449-453
propan-2-ol, 430-431
propiedades físicas, 427-428, 427*f*
protonado, 239
reacciones, 464-506, 464*t*
con ácido bromhídrico, 477
de Grignard, 439-440, 446
secundarios de reactivos organometálicos, 447-449
reactivos organometálicos, 436-438
reducción de ácido carboxílico, 1013
resistencia a la oxidación, 468
resumen de síntesis, 434-436, 453-455
secundarios, 421, 422*f*, 441-442, 449-453, 478, 502
oxidación, 466-467
reacción con ácido bromhídrico, 478
síntesis, 441-442, 449-453
terciario, 422, 422*f*, 442-444, 468, 477, 454
tioles (mercaptanos), 445-457
Alcoholímetro, 469
Alcóxidos, 464*t*, 497-498, 504, 635
de potasio, 432-433
de sodio, 432-433
Alcoximercuración-desmercuración, 337-338, 375, 636-637
Aldehídos, 73, 453, 807
adición de enolato, 1044
condensación aldólica, 1057-1060
conversión a partir de alquinos, 409-410
deshidrogenasa (ALDH), 471
en síntesis
de alcoholes, 439-441, 453
de alquinos, 397-398
espectro
de infrarrojo, 813
de masas, 815-816
de RMN, 603*f*
de RMN de carbono, 814-815, 814*f*
de RMN de protón, 813-814, 814*f*
IR, 525-526, 526*f*
ultravioleta, 818-819
espectroscopía, 813-819
fragmentación (espectrometría de masas), 549, 552
frecuencia de estiramiento, 529
halogenación, 1056
importancia industrial, 818*t*, 820
nomenclatura, 809-811, 810*t*
oxidación, 854
propiedades físicas, 811-813, 812*t*
reacciones, 441-443, 838-857, 890
reducción de ácidos carboxílicos, 1014
síntesis, 502, 820-830
uso de acetales como grupos protectores, 852-853
ALDH (aldehído deshidrogenasa), 471
Aldohexosa, 1099
Aldol(es)
ciclaciones, 1065-1066
condensaciones, 1057-1063, 1066-1067
deshidratación, 1061
productos, 1065-1066, 1067*f*
Aldolasas, 1059
Aldosas, 1098-1100, 1100*f*, 1101*f*
Aldotetrosa, 1099
Aldrin, 220
Aleno(s), 391
estabilidad de enlace, 666
quiralidad, 192-193, 192*f*
α, *Vea* Rotación específica
Alicina, 456
Alihbenceno, 671
Almidones, 1097-1099, 1135-1137
Alotropos del carbono, 731-733
Alquenilos, 389
Alquenos, 70-71
adición electrofílica, 324-326, 335-344, 365-369, 374-376
apertura de anillo de epóxidos, 357-359
ciclopropanación, 352-355, 376
elementos de insaturación, 283-285
enlace doble carbono-carbono, 323-324
epoxidación, 355-356, 377
estabilidad, 292-298
estructura, 281-284, 363-364
formación de halohidrinas, 347-350, 377
fragmentación (espectrometría de masas), 548-549, 549*f*, 552
halogenación, 344-347, 376-377
hidratación catalizada por ácido, 375
hidrogenación catalítica, 350-352
hidroxilación, 360-361, 377, 435
anti, 357, 648
importancia comercial, 290-291
metátesis, 378
de olefinas, 369-372
nomenclatura, 285-287
de isómeros cis-trans, 287-290
orbital de enlace doble, 282-283
oxidación, 355-365
ozonólisis, 362-365, 378
propiedades físicas, 298-300, 299*t*
prueba para presencia de, 361
reacciones, 323-381
resumen de reacciones, 375-378
ruptura oxidativa, 362-365, 378
síntesis, 300-318, 484-487, 503
Alquilacetileno, 389
Alquilación
ácidos carboxílicos, 967
aminas, 894-895
primarias, 916-917
benceno (Friedel-Crafts), 773-777
de Friedel-Crafts, 773-777
enaminas, 1049-1051
exhaustiva, 894-895
iones
acetiluro, 395-396, 401, 415
enolato, 1048
Alquilbenceno(s), 71, 773, 780-781, 790
Alquilboranos, 339, 341-342
Alquilos, 87-89, 87*f*, 88
Alquino(s), 71, 83*t*, 388-418
acidez, 393-394, 393*t*
energías relativas, 667*f*
estructura electrónica, 392-393
formación del ion acetiluro, 393-394, 414-425
hidratación catalizada por el ion mercúrico en medio ácido, 407-408
hidroboración-oxidación, 409-410, 416, 823
importancia comercial, 390-392
interno, 390
nomenclatura, 389-390
oxidación, 411-412, 417
ozonólisis, 412, 417
propiedades físicas, 390, 390*t*
reacciones de adición, 401-410, 402*f*, 416, 822-823
reducción metal-amoniaco de, 403-405
resumen de reacciones, 414-417
síntesis, 271, 395-396, 413-414
terminal, 390, *Vea* Acetileno
Alquinoles, 389
Alto explosivo, 496
Amidas, 74-75, 1001-1002
acilación del grupo amino, 1168-1169
espectros IR, 529, 530*f*
espectroscopía infrarroja, 989-991
estabilización por resonancia, 1170-1171, 1171*f*
estructura y nomenclatura, 982-983
frecuencia de estiramiento, 529
hidrólisis, 1010-1011
N-disustituidas, 982
N-sustituida, 982
primarias, 982
reordenamiento de Hofmann, 921-923
resumen de la química, 1024-1027
secundarias, 982
síntesis directa, 965
terciarias, 982
Amiduro de sodio, 394, 400
Amilo, 409
Amilopectina, 1136, 1136*f*
Amilosa, 1135-1136, 1135*f*, 1136*f*
Aminación, 912-914, 1162-1163
reductiva, 912-914, 1162-1163
Aminas, 74, 872, 928
alcaloides, 872-873, 873*f*
basicidad, 879-882, 880*t*
como grupos salientes, 898-902
espectroscopía, 524-525, 525*f*, 886-890
estructura, 875-877
fragmentación (espectrometría de masas), 550, 552
importantes, 872-873, 872*f*
nomenclatura, 873-875
obtención, 883, 883*f*
oxidación, 902-904
primarias, 873, 877
amoniación reductiva, 912-913
oxidación, 902
reacción con ácido nitroso, 904-905
síntesis de Gabriel, 916-917
propiedades físicas, 877-878, 878*t*
reactores, 652, 764, 880-881, 890-898, 891*f*, 904-912
reducción con ácido carboxílico, 1014-1015
sales, 882-884
secundarias, 873, 877
aminación reductiva, 913
oxidación, 902
reacciones con ácido nitroso, 905-906
síntesis, 271, 912-925
terciarias, 873, 877, 902, 914
vinílicas, 1049-1051
Aminoácidos, 1153, 1153*f*
electroforesis, 1160-1161, 1161*f*
esenciales, 1157
estándar, 1155-1157, 1155*t*-1156*t*
estructura y estereoquímica, 1154-1155, 1154*f*
L-aminoácidos, 1004, 1155
propiedades ácido-base, 1158-1159
puntos isoeléctricos, 1160
raros e inusuales, 1158
reacciones, 1167-1170
resolución, 1167-1167*f*
síntesis, 1161-1167
AminoaciltRNA, 1137
Aminóxico, 876
en formación de iones acetiluro, 394
en reducción de alquinos, 404-405
fuerza relativa y base conjugada, 25
momento dipolar molecular, 62*f*
y anión metilo, comparación, 160, 160*f*
Amonólisis, 1002-1003
AMP (monofosfato de adenosina), 1145
Ampliación sin distorsión por transferencia de polarización. *Vea* DEPT
Análisis
conformacional, 99
del resíduo terminal, 1176
retrosintético, 369, 372-374
Analizador de aminoácidos, 1175-1176, 1175*f*, 1176*f*
Androsterona, 1210, 1211
Anestésicos, 218-219
Ángulo diédrico, 98
Ángulos de enlace
comunes, 46*f*
tensión angular, 106, 106*f*, 107, 107*f*
Anhídridos
acéticos, 1018-1019
ácidos, 985-986, 992, 992*f*
conversión, 1001-1002
hidrólisis, 1008-1009
mixtos, 896
propiónicos, 992*f*
Anilina, 734, 762, 874, 881-882, 881*f*, 908
Anillación de Robinson, 1085-1086
Anillos
fusionados, 119-121, 729
puenteados, 119-120
Anión
alilo, 659*f*, 680, 680*f*
configuraciones, 680-681
metilo, 160, 160*f*
Anisol, 734, 762-763
Antifúngicos de polieno, 287
Antilewisita británica (BAL), 455
Astraceno, 729-730
Azulenos, 711, 717-718, 724
Aparato de hidrogenación de Parr, 350*p*
Área de las señales, 575-578, 604-605
Arenos, 71-72, 83, 83*t*, 729-731
Arilamina(s), 736, 890-891, 891*f*
Arilciclopentano, 71
ARN. *Vea* Ácidos ribonucleicos
Asfalto, 94*p*
Aspirina, 739, 945, 1008
Ataque por la parte posterior, 241, 241*f*
Átomo
de carbono α, 1043
asimétrico. *Vea* Átomo de carbono asimétrico
carbinol, 421
desplazamientos químicos, 603-604, 603*f*
de carbono asimétrico, 172-174, 172*f*, 173*f*
dos o más, estereoquímica de, 200-201
nomenclatura (R) y (S), 176-180, 197
de carbono del carbinol, 421
de carbono quiral. *Vea* Átomo de carbono asimétrico
de carbono sp3, 96-97
estereogénico, 172-173, 173*f*
Átomos
donadores
pi, 762
por resonancia, 762
ATP (trifosfato de adenosina), 1146
Atracción dipolo-dipolo, 428
Augmentina, 1026
Autoxidación, 641
Azeótropo, 430
Azidas, reducción, 918
Azúcar de mesa, 1098, 1132-1133
Azúcares
como disteréomeros, 205
no reductores, 1115-1116
proyecciones de Fischer, 1098*f*
reductores, 1115
resumen de reacciones, 1122-1124
sencillos. *Vea* Monosacáridos
sistema D-L y, 204
Azufre, 544

B

BAL (antilewisita británica), 455
Banda bencenoide, 738-739, 739*t*
Bandas de armónicos, 516
Base, 21-22
Brønsted-Lowry, 22-29
conjugada, 23
de Schiff, 842
efectos en las reacciones
E1 y E2, 265
SN2, 233-234
Lewis, 29-32
Basicidad, 234-236
Bayer, Adolf von, 103
Beckmetasona, 1212*f*
Benceno, 71
-d6, 756-757
descubrimiento, 707
diagrama de energía, 713-714, 714*f*
espectro UV, 738, 739*f*
estabilidad inusual, 709-710
estructura y propiedades, 707-711, 708*f*
orbitales moleculares, 711-714

propiedades físicas, 736-737, 737*t*
reacciones, 709, 753-760, 754*f*, 773-777
regla
de Hückel, 717
del polígono, 715, 715*f*
representación de resonancia, 707-708, 711
Bencenoides, 708
Bencenotiolato, 456
Bencimidazol, 733
Benzaldehídos, 734, 781-782
Benzenodioles, 426
Benziodarona, 733
Benzo[a]pireno, 730-731
Benzoato de metilo, 1071
Benzocaína, 760
Benzofenona, 826
Benzofurano, 733
Benzoilacetato de etilo, 1071
Benzonitrilo, 75
Benzoquinonaimina, 844
Benzotiofeno, 733
Betaína, 835-836
BHC (hexaclururo de benceno), 787
Bicapa lipídica, 1209, 1209*f*
Bifenilo, 191-192, 192*f*
Biopolímeros, 1098, 1134
Bisfenol A, 636
Bleomicina, 132
Bolas
bucky, 732
de naftalina, 737
Bomba calorimétrica, 106
Borano, 340
vinílico, 409-410
Borohidruro de sodio, 449-452
Bradiquinina, 1172, 1176*f*
Bromación
ácidos carboxílicos, 1057
alílica, 224-226
alquinos, 405
benceno, 753-754, 754*f*
ciclohexano, 345
ciclohexeno, 224-225, 345, 676-677
ciclopenteno, 346
isobutano, 223
metano, 145
propano, 150-151, 150*f*-152*f*
2-Bromo-3-clorobutano, 198-199
1-Bromo-1-cloropropeno, 288
(–)-1-Bromo-2-metilbutano, 204
2-Bromo-3-metilbutano, 249-250
1-Bromo-1-metilciclohexano, 263, 331
1-Bromo-2-metilciclohexano, 304, 331
6-Bromo-2-metilhept-3-ino, 389
2-Bromo-1-penteno, 406
Bromo, 544
benceno y bromación, 709
espectro de masas, 545
Bromobenceno, 754
1-Bromobutano, 477-478
2-Bromobutano
propiedades de los enantiómeros, 181
quiralidad de, 172, 172*f*
reacción E2, 263
(R)-2-Bromobutano, 642
7-Bromociclohepa-1,3,5-trieno, 286
Bromociclohexano, 478
eliminación, 256
E2, 301, 304, 304*f*
Bromoformo, 354
Bromohidrina, 348
Bromometano, 317
3-Bromopentano, 262
2-Bromopropano, 216
Bromuro
de alilmagnesio, 438
de alilo, 671
protones diastereotópicos, 591
protones no equivalentes, 590
reacción SN1, 245-246
de alquilo, 476-478
de arilmagnesio, 736
de butilmagnesio, 441, 445
de ciclohexilmagnesio, 438
de etilmagnesio, 444, 654
de etilo
área de superficie y punto de ebullición, 222*f*
reacción SN2 con ion hidróxido, 240
de fenilmagnesio, 440
de isopropilo, 240
de neopentilo, 251
de *n*-propilo, 681, 681*f*
de ter-butilo, 158, 477
eliminación E2, 301
reacción E1, 256
reacción E2, 261-262
solvólisis, 248
Brønsted, Johannes, 22
Brown, H. C., 339
BSE (encefalopatía espongiforme bovina), 1192
Buckminsterfullereno, 732
But-1-eno, 58, 70, 284, 294*t*, 299*t*, 485-486
hidrogenación, 292, 292*f*
nomenclatura, 286
But-1-ino, 388, 394, 402, 409
But-2-enal, 529
But-2-eno, 70, 284, 485-486
fórmula estructural, 18*t*
isómeros, 198, 283, 283*f*, 292, 292*f*, 299-300, 346*f*
propiedades de los diastereómeros, 205
rigidez del enlace, 56
But-2-eno-1-tiol, 455
But-3-en-2-ona, 607, 608*f*
But-3-in-2-ol, 389
But-2-ino, 388-390, 402
Buta-1,3-dieno, 286
adición de ácido bromhídrico, 672-675
configuración, 670-671*f*
estructura y enlace, 667-668, 667*f*
HOMO y LUMO, 95-696*f*
orbitales moleculares, 668-671
enlace pi, 699-671, 669*f*, 670*f*
Butadieno
orbitales moleculares, 691*f*
reacción con etileno, 691-693
Butan-2-amina, 876, 900, 900*f*
Butan-1-ol
deshidratación, 485-486
espectro IR, 524, 524*f*
reacción con
ácido bromhídrico, 477-478
bromuro de sodio, 477
(±)-Butan-2-ol, 451
Butan-2-ol, 441
deshidratación, 309-310
nomenclatura de isómeros, 184
proyección de Fischer, 194
racémico, 187-188, 188*f*
resolución, 207, 208*f*
rotación específica del isómero, 185
Butan-2-ona, 73, 409, 606, 606*f*, 816, 816*f*
Butanal. *Vea* Butiraldehído
Butano, 84*t*, 85*f*, 402
conformaciones, 100-101, 100*f*, 101*f*
isómeros, 57
nomenclatura, 85, 87
quiralidad, 190
usos de, 93
Butano-1-tiol, 455
Butanol, 423
Butilpropilamina, 889, 889*f*
Butino, 396
Butinos, 71
Butiraldehído (butanal), 73, 526, 526*f*, 814, 814*f*, 816*f*-817*k*
Butiramida, 529-530*f*
Butironitrilo, 531*f*
2-Butoxinitrobenceno, 636

C

Cadena
angular, 106
ciclobutano, 106*f*
ciclopropano, 107, 107*f*
principal, 86-87
Calor
de combustión, 106
acetileno, 390-391
cicloalcanos, 106-107, 107*t*
etano, 391
eteno, 391
de hidrogenación, 292, 292*f*, 294*t*, 665
benceno, 710, 710*f*
ciclohexadieno, 709-710, 710*f*
ciclohexeno, 709, 710*f*
de reacción
cálculo de, 136-137
cloración del metano, 137-138
Calorimétrica, bomba, 106
Cambio de energía libre de Gibbs estándar ($\Delta G°$), 133
Campo
alto, 566
bajo, 566
eléctrico, 515, 515*f*
magnético
externo, 562-563, 562*f*
inducido, 564, 564*f*
Cantaridina, 1019
Capa de ozono, 362
Capillin, 388
Caquexia crónica (CWD), 1192
Carácter *s*, 393-394, 393*t*, 882
Carbamato de etilo, 595*f*
Carbaniones, 156, 159-160, 162
metilo, 160, 160*f*
Carbenoide, 353
Carbenos, 156, 161-162
adición a alquenos, 325*t*, 352-355, 376
eliminación α, 354
Carbinolamina, 842-843, 1050
Carboaciones (iones carbonio), 156-158, 259, 324, 326-328, 773, 775
Carbohidratos, 1097-1137
clasificación, 1098-1099
como acetales y hemiacetales cíclicos, 850
configuración de la prueba de Fischer de la glucosa, 1124-1127
determinación del tamaño del anillo, 1127-1128
diastereómeros eritro y treo, 1102-1103
disacáridos. *Vea* Disacáridos
epímeros, 1103-1104
polisacáridos, 1134-1137
reacciones de azúcares, 1110-1115, 1122-1124
ruptura con el ácido peryódico, 1128-1129
Carbonato
de litio, 6
dimetílico, 1071
Carbono
alótropos del, 731-733
anomérico, 1108
asimétrico inferior, 1100, 1100*f*
cabeza de puente, 119-120, 297
Carboxipeptidasa, 1179
Cargas
deslocalizadas, 14
formales, 10-12
Carmita, 2
β-Caroteno, 696-697, 1216
Carotenos, 1215-1216
Carvona
nomenclatura de enantiómeros, 179-180
reconocimiento quiral de la, 186-187
Catálisis
heterogénea, 350
homogénea, 350
Catalizador
de Grubbs, 370, 370*f*
de Lindlar, 402-403, 402*f*
de Schrock, 370, 370*f*
de Wilkinson, 351
de Ziegler-Natta, 1230
estados de transición y, 143
metátesis de olefinas, 370
transferencia de fase, 884, 885*f*
Catecol, 426
Catión
estabilizado por resonancia, 14
vinilo, 406
Cationes. *Vea* Radicales catiónicos
alílicos, 671-672, 679*f*, 680-681, 680*f*
bencílicos, 548-549
radicales, 540
alílicos, 671-672
configuraciones, 680-681
espectros de masas de los alcanos, 546-548
estabilizados por resonancia, 548-550
Caucho, 1230-1232
butílico, 363
Cefalinas, 1209
Celda
de gases, 456
de referencia, 697
Celobiosa, 1130
Celulosa, 1097, 1099, 1134, 1134*f*
Centro(s) de quiralidad, 172-173, 173*f*
compuestos con dos o más, 198-199
nomenclatura de configuraciones, 177-180
"Cera" de parafina, 67-68, 94, 94*t*
Ceras, 1200-1201
Ceto, 1044
δ-Cetoácido, 1083
β-Cetoésteres, 1068, 1070
Cetohexosa, 1099
Cetonas, 454, 807
adición de enolato, 1044
alquilación de ácidos carboxílicos, 967
condensación
aldólica, 1057-1060
de Claisen cruzada, 1073
en la síntesis
de alcoholes, 439, 442-444, 453
algunos, 398
espectro
de infrarrojo, 525, 526*f*, 813
de masas, 815-816, 816*f*
de RMN de carbono, 814-815, 814*f*
de RMN de protón, 813-814, 814*f*
ultravioleta, 818-819, 819*f*
espectroscopía, 813-819
fragmentación (espectrometría de masas), 549, 552
frecuencia de estiramiento, 529
halogenación α, 1052-1056
importancia industrial, 818t, 820
nomenclatura, 808-811
propiedades físicas, 811-813, 812*t*
reacciones, 441-443, 838-857, 890
síntesis, 502, 820-830
uso de acetales como grupos protectores, 852-853
Cetosas, 1098-1099, 1112-1113, 1113*f*
Cetosis, 811
Cetotetrosa, 1099
CFCs (clorofluorocarbonos), 219
CG-EM. *Vea* Cromatografía de gases-espectrometría de masas
Cianato de amonio, 1
α-Cianoacrilato de metilo, 368-369
Cianohidrinas, 833-834, 840-841, 1121-1122
Cianuro de hidrógeno, 840-841
Cicloalcanos(s), 69, 69*f*, 102-119. *Vea también* Alcanos
calores de combustión, 106-107, 107*t*
ciclopropano, 107, 107*t*, 108*f*
estabilidades y tensión de anillo, 105-109, 106*f*-108*f*
estructuras, 103*f*
fórmulas moleculares, 103
isomería cis-trans, 105, 105*f*
nomenclatura, 104, 939
propiedades físicas, 103, 103*t*
tensión de anillo, 106-109, 106*f*
Cicloalqueno(s), 70-71
estabilidad, 295-297
isómeros, 288, 296-297
trans, 296-297
Ciclobutadieno, 711, 711*f*, 716
configuración electrónica, 715, 715
orbital molecular, 714-715
regla
de Hückel, 717
del polígono, 715, 715*f*

Ciclobutano, 103*f*, 103*t*, 284
  calor de combustión, 107*t*
  conformación, 108*f*
  tensión de anillo, 107*t*, 108, 295-296
Ciclobutanol, 591
Ciclobutanona, 530
Ciclobuteno, 295-296
Ciclodecapentaeno, 711
Cicloheptano, 103*f*, 103*t*
  calor de combustión, 107*t*
  tensión de anillo, 107*t*
Ciclohex-2-en-1-ol, 424
Ciclohex-2-enona
  fórmula de líneа-ángulo, 19*t*
  frecuencia de estiramiento, 529
Ciclohexa-1,3-dieno, 716
Cicloheхa-1,4-dieno, 788
Ciclohexano(s), 69*f*, 103*f*, 103*t*, 593
  calor de combustión, 107*t*
  ciclobutano, 108, 108*f*
  ciclopentano, 108, 109*f*
  ciclopropano, 107, 107*f*, 108*f*
  clorución, 223
  conformaciones, 109-113, 109*f*-111*f*, 113*f*-115*f*, 115*t*
  tensión de anillo, 107*t*
Ciclohexanol
  acidez, 433
  deshidratación, 484
  deshidrogenación, 469
  oxidación, 466-467
  reacción con ácido bromhídrico, 478
  reducción, 476
Ciclohexanona, 73
Ciclohexanos
  disustituidos, 116-119
  monosustituidos, 113-116
Ciclohexeno(s), 71, 519
  adición anti de halógenos, 346*f*
  bromación, 224-225, 349
  nomenclatura, 286
Ciclohexilacetileno, 395
1-Ciclohexilbut-1-eno, 395
1-Ciclohexilbutano-1,3-diol, 425
Ciclohexilmetanol, 451, 468
Ciclocta-1,3,5,7-tetreno, 286
Ciclooctano, 103*t*
  calor de combustión, 107*t*
  tensión de anillo, 107*t*
Ciclooctatetraeno, 711, 711*f*
  dianión, 722-724
  regla
    de Hückel, 717
    del polígono, 715, 715*f*
Ciclooctino, 71
Ciclopentadieno, 685-686, 720
Ciclopentano, 57, 69*f*, 103*f*, 103*t*
  calor de combustión, 107*t*
  conformación, 108, 108*f*
  estabilidad, 295-296
  tensión de anillo, 107*t*
Ciclopentanol, 450, 475
Ciclopenteno, 71
  adición de agua de bromo, 348
  bromación, 346
  estabilidad, 295-296
Ciclopentildietil éter, 498, 639-640
Ciclopropanación, 325*t*, 352-355, 376
Ciclopropano, 103, 103*f*, 103*t*
  calor de combustión, 106, 107*t*
  elemento de insaturación, 283
  formación, 352-355
  tensión angular, 107, 107*f*
  tensión
    de anillo, 107*t*
    torsional, 107, 108*f*
Ciclopropeno, 296
Cicutoxina, 388
Cinética, 127, 128, 139-141
  reacciones
    E1 y E2, 266
    SN1 frente a SN2, 253
cis-1,2-Dibromoeteno, 61*f*
cis-1-Bromo-3-deuteriociclopentano, 248, 249*f*
cis-2,3-Epoxi-4-metoxihexano, 631
cis-4,5-Epoxi-4,5-dimetilcicloheхano, 645
cis-9-Tricoseno, 281
cis-But-2-eno, 294*t*, 299*t*
cis-Ciclohexano-1,2-diol, 426
cis-Ciclohexenglicol, 426
cis-Oct-2-eno, 520-522, 521*f*
cis-Pent-2-eno, 294*t*
Cistefina y cistina, 1172-1173, 1173*f*
Citidina, 731
CJD (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), 1192
Clarinex, 189
Claritina, 189
CLOA (Combinación lineal de orbitales atómicos), 42
Cloración
  alquinos, 405
  benceno, 754, 787
  metano, 129-139, 143-145, 144*f*
  propano, 146-148, 149*f*, 151-153, 152*f*, 223
Cloral, 839-840
Clordano, 220
Cloro, 544
Clorobenceno, 754, 769, 784-785
(Z)-Clorobut-3-en-2-ol, 424
1-Clorobutano, 216
Clorocromato de piridinio (PCC), 468, 821
2-Cloroetanol, 432
Clorofluorocarbonos (CFCs), 432
Cloroformo, 215, 217-218
  fuerza de dispersión de London, 63
  momento dipolar molecular, 61*f*
Clorohidrina, 348, 646
Clorometano, 10*f*, 129, 216*f*, 569*t*
  estructura de Lewis, 8
  fuerzas dipolo-dipolo, 63, 63*f*
  momento dipolar molecular, 61*f*
Clorometilmetil éter, 630
2-Cloro-2-metilpropano, 217
Clorometoximetano, 630
3-Cloropropeno, 287
Cloruro
  de acetilo, 74
  de ácido, 74
    acilación, 778
    acilación de aminas, 895-897
    conversiones, 1000-1001
    en síntesis de alcoholes, 443-444
    reacciones con reactivos organometálicos, 1015-1016
    reducción, 827-828
    resumen de la química, 1017
    síntesis, 968-969
  de acilo, *Vea* Cloruros de ácido
  de alilo, 287
  de aluminio, 773
  de etilo, 218-219, 222*f*
  de metilamonio, 12
  de metileno, 217-218
  de metilo. *Vea* Clorometano
  de sodio, 66-67, 67*f*
  de ter-butilo, 247*t*
  de tetrabutilamonio, 884, 885*f*
  de vinilo, 215, 290*f*
  de zinc, 478-479
Cocaína, 120, 873*f*, 884
Coeficiente de extinción molar, 698-699
Coenzima Q, 795
Colesterol, 650*f*, 1211, 1216*f*
Combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA), 42
Combustible, 93-95
  diesel
    alcanos en, 93-94
    del petróleo destilado, 94*t*
Combustión
  calor de, 106-107, 107*t*
  de alcanos, 95
Complejo sigma, 751, 755-756
Compuestos
  alifáticos, 707, 716
  antiaromáticos, 716
  aromáticos, 707-741
    alótropos de carbono, 731-733
    antiaromático, 716
    benceno. *Vea* benceno; Derivados de benceno
    ciclobutadieno, orbital molecular, 714-715
  criterios, 716
  definición, 708
  espectroscopía, 737-739
  heterocíclo, 725-728, 733
  hidrocarburos (arenos), 71-72, 83, 83*t*, 729-731
  hidrocarburos polinucleares, 729-731
  iones aromáticos, *Vea* iones aromáticos
  no aromático, 716
  reacciones, 751-752, 759-786
  regla de Hückel, 716-719
  sulfonados, 756
azo, 909-910
bicíclicos puenteados, 297
bicíclicos, 297
carbonílicos, 807-808
  absorciones, 525-530
  acidez común, 1075*t*
  clases comunes, 807*t*
  condensaciones y sustituciones α, 1043-1092
cíclicos, 102
dextrorrotatorios, 184
espirocíclicos, 119-120
heterocíclicos aromáticos, 631, 725-728
  furano, 727-728, 728*f*
  fusionado, 733
  imidazol, 727
  piridina, 725, 725*f*
  pirimidina, 726-727
  pirrol, 725-726, 726*f*, 728*f*
  tiofeno, 728*f*
levorrotatorios, 184
meso, 201-203
nitro, 919-920
no aromáticos, 716
organomercuriales, 335-337
y objetos aquirales, 170-172, 176
Condensación de Claisen de ésteres, 1067-1074
Condensación de Dieckmann (ciclación), 1071
Condensación(es)
  ácidos, 960-963, 965
  aldólica, 1057-1063, 1066-1067
  cruzada 1062-1063
  cetonas y aldehídos, 842-846
  compuestos carbonílicos, 1043-1092
  de Claisen cruzadas, 1071-1074
Configuraciones
  absolutas, 203-204
  de gas noble, 6-7
  electrónicas de los átomos, 5-6, 5*t*
    donador por resonancia, 762
    heteroátomos, 284
  inversiones, 241-242, 241*f*, 247
  R y S, 197
    nomenclatura para, 176-180
    relativas, 204-205
    retención de, 247
Conformación(es), 55, 100*f*, 101
  alcanos, 96-102
  alternada, 98, 98*f*, 99*f*
  anti-coplanar, 264
  butano, 100-101, 100*f*, 101*f*
  ciclohexanos, 109-118, 109*f*-111*f*, 113*f*-115*f*, 115*t*
  de bote, 110, 110*f*, 111*f*
  torcido (torcida), 110, 110*f*
  definición, 97
  de media silla, 110, 111*f*
  de silla, 109-110, 109*f*, 111*f*, 112
  eclipsada, 98, 98*f*-100*f*
    totalmente, 100-101, 100*f*
  espectroscopía de RMN y, 189-190
  etano, 97-98, 98*f*, 99*f*
  gauche, 100*f*, 101
  interconversión silla-silla, 113*f*, 114
  múltiple, quiralidad y, 189-190
  propano, 99, 100*f*
  s-cis, 670-671
  semi-silla, 110, 111*f*
  sesgada, 98, 98*f*
  sin-coplanar, 264
  s-trans, 670-671
Conformaciones
  alternadas, 98-101
  anti, 101
    alcanos superiores (más grandes), 102
    butano, 100*f*, 101, 101*f*
  anti-coplanares, 264
  de silla
    ciclohexano, 109-113
    ciclohexanos disustituidos, 116-117
  eclipsadas, 98
    butano, 100*f*, 101*f*
    etano, 98*f*, 99*f*
  gauche, 100*f*, 101*f*
    alcanos más grandes, 102
    butano, 100*f*, 101, 101*f*
  s-cis, 670-671
  s-trans, 670-671
  totalmente eclipsadas, 100-101, 100*f*, 101*f*
Confórmeros, 97
Conservación de la simetría orbital, 692
Constante
  de acoplamiento, 584-586, 585*f*
  de disociación
    ácida (K_a), 23-24, 431, 431*t*, 942
    de la base, 26, 879
  de equilibrio, 133-134, 234
  de rapidez (k_r), 139
  dieléctrica(s) (ε), 247, 247*t*
ε (constantes dieléctricas), 247, 247*t*
Contribuyente
  minoritario, 15
  principal, 15
Control
  cinético, 675
  de equilibrio, 675
  termodinámico, 675
Convención de
  Cahn-Ingold-Prelog, 177-180, 197
  Fischer-Rosanoff, 204, 1100
Coordenada de reacción, 143, 143*f*
Corazón artificial, 1
Corriente
  anular aromática, 570-571, 571*f*
  de anillo, 570-571, 571*f*
Cortisol, 1212*f*
COVs (compuestos orgánicos volátiles), 93
Craqueo, 94-96, 311
  catalítico, 94-96, 311
Cresoles, 426
Cristalinidad, 1236-1237
Cristalitos, 136, 1237*f*
Cromatografía, 208, 209*f*
  de gases, 542, 542*f*
    -espectrometría de masas (CG-EM), 541-542
Cunjado, 1192
Cuello de botella (de reacción), 144
Cumarina, 1021
CW (onda continua), 602
CWD (caquexia crónica), 1192
Chauvin, Yves, 370-371

D

$\Delta G°$. *Vea* Cambio de energía libre de Gibbs estándar
D-(-)-Treosa, 204
Dactón, 1234
Datación con 14C, 2
d-Butan-2-ol (isómeros, luz polarizada, nomenclatura), 184
DDT, 219, 219*f*
de objetos, 170-171
Debye (unidad), 59
Dec-1-eno, 299*t*
Dec-3-ino, 396
Decaimiento
  inductivo libre (FID), 602
  transitorio, 602
Decalina, 120-121, 120*f*, 297, 1210*f*
Decano, 84*t*
Deflexión magnética, 540-541
Degradación
  de aldosa, 1100, 1100*f*
  de Edman, 1176-1177
  de Ruff, 1120-1121
Densidad electrónica, 4-5, 42, 42*f*

Densidades. *Vea* compuestos específicos: alcanos
Departamento de investigación de explosivos (DIE), 496
Dependencia de la temperatura, 141-142, 145
DEPT (ampliación sin distorsión por transferencia de polarización), 606-607, 607*t*, 608*f*
Derivados
de ácido, 443-444, 980
de ácidos carboxílicos, 74, 980-1034
absorciones de estiramiento en el IR, 990*t*
ésteres y amidas de ácido carbónico, 1030-1032
hidrólisis, 1006-1012
de benceno, 789-793
nomenclatura, 734-736
propiedades físicas, 736-737, 737
reacciones de adición, 789-789
DES (dietilestilbestrol), 907
Desacoplamiento, 605-606, 605*f*, 606*f*
de espín de protones, 605
fuera de resonancia, 605-606, 605*f*, 606*f*
Desbromación, 306-307
Desdoblamiento
complejo, 587-589. *Vea también* Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)
espín-espín, 579*f*
constantes de acoplamiento, 584-587
espectroscopía de RMN de carbono-13, 605
intervalo de acoplamiento magnético, 581-583
regla N+1, 580
teoría, 578-580
Deshalogenación, 272, 316
Deshidratación (es), 503
aldólica, 1061
bimolecular, 487-488, 637
de alcoholes, 308-310, 316, 332, 464*t*, 484-488, 485*f*
reordenamiento pinacólico, 491-492
unimolecular, 637
Deshidrogenación(es)
de alcanos, 311-312, 316
de alcoholes, 469
Deshidrohalogenación(es), 228, 271-272
formación de carbenos, 354
haluros de alquilo, 300-302, 316
por el mecanismo E1, 256, 307-308
síntesis de alquinos, 399-401
Deshidroxilación, 360
Deslocalización, resonancia, 157
Desmercuración, 335
Desnaturalización de proteínas, 1191-1193
Desoxigenación, 855-857
Desplazamiento
alílico, 255, 677
de hidruro, 247, 250
de metilo, 251-252
químico, 510, 561-617, 603*f*
Desprotonación, 504
Destilación, 94, 94*t*, 430
Desulfonación, 756
Detergentes, 456, 1207-1208, 1207*f*
sintéticos, 1207-1208, 1207*f*
Deuterio
reacción E2, 265
reacción SN1, 248
1-Deuteroetanol, 180
Diagrama de energía de reacción, 143, 143*f*
Dialquilacetileno, 389
Dialquilborano, 409
Dialquilcuprato de litio, 447, 827-828
Diamante, 731, 732*f*
Diaminas, 876
Dianiones, 722-723
Diasterómeros, 198-200
con centros de quiralidad, 198-199
eritro, 1102-1103
propiedades físicas, 205-206
treo, 1102-1103
Diazometano, 161, 352-353, 964
Diazotización de una amina, 904-905
Dibenceno-1,4-dioxano, 632
Dibenzopireno, 730
Dibromuro
adición a alquenos, 339
complejo con éteres, 628-629
1,3-Dibromobutano, 179
2,3-Dibromobutano
deshalogenación, 306-307
isómero meso, 201
proyecciones de Fischer, 196
regla 2n y, 200-201
Dibromocarbeno, 161-162, 354
Dibromuro, vecinal, 306-307
β-Dicetona, 1051
δ-Dicetona, 1065
1,4-Dicetona, 1065
1-5-Dicetona, 1065
1,2-Diclorobenceno, 707
Diclorobenceno, 736
Diclorocarbeno, 884-885
1,2-Diclorociclopentano
isómero meso, 201
isómeros quirales y aquirales, 171, 171*f*
plano especular de simetría del isómero cis, 175, 175*f*
1,2-Dicloroeteno, 300
1,2-Dicloropropano, 592, 592*f*
Dicloruro de etileno, 290*f*
1,2-Dideuteriociclohexeno, 350, 351*f*
DIE (departamento de investigación de explosivos), 496
Dieno(s), 286
adición 1,2 y 1,4, 672-673
energías relativas, 667*f*
estabilidades, 665-667
reacción de Diels-Alder, 685-692, 685*f*
Dienófilo, 682, 686-690
1,6-Diéster, 1070
1,7-Diéster, 1071
2,2-Dietil-3-isopropiloxirano, 631
Dietilestilbestrol (DES), 907
Difenilacetileno, 389
1,2-Difuraro, 649
Dihaluros, 399, 401
geminal, 217, 399
vecinal, 217, 344, 399
Diisopropilcarbeno, 360
Diisopropilamiduro de litio (LDA), 1047-1048
Diisopropilamina, 301, 1047
Dímero, 365
Dimetilacetileno, 9, 338
Dimetilamina, 18*t*
Dimetilbencenos, 770-771
2,3-Dimetilbut-1-eno, 294*t*
3,3-Dimetilbut-1-eno, 293, 294*t*
hidratación, 334
oximercuración-desmercuración, 336-337
2,3-Dimetilbut-2-eno, 294*t*, 299*t*
2,2-Dimetilbutano, 293
4,4-Dimeticiclohex-2-en-1-ona, 586*f*
1,3-Dimeticiclohexano, 116-117
1,2-Dimeticiclopentano, 198
Dimetilformamida (DFM), 237
3,6-Dimetilhept-2-eno, 286
2,2-Dimetilpentan-1-ol, 453
3,3-Dimetilpentan-2-ol, 635
2,4-Dimetilpentano, 542*f*
2,6-Dimetilpiridina, 901
1,2-Dimetoxietano (DME), 628
Dinamita, 496
Dinemicina A, 388-389
2,3,5-Dinitrobenzmida, 756
A-Dinitroclorobenceno, 782-784
2,4-Dinitrofenol, 735
Dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD), 471-472, 1145-1146
Diol vecinal, 425
Dioles
nomenclatura, 425-426
reacciones, 491-493
reordenamiento pinacólico, 491-492
ruptura ácida de glicoles, 492-493
1,4-Dioxano, 628, 632
Dioxanos, 632-633
Dióxido
de carbono, 61
de manganeso, 361
Dioxina, 632-633
Dipalmitoil fosfatidil colina, 1209
Dipéptido, 1171
Dipropilamina, 525, 525*f*
Disacáridos, 1098, 1129-1133, 1129*f*
celobiosa, 1130
gentibiosa, 1132
lactosa, 1130
maltosa, 1130-1131
sacarosa, 1132-1133
Disolvente(s)
apróticos, 237
polares, 237
efectos en las reacciones
E1 y E2, 266
SN1 frente a SN2, 253
SN1, 247
SN2, 236-237
haluro de alquilo en, 218
próticos, 236
Disulfuro, 456-457
Diterpeno, 1215
1,3-Ditianos, 824-825
DME (1,2-dimetoxietano), 628
DMF (dimetilformamida), 237
DMSO, *Vea* Sulfóxido dimetílico
Dodecano, 84*t*
Dominio de frecuencia, 517
Dominio del tiempo, 517
Donador de Michael, 1082, 1082*t*
Dopamina, 872*f*
Dulcitol, 1113

E

Ea. *Vea* Energía de activación
Ecuación
de Arrhenius, 142
de la rapidez (ley de la rapidez), 139-141
EDE. *Vea* Entalpía de disociación de enlace
ee *Vea* Exceso de enantiómeros
Efecto
de desprotección, 570-573
electrónico, 832
inductivo (estabilización), 157, 160, 245, 761
peróxido, 331
Efedrina, 884
Eje (de filtro polarizante), 181, 181*f*, 182*f*
Electrófilo, 29-30
alcoholes como, 472-475
éteres complejos, 628-629
Electroforesis, 1160-1161, 1161*f*
Electronegatividad, 10, 28, 436, 569*t*
de Pauling, 10, 10*f*
Electrones, 3
de valencia, 6
impares (radicales), 129
no enlazados, 7-8
propiedades de onda, 40-42
Elementos
de insaturación, 283-285
comunes, 543*t*
Eliminación(es), 228-255, 271-272, 323. *Vea también* Reacciones E1; reacciones E2
α, 354
beta-,*β*, 354
catalizada por enzima, 264
de Cope, 317, 903-904
de Hofmann, 317, 898-902
en alfa (*α*), 354
predicción, 267-270
regla de Zaisev, 260-261, 266
resumen de reacciones, 267
síntesis de alquinos, 399-400
EM. *Vea* Espectrometría de masas
EMAR. *Vea* Espectrometría de masas de alta resolución
Emulsificación, 1206*f*
Emulsión, 1206
Enaminas, 1049-1051
Enantiomerismo conformacional, 191-193
Enantiómeros, 172, 199, 200
conformación anclada, 191-192
de átomo de carbono asimétrico, 173, 173*f*
definición, 171
discriminación biológica, 186-187
luz polarizada (y relación con), 181, 183
nomenclatura, 176-180
pureza óptica, 188-189
resolución
cromatográfica, 208, 209*f*
química, 207
(separación) de, 206-209
Encefalopatía espongiforme bovina (BSE), 1192
transmisible (TSE), 1192
transmisible (TME), 1192
Endergónico (término), 133
Endurecedores, 656-657
Energética, de conformaciones, 98, 99*f*
Energía
cinética, 141-142, 142*f*
de activación (Ea), 141-142, 142*f*, 143*f*
de conjugación. *Vea* Energía de resonancia
de deslocalización. *Vea* energía de resonancia
de estabilización. *Vea* Energía de resonancia
de los orbitales, 2*f*
de resonancia, 667
libre, 133-134
de Gibbs, 133-134
torsional, 98
butano, 101, 101*f*
etano, 99*f*
propano, 99, 100*f*
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), 1192
Enfermedades
priónicas, 1192-1192*t*
radicales libres y, 129
Enlace
cilíndricamente simétrico. *Vea* Enlace sigma
covalente, 7
no polar, 9
polar, 9
iónico, 6-7
lineal, 47, 48*f*
múltiple, 8-9
patrones comunes, 13*t*
pi, 45, 46*f*, 46
como nucleófilo, 324, 324*f*
en el etileno, 282-283, 283*f*
energía de disociación, 281
estructura, 324, 324*f*
orbitales moleculares, 45, 45*f*
por puente de hidrógeno, 64-66, 64*f*, 75, 427, 626-627, 627*f*
en éteres, 626-627
protones en, 573
sencillo, 8
sigma, 42, 43*f*, 44, 44*f*
alquenos, 282
energía de disociación, 281
traslape, 44-45
Enlace(s). *Vea también* enlaces individuales
acumulado, 666
aislado, 665
alternados, 55
axial, 110-111, 111*f*, 115*t*
carbono-carbono
doble, 281, 323-324
energías, 401, 401*t*
estiramiento, 519-520
triple, 388
carbono-nitrógeno, 531
carbono-oxígeno, 525-526
conjugado, 519, 665
deslocalizado, 668, 678
doble, 8, 45-46, 46*f*
olefínicos, 345-347
eclipsados, 55
ecuatorial, 111, 111*f*, 115*t*
energía, 514*t*
frecuencia de estiramiento, 514*t*, 519, 520, 524, 531, 533*t*

iónico, 9
medida de la intensidad, 135
nitrógeno-hidrógeno, 524
oxígeno-hidrógeno, 524
paralelos (eclipsados), 55
peptídicos, 1153, 1153*f*, 1171
polaridad, 9-10, 10*f*, 59-62
rigidez, 56
rotación, 55-57
triple, 8, 53
vibraciones, 513-516
Enlazamiento iónico, 6-7
Enoles, 408, 1044-1045
Enrollado aleatorio, 1190
Entalpía(s)
cambio en ($\Delta H°$), 136
cloración, 137-139
entalpía de disociación de enlace (energía) (EDE), 136
formación de radicales libres y, 147-149, 148*f*
por rupturas homolíticas, 138
Entropía, 135-136
Envejecimiento, radicales libres y, 129
Envenenamiento por alcohol, 472
Enzimas, 1188
como catalizadores, 143
como enantiómeros, 187
proteolíticas, 1179
reconocimiento quiral por, 186
Epiclorohidrina, 656
Epimerización, 1111
Epímeros, 1103-1104
Epinefrina, 186, 186*f*, 644, 872*f*
1,2-Epoxiciclopentano, 649, 651
3,4-Epoxi-4-etil-2-metilhexano, 631
1,2-Epoxi-1-metoxipropano, 631
Epoxidación, 325*t*, 355-359, 377
peroxiácido, 644-645
reactivos, 358, 359*f*
Epóxido(s), 355, 655-657
apertura de anillo catalizada por ácido, 357-359, 647-651, 657
por bases, 651-652, 657-658
en síntesis de alcoholes, 445-456
nomenclatura, 631
orientación de la apertura de anillo, 652-654
reacciones con reactivos de Grignard y de organolitio, 654-656
resinas epóxicas, 655-657
resumen de reacciones, 657-658
síntesis, 644-647
1,2-Epoxietano, 631
Equilibrio, 132-34
esterificación de Fischer, 493-494
tautomerismo, 408
ERO (especie reactiva de oxígeno), 129
Escualeno-2,3-epóxido, 650-651, 650*f*
Especies
deficientes en electrones, 157
reactivas del oxígeno (ERO), 129
Espectro
de masas, 540-541
de resonancia magnética nuclear, 566
electromagnético, 511-512, 512*f*
Espectrofotómetro
de infrarrojo dispersivo, 516*f*, 517
infrarrojo (IR), 516-518, 516*f*
con transformada de Fourier (FT-IR), 517-518
UV-visible, 694, 697, 697*f*
Espectrometría de masas (EM), 510, 539-551
ácidos carboxílicos, 953-954
aldehídos, 815-816
alta resolución (EMAR), 539, 543
aminas, 889-890, 889*f*
cetonas, 815-816, 816*f*
compuestos aromáticos, 738, 738*f*
determinación
de la fórmula molecular, 543-546
de la masa por medio de, 543
éteres, 633-634, 634*f*
mezclas (cromatografía de gases), 541-542
patrones de fragmentación, 546-551
Espectrómetro
de masas, 540-541, 541*f*
de resonancia magnética nuclear (RMN), 566, 566*f*, 567*f*
Espectros infrarrojos, 513, 516-518
metanol, 513, 514*f*
ultravioleta frente a, 694*t*
Espectroscopía. *Vea* tipos específicos: espectroscopía infrarroja (IR)
de absorción
alcoholes, 524, 524*f*
aminas, 524-525, 525*f*
compuestos carbonílicos, 525-530
enlaces carbono-nitrógeno, 531, 531*f*
de resonancia magnética nuclear (RMN), 510, 561-617. *Vea también* Espectroscopía de RMN de carbono-13
ácidos carboxílicos, 951-952, 952*f*, 994-995, 994*f*
aldehídos, 813-814, 814*f*
aminas, 887-888, 887*f*
área de las señales, 575-578
cetonas, 813-814, 814*f*
compuestos aromáticos, 738
dependencia del tiempo, 593-601
derivados de ácido carboxílico, 994-995, 994*f*
desdoblamiento, 578-589
desplazamiento(s) químico(s), 567-573, 569*t*, 570*t*, 597*f*
espectros de RMN de carbono, interpretación, 609-611
espectros de RMN de protón, interpretación, 596-597
éteres, 635
imagen por resonancia magnética (IRM), 611-612
información dada por cada tipo de espectroscopía, 613-614
no equivalencia estereoquímica de protones, 590-592
número de señales, 574-575
protección magnética por parte de los electrones, 564-566
técnicas de protón frente a carbono, 604-605
teoría de la resonancia magnética, 561-563
trazado de un espectro de RMN, 583-584
de RMN con transformada de Fourier, 602, 602*f*
de RMN-13C, 561, 601-608
aldehídos, 814-815, 814*f*
aminas, 888
cetonas, 814-815, 814*f*
derivados de ácidos carboxílicos, 994*f*, 995
desdoblamiento espín-espín, 605-606
desplazamientos químicos de carbono, 603-604
espectroscopía con transformada de Fourier, 602
RMN-13C por DEPT, 606-608
sensibilidad, 601-602
y RMN-1H, comparada, 604-605
de RMN-31P, 612
infrarroja (IR), 510, 511-539
absorciones de alcoholes y aminas, 524-525
absorciones de compuestos carbonílicos, 525-530
absorciones de enlaces carbono-nitrógeno, 531
ácidos carboxílicos, 950, 951*f*
aldehídos, 813
aminas, 524-525, 525*f*, 886
cetonas, 813
compuestos aromáticos, 737
derivados de ácido carboxílico, 898-994, 991*f*, 992*f*
éteres, 633
hidrocarburos, 519-523
lectura e interpretación de espectros, 534-539
limitaciones, 533-534
resumen de frecuencia de estiramiento IR, 535-534
vibraciones moleculares, 513-515
Espín nuclear, 561
Estabilización por resonancia, 14, 29
ácidos carboxílicos, 997-999
aminas, 881-882
carbaniones, 159-160
carbocationes, 157
cationes, 548-550
grupo metoxilo, 762-763
radicales libres, 158-159
Estado
de espín alfa, 562-563, 563*f*
de espín beta, 562-563, 563*f*
Estados
de oxidación, 464-466, 465*t*
de transición, 142-143, 143*f*, 230
Éster, 74, 454, 1000, 1101
β-ceto, 1068
acetonéctico, 1079-1080
amonólisis, 1002-1003
carbamato, 1030-1031
carboxílico, 530
condensación de Claisen, 1068
cromato, 467
de *p*-toluensulfonato, 494
en síntesis de alcoholes, 443-444
espectroscopía infrarroja, 990
estructura y nomenclatura, 981-982
formación, 494-497, 504, 1118-1119, 1119*f*
fosfato, 496, 497*f*
hidrólisis, 1009
inorgánicos, 494-497
malónico, 1076-1078
nitrato, 495-496
reacciones con reactivos organometálicos, 1015-1016
reducción de hidruros, 1013
resumen de la química, 1021-1024
sulfato, 495
sustitución de enolatos, 1044
tosilato, 473, 475, 494
Estereocentro (átomos estereogénico), 172-173, 173*f*
Estereoespecífico (término), 302
Estereoisómeros, 58-59, 169, 199-200, 585, 586*f*. *Vea también* Isómeros
Estereoquímica, 58, 169-211. *Vea también* Enantiómeros
actividad óptica, 181-187
carbonos asimétricos, 176-180, 200-201
compuestos
meso, 201-203
quirales sin átomos asimétricos, 191-193
configuración
absoluta, 203-204
relativa, 203-205
definición, 169
diasterómeros, 198-200, 205-209
exceso enantiomérico, 188-189
mezclas racémicas, 187-188
proyecciones de Fischer, 193-198
pureza óptica, 188-189
quiralidad, 170-174
reacción SN2, 241-242
reacciones
E1 y E2, 266, 302-303
SN1 frente a SN2, 253
sistemas conformacionales móviles, 189-191
Ésteres
de acetato, 582, 119*f*
de carbamato, 1030
de carbonato, 1030-1031, 1234
de fosfínicos, 496, 497*f*
de nitrato, 495-496
de sulfato, 495
inorgánicos, 494-497
Esterificación
alcoholes, 464*t*, 493-494
de Fischer, 493-494, 960-963
usando diazometano, 964
Esteroides, 110, 650, 1210-1212, 1211*f*
Estilbeno, 306
Estiramiento antisimétrico, 514
Estiramiento simétrico, 514
Estireno
desdoblamiento complejo y espectro de RMN, 587-588, 588*f*
espectro UV, 739*f*
nomenclatura, 734
polimerización, 366-367
por radicales libres, 367-368
Estradiol, 1211
Estructura
atómica, 3-5, 5*f*
principios, 3-6
cuaternaria (proteínas), 1190, 1191*f*
de caballete, 98, 98*f*
de esqueleto, 19, 19*t*
de Kekulé, 707
de Lewis, 7-8
iónica, 12-13
primaria
(ADN), 1142
(proteínas), 1188, 1191*f*
secundaria (proteínas), 1188-1189, 1191*f*
terciaria (proteína), 1190, 1190*f*, 1191*f*
Etanal, 73. *Vea también* Acetaldehído
Etanio. *Vea* Etileno
Etano-1,2-diol, 426
Etanol (alcohol etílico), 72, 290*f*, 421, 430, 431
acidez, 432
deshidratación bimolecular, 637
enlace por puente de hidrógeno, 65
equivalencia de protones, 590
espectros de RMN, 593, 594*f*
estructura de Lewis, 8
fórmula estructural, 18*t*
polaridad, 68
propiedades físicas, 427
Etanolamina, 652
Etanotiolato, 456
de sodio, 642
Etclorvinol, 397
Etenilbenceno, 287
Eteno. *Vea* Etileno
Éter
diarílico, 736
dietílico, 72-73, 487-488, 625, 628
espectro de masas, 634*f*
fórmula estructural, 18*t*
síntesis, 637
difenílico, 735
diisopropílico, 641
dimetílico, 488
enlace por puente de hidrógeno, 65
propiedades físicas, 427-428
síntesis, 637
etílico. *Vea* Éter dietílico
metil fenílico, 630
metil *t*-butílico (MTBE), 72, 574*f*, 575, 576*f*, 630
Éteres, 72-73
asimétricos, 625
autoxidación, 641
como disolventes polares, 627-628, 628*f*
complejos
de éter de corona, 629
sin electrófilos, 628-629
de corona, 237, 629-630
efectos de estabilización sobre los reactivos, 628-630
espectroscopía, 633-635
fenílicos, 636, 640
formación, 487-488, 1117-1118, 1118*f*
fragmentación (espectrometría de masas), 549, 552
metílicos, 1118*f*
nomenclatura, 630-633
no simétricos, 625
propiedades físicas, 427-428, 625-627, 627*t*
reacciones de, 641
ruptura por ácido bromhídrico y HI, 638-640
simétricos, 625
síntesis, 635-638
Etilacetileno, 388
Etilaleno, 666
Etilbenceno, 71, 580-581, 581*f*, 761-762
2-Etilciclohexa-1,3-dieno, 286
1-Etilciclopropan-1-ol, 423
2-Etil-3,3-dimetiloxetano, 632
Etilenglicol, 290*f*, 426, 472

Etileno (eteno), 8, 70, 84*t*, 85*f*, 281, 388, 448
  calor de combustión, 391
  cicloadiciones [2 + 2], 693, 693*f*, 694*f*
  configuración, 671*f*
  conformaciones, 97-98, 98*f*, 99*f*
  enlace, 46, 46*f*, 55*f*, 56, 282
  estructura 3-D, 50
  estructura de Lewis, 7
  fórmula estructural, 17*t*
  fragmentación, 540
  geometría plana, 51*f*
  HOMO y LUMO, 695, 696*f*
  nomenclatura, 87, 286, 287
  orbitales moleculares, 691*f*
  orbitales pi de, 282-283, 283*f*, 668*f*, 669
  orbitales sigma de, 282
  polimerización por radicales libres, 368
  reacción con butadieno, 691-693
  transición electrónica, 695, 695*f*
  usos de, 93, 299-291, 290
Etilfenil éter, 610
Etilmetil éter, 630
Etilmetilciclohexeno, 389
Etilmetilamina, 65, 74
3-Etil-6-metilnonano, 87
Etilnitro, 448
4-Etiltio-2-metilpent-2-eno, 642
Etinilbenceno, 734
Etinilestradiol, 388-389, 1212
Etino (acetileno), 71, 388, 389
Etoxiciclohexano, 635
3-Etoxi-1,1-dimetilciclohexano, 630
Etóxido de sodio, 263, 432
2-Etoxietanol, 630
Exceso enantiomérico (ee), 188-189
Exergónico (término), 133
Extremo
  C-terminal, 1172, 1179
  N-terminal, 1172

F

Fármacos sulfa, 897
Fase estacionaria, 542
Fenantreno, 729-730
Fenilcetileno, 389
Fenilalanina, 713
Fenilamina (anilina), 734, 762, 874
1-Fenilbut-2-ino, 735
2-Fenilciclopenta-1,3-dieno, 287
Fenilciclopentano, 71
1-Feniletanol, 469
Fenilhidracina, 1119-1120
Feniltiohidantoína, 1176-1177
Fenilitio, 438
3-Fenilpentan-3-ol, 444
Fenol(es), 442, 442*f*, 434
  acidez, 431-434
  en síntesis de éteres, 636
  nomenclatura, 426, 734
  reacciones, 793-796
  solubilidad, 428
3-Fenoxiciclohexeno, 735
Fenóxido de sodio, 433
Fermentación, 430
FID (decaimiento inductivo libre), 602
Figura de líneas, 19, 19*t*
Filtro
  de masa cuadrupolo, 542, 542*f*
  de polarización, 181-182, 181*f*, 182*f*
Fisostigmina, 1031
Fluoranteno, 216
Fluoruro
  de etilo, 221, 222*f*
  de alquilo, 232
4-(2-fluoroetil)heptano), 217
1-Fluoropropano, 217
5-Fluorouracilo, 727
Formaldehído, 8, 453, 472, 811-812
  en síntesis
    de alcoholes, 439, 441
    de alquinos, 397
  formas de resonancia, 15
  momento dipolar, 61
Formaldimina, 8
Formalismo, flecha curva, 31
Formiato de metilo, 1071
Formilación de Gatterman-Koch, 781-782, 822
Fórmulas
  empírica, 20-21
  estructura condensada, 17-19, 17*t*-18*t*
  estructurales, 17-20, 17*t*-18*t*
  línea-ángulo, 19, 19*t*
  moleculares, 20-21, 543-546
Fosfato
  de monometilo, 496
  de trimetilo, 496
  dimetílico, 496
Fosfoglicéridos, 1208
Fosfolípidos, 1208-1209
Fosgeno, 218
Fotografía, blanco y negro, 794
Fotones, 511
Fotosíntesis, 1097
Fragmentación, 540, 546-552, 549*f*, 633-634
Frecuencia, 511
  de resonancia, 563
Frecuencias
  de estiramiento, 513, 514*t*, 519, 529, 532-534, 533*t*
    de los enlaces carbono-hidrógeno, 520
Freones, 215, 219
Fructosa, 109
  anómero, 1108, 1109*f*
  forma hemicetal cíclica, 1107
  proyección de Fischer, 1098*f*
  reducción, 1113*f*
Fuente de iones, 540
Fuerza
  de dispersión de London, 63-64, 64*f*, 221
  dipolo-dipolo, 63
Fuerzas intermoleculares, 62-66
Fullerenos, 732-733, 733*f*
Fumarasa, 309
Función de onda, 40-42, 41*f*, 43*f*
Furano(s), 632, 727-728, 728*f*, 1108
Furanosa, 1107-1108

G

Gafas de sol, 181-182, 182*f*
Galactitol, 1113
Galactosa, 205
Gárlico, 456
Gas
  de petróleo, 93, 94*t*
  de síntesis, 429
  licuado de petróleo (GLP), 93
  natural, 93-95
    licuado, 93
Gases de efecto invernadero, 95
Gasohol, 72
Gasolina, 67, 630
  alcanos en, 93
  de la destilación del petróleo, 94*t*
  oxigenada, 630
Gauss (unidad), 563
Gelatina, 1157
Geminales, 1132
Geometría
  (orbitales), 51-55
  tetraédrica, 49, 49*f*, 50*f*
  trans-diaxial, 303-304
  trigonal, 48, 48*f*
Gliceraldehído
  configuraciones absolutas, 1109
  enantiómeros y sistema D-L, 204
  proyecciones de Fischer de enantiómeros, 197
Glicéridos, 1201
Glicina, 1159, 1159*f*
Glicoles
  formación, 357-358, 360-361
  nomenclatura, 425-426
  ruptura con ácido peryódico de, 492-493
Glicósidos, 1115-1117, 1115*f*
GLP (Gas licuado de petróleo), 93
Glucógeno, 1097, 1136-1137
β-D-Glucosa, 1127
Glucosa, 1098
  anómeros, 1108, 1108*f*
  como azúcares diastereoméricos, 205
  D-(+)-glucosa, 204
  forma hemicetal cíclica, 1105
  oxidasa, 1114
  proyecciones de Fischer, 1098*f*
  pura, 206
Glucósido, 1116
Glutatión, 457
Golpeteo (combustión), 93
Grado de sustitución del alquilo, 88
Grafito, 732, 732*f*
Grasa saturada, 1203
Grasas, 1201-1204
Grubbs, Robert, 370
Grupo
  3-piridilo, 736
  acilo, 777
    alilo, 287, 671
  amino, 874, 890, 891*f*
  arilo, 735-736
  carbonilo, 73
    adición de iones acetiluro, 396-398, 401, 415, 436
    estructura, 396, 396*f*, 808
    reducción, 449-453
  bencilo, 735
  carboxilo, 73, 1168
  ciano, 75, 983
  diazonio, 906-908
  etilo, 87*f*, 582, 582*f*
  hidrofílico, 1205
  hidrofóbico, 1205
  hidroxilo, 72
  lipofílico, 1205
  metoxilo, 762-763, 772
  orto-Nitrofenol, 736
  orto-tolilo, 735
  prostético, 1188
Grupos
  activadores, 757
  alcóxido, 762-763
  alquenilo, 286-287
  alquilo
    desdoblamiento espín-espín, 585, 586*f*
    en sustitución electrofílica aromática, 761
    nomenclatura, 70, 70*f*
  butilo, 87, 87*f*
  fenilo, 71, 287, 735-736
  funcionales, 83
    comunes, 69-76
    prioridad en nombres de compuestos, 424*t*
  isobutilo, 87, 87*f*, 88
  isopropilo, 87, 87*f*, 88, 582-583, 583*f*
  metileno, 84, 161
  metilo, 87
  propilo, 87
  protectores, 852-853
  salientes, 228
    aminas, 898-902
    comunes, 238*t*
    efectos sobre las reacciones SN1, 246, 246*f*
    efectos sobre las reacciones SN2, 237-239
sec-butilo, 87, 87*f*
ter-butilo, 87, 87*f*
vinilo, 287

H

HAB (hidroxianisol butilado), 155
α-Halo ácido, aminación, 1163
Haloalcanos, 88-89, 216. *Vea también* Alcanos
Haloetano, 215, 218
Halogenación de radicales libres. *Vea* Halogenación
Halogenación, 325*t*. *Vea también* Bromación; Cloración
  alcanos, 96, 146-151
  alquenos, 344-347, 376-377
  alquinos, 405, 416
  benceno, 790-791
  cetonas, 1052-1056
  dependencia de la temperatura, 145
  haluros de alquilo, 223
  mecanismo por radicales libres, 130-131
  metano, 145
  selectividad, 146-1581
Halógenos
  alcanos y, 96
  como sustituyentes orto-, para- directores, 768-770
  elementos de insaturación, 284
  nomenclatura, 88
Halohidrinas, 347-350
  ciclación promovida por base, 645-647
  formación, 325*f*, 347-349, 394*f*, 377
Halometanos, 217
Haluro(s)
  alquilo, *Vea* Haluros de alquilo
  arilo, 215, 246
  de organomagnesio, 437
  dihaluros, 217, 344, 399, 401
  intercambio, 271
  metilo, 217, 221, 221*t*
  primario, 217
  secundario, 217
  terciario, 217
  vinilo, 215, 246, 400
Haluros
  alílicos, 681-682, 681*f*
  bencílicos, 792, 793*t*
  de ácido (acilo), 454, 984-985
    espectroscopia infrarroja, 992
    hidrólisis, 1008-1009
  de alquilo, 215-276
    comparación de reacciones SN1 y SN2, 252-254
    definición, 215
    estructura, 220-221
    mecanismos E1 y E2, comparación de, 265-266
    nomenclatura, 216-218
    propiedades físicas, 221-223, 222*f*
    reacciones E1, 255-259
    reacciones E2, 261-265
    reacciones SN1, 243-252
    reacciones SN2, 230-242
    reacciones, 228-229
    reducción, 447-449
    regla de Zaitsev, 260-261
    resumen de reacciones, 270-273
    síntesis, 223-227, 503
    usos comunes, 218-220
  de etilo, 221, 222*f*
  de fósforo, 481-482
  de hidrógeno
    adición a alquenos, 326-332
    adición a alquinos, 406-407
HAPs. *Vea* Hidrocarburos aromáticos polinucleares
Haz
  de la muestra
    espectroscopia infrarroja, 516-517, 516*f*
    espectroscopia UV, 697
  de referencia
    espectroscopia IR, 516-517, 516*f*
    espectroscopia UV, 697
hélice α, 1189
Hemiacetales, 847-850, 1104, 1105*f*
  cíclicos, 1104, 1105*f*
Hept-1-eno, 299*t*, 682
Hepta-1,3,5-trieno, 286
Heptadecano, 84*t*
Heptan-1-ol, 468
Heptan-2-ona, 526, 526*f*, 814*f*
Heptano, 84*t*
Heteroátomos, 284, 631
Hex-1-eno, 294, 299*t*, 520, 521*f*
Hex-2-eno
  catión radical, 549*f*
  espectro de masas, 549*f*
  fórmula de línea-ángulo, 19*t*
Hexa-1,3,5-trieno, 695, 696*f*
Hexacloruro de benceno (BHC), 787
Hexadecano, 84*t*
Hexan-1-ol, 445, 469
Hexan-3-ol, 19*t*
Hexano, 19*t*, 84*t*
Hexeno, 70, 403
Hibridación (orbitales atómicos), 46-55

Hidracinas, 845-847
  anhidra, 846
Hidratación, 66-67, 67f, 325t
  alquenos, 332-337, 375, 435
  alquinos, 407-410, 416, 822-823
  catalizada por un ácido (alquenos), 375
  cetonas y aldehídos, 838-840
  mecanismo, 333-334
  orientación, 334
  por oximercuración-desmercuración, 335-337
Hidrato de nonano, 94p, 95
Hidrazonas, 845
Hidroboración,
  alquenos, 338-344, 375, 435
  alquinos, 409-410, 416, 823
Hidrocarburos, 69-72
  aromáticos
    (arenos), 83, 83t, 729-731
    polinucleares (HAP o PNA), 729-731
  clasificación, 83, 83t
  espectroscopia IR, 519-523, 521f, 522f
  saturados. *Vea* Alcanos
Hidrocraqueo, 94, 95-96. *Vea también* Craqueo
Hidrofílico (término), 428
Hidrofóbico (término), 91, 428
Hidrogenación catalítica. *Vea* Hidrogenación
Hidrogenación, 292, 323, 325t, 350-352, 351f, 376
  alquenos, 326-332, 374
  alquinos, 402-403, 402f, 406-407, 416
  calor(es) de, 292, 292f, 294t
  cetonas y aldehídos, 855
  síntesis de alcoholes, 453
Hidrógeno(s)
  acetilénicos, 572, 572f
  e hidrocraqueo, 94-96
  en la cloración del propano, 146-149
  enolizables, 1045
  másil, 110, 110f, 110k
Hidrohas
  ácidos carboxílicos, 949, 949f, 956-956
  amidas, 1010-1011
  aminas, 906-907
  derivados de ácido carboxílico, 1008-1012
  epóxidos, 357-358, 647-648
  nitrilos, 1012
Hidroperóxido, 641
Hidroquinona, 426, 794-795
β-Hidroxi aldehídos y cetonas, 1057-1058, 1067f
Hidroxitanisol butilado, (BHA), 155
Hidróxido
  de potasio, 263
  de sodio, 433
Hidroxilación, 325t, 360-361, 435-436
  anti, 377, 648
  con tetróxido de osmio (ácido ósmico), 360, 361
  sin, 360-361, 377
Hidroxilaminas, 845-847, 902
Hidroximetilacetileno, 389
Hidruro
  de berilio, 48f
  de litio y aluminio (LAH), 449-452
Hiperconjugación, 157, 157f, 245
Histamina, 872f, 1168
Hoja plegada, 1189, 1189f
HOMO. *Vea* Orbital molecular de mayor energía ocupado,
Homólogos, 84
Homopolímeros, 1232
Hormona tiroidea, 181
Hormonas, 1210-1212
Hule vulcanizado, 1222

I

Icosano, 84t
Identificación de fármacos, 542-543
Iburo, 835
Imagen por resonancia magnética (IRM), 611-612, 612f
Imidazol, 727
Indol, 733
Inducción asimétrica, 351
Inhibición competitiva, 472
Inhibidores de radicales, 155-156
Insaturación, 283-285
Insaturado (término), 283
Insecticidas, 219-220
Insulina bovina, 1174, 1174f
Integradores, 576-577
Interacción 1,3-diaxial, 115. *Vea también* tensión estérica (impedimento)
Interconversión silla-silla, 113f, 114
Interferógramo, 517, 517f, 518f
Interferómetro, 517, Intermediarios reactivos, 129, 144, 156-162. *Vea también* Radicales libres
  carbaniones, 159-160, 162
  carbenos, 161-162
  carbocationes, 156-158, 162
  radicales libres. *Vea* Radicales libres
Intermediarios, 142
Inversión
  de la configuración, 241, 241f, 247
  de Walden, 241-242
  del nitrógeno, 876-877, 876f
Ion
  acetato, 29, 944f
  acilio, 780
  alcóxido, 397, 431-433, 439, 497, 652, 653
  amonio, 25t
  arenio, 751, 756-757
  bromonio, 344-345, 769
  butinuro, 395
  carbenio, 156-158
  cianuro, 885
  cloronio, 344-345
  dipolar, 1158
  etóxido, 29, 235, 456
  fluoruro, 235, 235f, 237
  halonio, 344-345, 347-348
  hidronio, 11
  hidróxido, 229, 240, 651
  iminio, 889
  mercúrico, 407-408
  mercurinio, 335, 356
  metansulfonato, 29
  metóxido, 233, 261-262
  molecular (M+), 540
  nitronio, 755-756
  oxonio, 633-634
  ter-butóxido, 235-301
  tropilio, 722
  yodonio, 344-345
  yoduro, 235, 235f
Iones
  acetiluro
    adición a grupos carbonilo, 396-398, 401, 415, 436
    alquilación, 395-396, 401, 415
    formación, 393-394, 414-415
  alquinuro. *Vea* Iones acetiluro
  aromáticos, 719-724
    anulenos y sus iones, 724
    iones cicloheptatrienilio, 722-724
    iones ciclopentadienilo, 720-721
  carbonio, 156-158
  cicloheptatrienilio, 722-724
  ciclopentadienilio, 720-721
  enolato, 1048
    adiciones y condensaciones con, 1088-1090
    en sustituciones α, 1043-1044
    formación y estabilidad, 1046-1047, 1047f
  fenóxido, 433, 795-796
  metilo, 157, 157f
  tiolato, 456, 642
Ionización, 540
  por impacto electrónico, 540
β-Ionona, 586t
R. *Vea* bajo Infrarrojo
IRM. *Vea* Imagen por resonancia magnética
Isobutano, 17t, 58f
  bromación, 223
  nomenclatura, 85, 88
Isobutileno, 284
  nomenclatura, 287
  polimerización, 365-366
Isocianato, 1030-1031
Isómero
  E, 288
  Z, 288
Isómeros, 57-59, 169. *Vea también* Enantiómeros: estereoisómeros
  cis-trans, 58, 105, 105f, 198-200. *Vea también* Isómeros *cis-trans*
  diasteréomeros, 198-200
  cis-trans (geométricos), 58, 199, 200, 287. *Vea también* Diasteréomeros
  alquenos, 287-288, 295
  anillos, 198
  cicloalcanos, 105, 105f
  enlaces dobles, 198
  constitucionales (estructurales), 57, 169, 199
  de enlace doble, 293, 294f
  de imagen especular. *Vea* Enantiómeros
  del butanol, 425
  del dibromopentano, 400, 406
  del dicloropentano, 400, 401
  del hexino, 395, 403
    hidroboración, 410
    oxidación con permanganato, 412
    ozonólisis, 412
  del octeno, 404
  del octino, 404
  del pentino, 400, 406
    oxidación con permanganato, 411-412
    ozonólisis, 412
  del propanol, 425
  estereoisómeros, 169, 199, 200
  estructurales, 57, 199. *Vea también* Isómeros constitucionales
  geométricos, 105. *Vea* Isómeros *cis-trans*
  nomenclatura, 85-91, 288-289. *Vea también* Nomenclatura
  ópticos, 183. *Vea también* Enantiómeros
  resumen de tipos de, 199-200
  trans, 287
Isonizida, 352
Isopentano, 85, 85f
Isopreno, 698, 698f, 1214
Isótopos, 3
  comunes, masa de, 543t
  picos, uno de, 543-545
IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada), 86

J

Jabones, 1204-1207, 1206f
Jalea de petróleo, 94
Joule (unidad), 65

K

Ka. *Vea* Constante disociación ácida
Kent, Stephen, 187
Kepona, 220
Ketamina, 187
Kevlar, 1233
Knowles, William, 351
Kuru, 1192

L

L-(−)-Serina, 204
Lactamas, 983, 991-992, 992f, 1025-1026
Lactonas
  espectroscopia infrarroja, 991-992, 992f
  estructura y nomenclatura, 981-982
  formación, 1023
Lactosa, 1131
LAH. *Vea* Hidruro de litio y aluminio
Lámpara de carburo, 392
Lámpara de minero, 392
LDA (diisopropilamiduro de litio), 1047, 1048
Lecitinas, 1209
Levodopa, 351-352
Lewis, G. N., 6
Lewisita, 455
Lexan, 1032, 1235
Ley de Beer, 698
Lidocaína, 892
Lindano, 220
Línea D del sodio, 183
Lípidos, 1200-1218
  ceras, 1200-1201
  complejos, 1200, 1201f
  detergentes sintéticos, 1207-1208, 1207f
  esteroides, 1210-1212
  fosfolípidos, 1208-1209
  jabones, 1204-1207, 1206f
  prostaglandinas, 1213-1214, 1214f
  saponificación de grasas y aceites, 1204
  sencillos, 1200, 1201f
  terpenos, 1214-1217
  triglicéridos, 1201-1204
Lister, Joseph, 429
Longitud
  de enlace, 42
  de onda, 514
Lowry, Thomas, 22
LSD, 733
L-Triptófano, 733, 872f
Lubricantes, 94
LUMO. *Vea* Orbital molecular de menor energía desocupado
2,6-Lutidina, 646
Luz
  azul, 128-129
  polarizada en el plano, 181-183

M

m/e (razón masa/carga), 539
m/z (razón masa/carga), 539
M+ (ion molecular), 540
Madera, 1097
Malonato de dietilo, 1076
Malta, 430, 1130
Maltosa, 1130-1131
Maniitol, 1113
Manteca de cerdo, 1204
Manteca vegetal, 1204
MAO (monoaminas oxidasas), 902
Mapa de potencial electrostático (MPE), 10, 61
Margarina, 1204
MCPBA. *Vea* Ácido m-cloroperoxibenzoico
Mecanismo(s), 127, 128
  concertado, 264, , 264f
  de adición-eliminación, 783-786, 996
  del bencino, 785-786
  halogenación por radicales libres, 130-131
Mentol, 252
Mercaptanos, 455-457
2-Mercaptoetanol, 455
Mercurio, 337
Mescalina, 873f
Mesitileno, 735
meso-1,2-Dibromo-1,2-difeniletano, 306
meso-Butano-2,3-diol, 648
meta-Directores, 763
Metaldehído, 812-813
meta-Nitrofenol, 426
Metano, 84t, 85f, 95
  ángulo de enlace, 46f
  bromación, 145
  carga formal, 11
  cloración, 129-139, 143-145, 144f
  en el gas natural, 94-95
  estructura, 96
    de Lewis, 7
    halogenación, 145
    nomenclatura, 87
  orbital híbrido, 49, 50f
  resistencia relativa y base conjugada, 25t
  usos de, 93
Metanol (alcohol metílico), 72, 229, 421, 425, 429
  deshidratación bimolecular, 637
  en reacciones SN2, 233

enlace por puente de hidrógeno, 64*f*
espectro
de infrarrojo, 513, 514*f*
de RMN de protón, 566*f*, 568-569, 568*f*
oxidación, 472
resistencia relativa y base conjugada, 25*t*
Metanotiol, 455
Metanotrofos, 49
Metátesis
cruzada, 371*f*
de cierre de anillo, 371*f*
de olefinas, 369-372, 369*f*
oxidativa, 378
4-Metil-1,3-dioxano, 632
Metil(os), 87*f*
cetonas, 822-823, 1053-1054
isopropil cetona, 582-583, 582*f*
Metilcetileno, 389, 391
Metilación, 898-899
exhaustiva, 898-899
Metilamina, 74, 495
enlace por puente de hidrógeno, 64*f*
estirn de Lewis, 8
Metilbenceno. *Vea* Tolueno
2-Metilbuta-1,3-dieno, 287, 698, 698*f*
2-Metilbutano, 190
3-Metilbutan-1-ol, 551*f*
3-Metilbutan-2-ol, 480
3-Metilbutan-2-ona, 582-583, 582*f*
(+)-2-Metilbutan-1-ol, 204
2-Metilbut-1-eno, 294*t*
3-Metilbut-1-eno, 286, 293, 294*t*, 299*t*
2-Metilbut-2-eno, 58, 286, 293, 294*t*
hidratación, 334
hidroboración, 339
Metilciclohexano, 113-116, 113*f*-115*f*
1-Metilciclohexanol, 486
2-Metilciclohexanol, 19*t*
1-Metilciclopentanol, 341
1-Metilciclopenteno, 286
alcoximercuración-desmercuración, 338
bromación, 349
espectro IR, 529, 530*f*
hidroboración, 342-343
Metilciclopropano, 284
Metileno, 161, 352-353
3-Metilenciclohexeno, 287
3-Metilhexano, 87
3-Metilhexan-3-ol, 442
2-Metilfenol, 426
Metilfenoles, 426
Metiloxirano, 655
Metilino, 438
(E)-2-Metil-2-nitro-3-feniloxirano, 645
2-Metilpentano, 547-548, 548*f*
2-Metilpent-1-en-3-ino, 389
4-Metilpent-3-en-2-ona, 819*f*
4-Metilpurano, 632
2-Metilpropano, 299*t*
2-Metilpropan-2-ol, 425
2-Metilpropeno, 287, 294*f*
2-Metiltetrahidrofurano, 646
(S)-2-(Metiltio)butano, 642
1-Metil-1-yodociclohexano, 244
2-Metoxi-3,3-dimetilpentano, 635
Método de Sanger, 1178
Metoxibenceno, 630, 762-763
Metoxietano, 630
3-Metoxifurano, 632
4-Metoxihex-2-ino, 389
Mezclas racémicas (racematos), 187-188. *Vea también* Resolución (de enantiómeros)
Micelas, 1205
Microfibrillas, 1134
Micrón, 512
Mirceno, 1215
Miscible (término), 428
Misoprostol, 1213
Mitomicina C, 875
MMPP (Monoperoxiftalato de magnesio), 645
Moléculas
bicíclicas, 119-121
estructura y propiedades, 40-79
formas, 46-50
orgánicas, 171-171
policíclicas, 119
superponibles, 171
trazado en 3-D, 50
vibraciones de estiramiento, 513-515
Molozónido, 363
Momento
dipolar, 10
de enlace, 59-60, 60*t*
molecular, 61-62, 61*f*, 62*f*, 221, 221*t*
magnético, 561, 561*f*
Monoamina oxidasa (MAO), 902
Monocromador, 697, 697*f*
Monofosfato de adenosina (AMP), 1145
Monómeros, 291, 365, 1222
Monoperoxiftalato de magnesio (MMPP), 645
Monosacáridos, 1098
acortamiento de la cadena, 1120-1121
alargamiento de la cadena, 1121-1122
anómeros, 1108
azúcares no reductores, 1115-1117
clasificación, 1099
configuraciones D y L, 1100-1102
estructuras cíclicas, 1104-1108
formación
de éteres y ésteres, 1117-1119
de osazona, 1119-1120
reacciones, 1110-1115, 1122-1124
Monoterpeno, 1215
Morfina, 2, 26, 873*f*
Mostaza nitrogenada, 234, 644
Movimiento de tijera, 514
MPE (mapa de potencial electrostático), 10
MTBE. *Vea* Éter metil-*t*-butílico
Multiplete, 580
Muscalura, 281
Mutarrotación, 1109-1110, 1109*f*
m-Xileno, 735
Mylar, 1234

N

N,N-Dietil-meta-toluamida, 981
N,N-Dimetilbenzamida, 73
N,N-Dimetilformamida, 994*f*
N-Acetilglucosamina, 1137
NAD. *Vea* Dinucleótido de nicotinamida adenina
Naftaleno, 718, 729
Nailon, 1027, 1233
Nanotubos, 733, 733*f*
N-Bromosuccinimida (NBS), 225, 677-678
NBS. *Vea* N-Bromosuccinimida
n-Butilbenceno, 738, 738*f*
n-Butillitio, 438
Neopentano, 85, 85*f*
Neutrones, 3
Nexium, 189
n-Hexano, 17*t*, 520, 521*f*, 546, 547*f*
Niacina, 472
Nickel, Raney, 453
Nicotina, 2, 74, 873*f*
Ninhidrina, 1169-1170
Níquel Raney, 453, 855
Nitrilos, 75, 841, 983-984
espectroscopia infrarroja, 992
hidrólisis, 956, 1012
reacciones con reactivos organometálicos, 1016
reducción, 918-919
resumen de la química, 1027-1028
síntesis, 234, 271
de cetonas, 826
Nitrobenceno, 734
formación, 755-756
y sustituyentes meta-directores, 765
2-Nitrofenol, 536
Nitrógeno, 284-285, 544
Nitroglicerina, 495-496
Nitrometano, 14-15
Nitromida, 756
5-Nitro-2-propoxianilina, 756
Nitrotolueno, 759, 771
Niveles de energía degenerados, 712-713
N-Metilacetamida, 75
N-Nitrosaminas, 905-906
Nodo, 4, 4*f*, 41, 41*f*
Nombres
comunes, 85
de alcanoles, 423-426
sistemáticos, 85-90. *Vea también* Nomenclatura
triviales, 85
Nomenclatura
ácidos
carboxílicos, 937-941, 938*t*
dicarboxílicos, 939-941
alcanos, 85-91
bicíclicos, 120
alcoholes, 423-426
aldehídos, 809-811, 810*t*
alquenos, 285-290
alquilos, 87-89, 87*t*
alquinos, 389-390
aminas, 873-875
átomos de carbonos asimétricos, 176-180
cetonas, 808-811
cicloalcanos, 104
compuestos que rotan la luz polarizada, 184
derivados de benceno, 734-736
éteres, 630-633
fenoles, 426
haluros de alquilo, 216-218
numeración de posición, 286
reglas de la IUPAC, 85-90
sistema E-Z, 288-289
terpenos, 1214-1215
Non-1-eno, 299*t*
Nonadecano, 84*t*
Nonano, 84*t*
Norbornano, 297-298
Norborneno, 343
Norepinefrina, 644, 902
Noyori, Ryoji, 351
Núcleo protegido, 564
Nucleofilicidad, 234-237
definición, 234
efectos de los disolventes, 236-237
impedimento estérico, 235-236
tendencias, 234-235
Nucleófilo(s), 30, 229
alcoholes como, 472-475
aminas, 234*t*
efecto
sobre las reacciones SN2, 233-237
en las reacciones SN1 frente a SN2, 252
Nucleótidos, 1138
Número
de octano, 93
de onda, 512-513

O

Objetos quirales, 170, 170*f*
Oct-1-eno, 299*t*
Oct-1-ino, 522, 522*f*
Oct-4-ino, 522, 522*f*
Octadecano, 84*t*
Octano, 84*t*, 102, 518, 518*f*
Octanoato de arilo, 530
(R)-Octan-2-ol, 483
Olefinas. *Vea* Alquenos
Oligopéptido, 11713
Oligosacáridos, 1134
Oluca zorrillo, 455
OM. *Vea* Orbitales moleculares
Onda continua (CW), 602
Ondas
estacionarias, 40, 40*f*
no estacionarias, 40
Orbital
molecular
de antienlace, 43, 43*f*-45*f*, 668
de enlace, 42, 44*f*, 668-669
de mayor energía ocupado (HOMO), 692, 693*f*
de menor energía desocupado (LUMO), 692, 693*f*
de no enlace, 679-680
s, 41*f*, 43*t*
Orbitales
atómicos, 3-5, 4*f*, 5*f*, 40-42
energías relativas, 44, 44*f*
híbridos, 42, 46-55
híbridos sp, 47, 47*f*
híbridos sp2, 48, 48*f*
híbridos sp3, 49, 49*f*, 50*f*
propiedades de onda, 40-42
degenerados, 4, 5*f*
moleculares (OM), 42-45
benceno, 711-714, 712*f*, 714*f*
buta-1,3-dieno, 669-671, 669*f*
conservación de la simetría del orbital, 691
de mayor energía ocupado, 691*f*, 692
de menor energía desocupado, 691*f*, 692
energías relativas, 44, 44*f*
enlace, 42, 43*f*, 668-669
etileno, 668-669, 668*f*
no enlace, 680
sistema conjugado, 667-671
moleculares pi. *Vea* Orbitales moleculares
Orden
(de una reacción), 139
general (de una reacción), 139
Orexina A, 1174
Organohalógenos, 215
Orientación
de la adición, 326-328
de la eliminación. *Vea* Regla de Zaitsev
Markovnikov, 327
Zaitsev, 260
orto-Bromofenol, 426
orto-Cresol, 426
orto-Diclorobenceno, 734
orto-Director, 759
orto-Xileno, 575*f*
Osazona, 1119-1120
Oxalato dimetílico, 1071
Oxanos, 632, 1108
Oxetanos, 632
Oxidación, 435
ácido crómico, 466-467
alcoholes, 464*t*, 466-470, 468*t*, 502, 820-821
aldehídos, 854
alquenos, 355-359
alquinos, 411-412, 416-417
aminas, 902-904
biológica, 471-472
definición, 464-465
fenoles, 794-795
monosacáridos, 1113-1115
permanganato, 789-790
Swern, 469-470
Óxido
de ciclohexeno, 631
ciclopenteno, 358, 652
de etileno, 290*f*, 445-446, 631, 652
de propileno, 291*f*, 357-358
Óxidos de amina, 902
Oxígeno, 284
Oximas, 845
Oximercuración-desmercuración, 335-337, 375, 435
Oxirano, 355, 631, 654. *Vea también* Epóxido(s)
Oxitocina, 1173, 1173*f*
Oxolanos, 632, 728*f*, 1108
Ozónido primario, 363
Ozónidos, 363
Ozono, 362-364
Ozonólisis. *Vea también* Ruptura oxidativa
alquenos, 362
alquinos, 412, 417
cetonas y aldehídos, 821-822
y ruptura con permanganato, comparación, 364-365

P

p. o. *Vea* Pureza óptica
Par
(±). *Vea* Mezclas racémicas
d,l, 187-188
solitario, 7-8, 61, 62*f*

para-Cresol, 735
para-Diclorobenceno, 215
para-Director, 759
para-Etilfenol, 426
Parafinas (alcanos), 95. *Vea también* Alcanos
Paraformaldehído, 811-812
Paraldehído. 812-813
para-Nitrofenol, 734
para-Nitrotolueno, 584-585, 585*f*
Parasalnida, 388-389
Paso
de ionización, 128-130
de mayor energía, 144-145
limitante (determinante) de la rapidez, 144-145
de propagación, 128, 130-131
Pasteur, Louis, 207
Patrón de desdoblamiento, 588
PCC. *Vea* Clorocromato de piridinio
Pegamentos, 655-657
Película de celofán, 1134
Penicilina G, 981
Penta-1,4-dieno, 57, 294*t*
absorción UV, 697
calor de hidrogenación, 665
nomenclatura, 286
Pent-2-eno, 57
isómeros, 287
nomenclatura, 286
Penta-1,2-dieno, 666
Penta-1,3-dieno, 665, 697
Penta-1,4-dieno, 665-666, 697
Penta-2,3-dieno, 192-193
Pentadecano, 84*t*
Pentan-1-ol, 441
(R)-Pentan-2-ol, 482
Pentan-3-ona, 1053
Pentano, 84*t*, 85*f*
isómeros, 57
nomenclatura, 85, 87
Pentano-2,3-diona, 411
Pentilo, 409
Péptidos
análisis del residuo terminal, 1176
estructura, 1170-1172, 1174-1180, 1175*f*
nomenclatura, 1172
síntesis, 1180-1187
Perfcidos, 643-645
Permanganato de potasio
benceno y, 709
hidroxilación de alquenos, 361
oxidación, 789-790
de alcoholes, 469
de alquinos, 411-412
ruptura oxidativa, 362, 362*f*, 364-365, 378, 411-412
Peroxiácidos (perfcidos), 355-356, 359*f*, 643-645
Peróxido
de hidrógeno, 360
dialquílico, 641
adición antiMarkovnikov, 328-331
Pesticidas, 219-220
PETN (tetranitrato de pentaeritritol), 496
Petróleo, 94, 311
pH, 22, 1160
Pico
base, 541
del ion molecular, 541, 542*f*, 543
M+1, 543-544, 543*t*
M+2, 543-544, 543*t*
precursor, 541, 542*f*, 543
Pineno, 281
Piperidina, 74
Piperizina, 872*f*
Piranos, 632, 1108
Piranosa, 1107-1108
Pireno, 730
Piridina, 725, 725*f*, 893-894
Piridoxina, 872*f*
Pirimidina, 726-727
Pirrol, 725-726, 726*f*, 728*f*
Plano especular interno, 174-176, 175*f*, 176*f*
Plano nodal, 4
Planos de simetría especulares, 174-176, 175*f*, 176*f*
Plastificantes, 1238
Polaridad
alquenos, 299-300
de éteres, 626
enlaces, 9-10, 10*f*, 59-62
Polarimetría, 181, 183-184
Polarímetro, 183-184, 183*f*, 184*f*
Polarizabilidad, 235, 235*f*, 239
Poliamidas, 1027, 1233
Policarbonatos, 1032, 1234-1235
Policetídos, 1069
Polieteres, 1024, 1234
Poliestireno, 367-368
Polietileno, 290*f*, 368
Polihidroxialdehídos. *Vea* Aldosas
Polihidroxicetonas. *Vea* Cetosas
Polinsaturado (término), 1203
Polisobutileno, 363
Polimerización, 291, 1222
alquenos, 365-369, 376
aniónica, 638-369, 1228
catiónica, 365-367, 1226-1227
crecimiento por pasos, 1232
por adición, 365
por metátesis de apertura de anillo, 371*f*
por radicales libres, 367-368, 1223-1226
Polímero
atáctico, 1229, 1229*f*
isotáctico, 1229, 1229*f*
sindiotáctico, 1229, 1229*f*
Polímeros, 291, 291*f*, 365, 1222. *Vea también* Polímeros sintéticos
amorfos, 1237
de adición, 1222-1228
(crecimiento de cadena), 291, 291*f*, 365
de condensación, 1223
de crecimiento por pasos. *Vea* Polímeros de condensación
sintéticos, 1222-1239
caucho, 1231-1232
clases, 1222-1223
control estereoquímico de la polimerización, 1230
copolímeros, 1232
cristalinidad, 1236-1237
estereoquímica, 1229
estructura y propiedades, 1236-1238
plastificantes, 1238
polimerización aniónica, 1228
polimerización catiónica, 1226-1227
polimerización por radicales libres, 1223-1226
poliuretanos de adición, 1223-1228, 1224*f*
polímeros de condensación, 1232-1236
propiedades térmicas, 1237-1238
Poliolefinas, 291
Polipéptido, 1171
Polipropileno, 291*f*
Polisacáridos, 1098, 1134-1137
Poliuretanos, 1032, 1235-1236
Polos cruzados (de filtros de polarización), 182, 182*f*
Porfobilinógeno, 726
Posición bencílica, 790
Posición endo, 686-687*f*
Postulado de Hammond, 151-153
Potasio, 497
Prilosec, 9
Principio
de aufbau, 5
de exclusión de Pauli, 5
de incertidumbre de Heisenberg, 3
Procaína, 760
Proceso
bimolecular, 262
de trioleína de Phillips, 370
viscoso, 1134
Producto
antiMarkovnikov
a partir de alquenos, 328-331
a partir de alquinos, 407
cinético, 675
de Hofmann, 301-302
Markovnikov, 327, 406
termodinámico, 675
Zaitsev, 266, 301
Propadieno, 391
Propan-1-amina, 886*f*, 887*f*
Propan-1-ol, 72
Propan-2-ol (alcohol isopropílico), 18*t*, 72, 291*f*, 421, 430-431
deshidratación bimolecular, 637
esterificación de Fischer, 493-494
proyecciones de Fischer, 196
Propanal, 73
Propano, 84*t*, 85*f*, 99*f*
bromación, 150-151, 150*f*, 151*f*
cloración, 146-148, 147*f*, 149*f*, 223
conformaciones, 99, 100*f*
nomenclatura, 87
propiedades físicas, 427
saturación, 283
usos de, 93
Propano-1,2-diol, 196, 425, 426
(R)-propano-1,2-diol, 195
Propeno (propileno) 291, 291*f*, 294*t*, 296, 299, 299*f*
elemento de insaturación, 283
epoxidación, 356
halogenación, 345, 347
hidratación, 333, 335-337
nomenclatura, 286-287
Propilamina, 65
Propilenglicol, 291*f*, 426
Propileno. *Vea* Propeno
Propilo(s), 87
Propino, 71, 389, 984
Propiofenona, 444
Propionitrilo, 75
Prostaglandinas, 1213-1214, 1214*f*
Protección magnética, 561-566
Proteínas, 75, 456, 1153, 1171
chaperonas, 1193
clasificación, 1188-1189
completas, 1157
conjugadas, 1188, 1188*t*
desnaturalización reversible e irreversible, 1191-1192
enfermedades priónicas, 1192-1193
espectrometría de masas y, 540
estereoquímica, 1154*f*
estructura, 1153*f*, 1154-1158
fibrosas, 1188
funciones, 1154*t*
globulares, 1188
incompletas, 1157
niveles de estructura, 1188-1191
priónicas, 1192
sencillas, 1188
Protón
desprotegido, 565
protegido, 564, 564*f*, 565*f*
Protonación de alcoholes, 476
Protones, 3
acoplados magnéticamente, 578
aromáticos, 570-571, 571*f*
de aldehído
desplazamiento químico, 603-604, 603*f*
efectos de desprotección, 572, 572*f*
del N-H, 594-595, 595*f*
desacoplamiento, 605-606, 605*f*, 606*f*
diastereotópicos, 591-592, 592*f*
efectos de desprotección, 570-573
estados de espín, 562-563, 563*f*
experimentalmente equivalentes, 575
hidroxilo, 593, 594*f*
intercambio de, 593-594, 594*f*
químicamente equivalentes, 574
no equivalencia estereoquímica, 590-592
protección magnética, 564-565, 564*f*, 565*f*
químicamente equivalentes, 574
vinilo
constante de acoplamiento, 585, 586*f*
desdoblamiento complejo, 587-589, 588*f*
efectos de desprotección, 570-571, 570*t*, 572*t*
Proyección
de Fischer, 193-198, 1098
configuraciones asignadas (R) y (S), 197
dibujadas, 193-195, 194*f*
imágenes especulares dibujadas de, 195-197
resumen, 198
de Haworth, 1105
de Newman, 97-98, 97*f*
Prueba
de Lucas, 479
de Tollens, 854, 1114-1115
del yodoformo, 1054
quiral, 186
Puntos de
ebullición, *Vea también* compuestos específicos: alcanos
comparación de éteres, alcoholes y aminas, 878*t*
de éteres, 626, 626*t*
haluros de alquilo, 221
de fusión. *Vea* los compuestos específicos: alcanos
Pureza óptica (p. o.), 188-189
Purina, 727, 728*f*
Púrpura de Rahemann, 1169-1170

Q

Queroseno, 93, 94*t*
Química
inorgánica, 1
orgánica, orígenes, 1-2
Quinina, 58, 733
Quinolina, 733
Quinona, 794-795
Quiralidad, 170-174
compuestos sin átomos asimétricos, 191-193
de los isómeros *cis-trans* del 1,2-dibromociclohexano, 189, 191
isómero meso, 201
sistemas conformacionalmente móviles, 189-191
Quitina, 1137

R

Racemasas, 1155
Racemización, 247-248, 248*f*
Radical metilo, 159, 159*f*
Radicales
alílicos,
bromación, 676-677
configuraciones, 680-681
estabilidad, 676-677
estructura, 680-681, 680*t*
orbitales moleculares, 678-680, 679*f*
hidroxilo, 132
libres, 158-159, 159*f*, 162
estabilidades, 147-151, 158-159
hidroxilo, 132
inhibidores de, 155-156
Rapidez de reacción, 139
dependencia de la temperatura, 141-142
reacciones multipasos, 144-145
Rayón, 1097, 1134
Razón
giromagnética, 563, 604
masa/carga (m/z)(m/e), 539
Reacción
bimolecular, 230
concertada, 230, 645
de Diels-Alder, 682-694, 683*f*
cicloadición [2 + 2] "prohibida", 692-693
conservación de la simetría orbital, 691-692
inducción fotoquímica de las cicloadiciones, 693-694
mecanismo, 682-683
reactivos no simétricos, 688-690
requerimientos del estado de transición, 684-688, 685*f*
un ejemplo de reacción pericíclica, 692-693
de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ), 1057, 1163

de Michael, 1081-1084
de NBS, 677-678
de Sandmeyer, 907
de Simmons-Smith, 353
de Stork, 1051
de varios pasos, 144-145
de Wittig, 317, 834-838
del haloformo, 1053-1054
E1
cinética, 255-256
deshidratación de alcoholes, 485, 485*f*
energéticas, 257-258, 257*f*
mecanismo, 255-256
orbitales, 257
predicción, 267-269
reacción SN1 y, 256-257
reordenamiento, 258
y reacciones E2, comparadas, 265-266
en cadena, 128
por radicales libres, 128-132, 153-155
endotérmica, 135, 136-137
exotérmica, 135-137
Reacciones
con permanganato. *Vea* Permanganato de potasio
de Grignard, 439-440, 446, 654-655
de intercambio de halógenos, 232
de terminación (pasos), 128, 131-132
E2, 261-265
deshidrohalogenación y dibromuro vecinal, 306-307
en sistemas ciclohexano, 303-304
estereoquímica, 264-265
mecanismo, 262
mezclas de productos, 263
predicción, 267-269
reacción E1 vs., 265-266
reactividad de sustrato, 263
síntesis de alquenos, 300-303
estereoespecíficas, 242, 265, 343
favorables (cuesta abajo), 133
pericíclicas, 691-693
permitidas por simetría, 692, 693*f*
prohibidas por simetría, 692-693, 693*f*
químicas, 127-128, *Vea también* Adición; Eliminación; Sustitución
calor de. *Vea* Calor de reacción
carbocatión, 259
cinética y ecuación de rapidez, 139-141
cloración, 127-128, 137-139
concertada, 230, 645
constantes de equilibrio, 132-134
endotérmica, 135
energía de activación, 141-142
energía libre, 132-134
entalpía, 135-137
entropía, 135-136
estados de transición, 142-143
estereoespecífico, 242, 265, 343
exotérmica, 135
favorable (cuesta abajo), 133
halogenación, 145-151
inhibidores radicales, 155-156
intermediarios reactivos, 129, 144, 156-162
multipasos, rapidez de, 144-145
postulado de Hammond, 151-153
rapidez, 139-142
reacciones en cadena de radicales libres, 128-32, 153-155
simetría permitida, 691*f*, 692
simetría prohibida, 692-693, 693*f*
terminación, 131-132
SN1, 243-252
desplazamiento de hidruro, 249-250
desplazamiento de metilo, 251-252
efectos de los sustituyentes, 245-246
efectos del disolvente, 247
efectos del grupo saliente, 246
estereoquímica, 247-249
mecanismo, 244
predicción, 267-269
racemización, 247-248, 248*f*
reordenamientos, 249-252
y reacciones SN2, comparación, 244-245, 245*f*, 252-254
SN2, 229-242
efectos del disolvente, 236-237
efectos del grupo saliente, 237-239
estereoquímica, 241-242
factores que afectan, 233-237
generalidad, 231-233
haluros alílicos, 681-682
impedimento estérico, 235-236, 239-240
mecanismo, 230
predicción de las sustituciones, 267-269
reacción SN1, comparación con, 252-254
reactividad del sustrato, 237-240
resumen, 231-232
tosilatos, 681-682
Reactivos. *Vea* Sustrato(s)
ácido crómico, 466-467
de Collins, 469
de Gilman, 447
de Grignard, 272, 437-438, 453
carboxilación, 956
complejos con éteres, 628, 628*f*
de hidruro, 449, 454-455
de Jones, 469
de Lucas, 478-479
de organocúpricos, 272, 447
de organolitio, 272, 438, 654-655, 825
de resolución, 207
haluros de alquilo en, 218
organometálicos, 272, 436-438
adiciones a compuestos carbonílicos, 436-438
reacciones laterales en la síntesis de alcoholes, 442-459
para la conversión alcohol-haluro de alquilo, 483*t*
Reducción, 454, 503
ácidos carboxílicos, 965-966
alcoholes, 464*t*, 475-476
aldehídos, 855-857
alquinos, 317, 403-404, 415-416
cetonas, 855-857
con metal-amoniaco, 403-405
de Birch, 787-789
de Clemmensen, 780-781, 856
de Wolff-Kishner, 856-857
definición, 464-465
derivados de ácido carboxílico, 1013-1015
formación de aminas primarias, 918-920
grupo carbonilo, 449-453
haluros de alquilo, 273, 447-449
monosacáridos, 1112-1113
Región
de huella digital, 515
infrarroja, 512-513
Regioquímica, 326-328
Regioselectiva (término), 332
Reglas
2n, 200
de Bredt, 297-298
de Hückel, 716-719
de Hund, 6, 715
de Markovnikov, 327-328, 348-349, 349*f*
de Saytzeff. *Vea* Regla de Zaitsev
de Zaitsev, 260-261, 266, 293
del octeto, 6-7
del polígono, 715, 715*f*
endo, 686-687
N+1, 580
Reglas
de la IUPAC, 85-90, 97n. *Vea también* Nomenclatura
de Woodward-Fieser, 699
de Woodward-Hoffmann, 691
Rendimiento
catalítico, 128
de enodioles, 1111-1112
de Hofmann, 921-923
de McLafferty
aldehídos, 816-817, 816*f*-817*f*
cetonas, 816-817
mecanismo, 817*f*
en síntesis de alquinos, 400
enediol, 1111-1112
hidratación de alquenos, 334
pinacólico, 491-492
reacciones
E1 y E2, 266
SN1 frente a SN2, 253-254
SN1, 249-252
Residuo, 1171
de ácido esteico, 1174, 1175*f*
Resolución
(de enantiómeros), 206-209
cromatográfica, 208, 209*f*
química, 207, 208*f*
enzimática, 1167, 1167*f*
Resonancia, 13-17
contribuidores principal y minoritario, 14-16
estructuras (formas), 13
híbridos, 13-14
magnética, 510, 516-617
trazado de estructuras, 15-16
Resorcinol, 426
Resumen de adiciones nucleofílicas, 453-455
Retención de la configuración, 247
Retinol, 1216
Reversibilidad microscópica, principio de, 332-333
RMN. *Vea* Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
de protón, 561
Rodopsina, 169
Rotación
alrededor de un enlace, *Vea* Conformaciones
de la luz polarizada, 183-185
específica ([α]), 184-185
Rupturs
ácido peryódico, 492-493, 1128-1129
éteres, 633-634, 634
heterolítica (iónica), 136-137
homolítica (radical), 13-137, 138*t*
iónica, 136-137
oxidativa. *Vea también* Ozonólisis
alquenos, 325*t*, 362-365, 378
alquinos, 412, 417
radical, 135-137, 138*t*
α, 633-634, 634*f*

S

Sacarosa, 1098, 1132-1133
Sal de iminio, 914
Sales, 946-948
ácidas, 946-948
de aminas), 882-885
de amonio, 873, 882
cuaternario, 873, 876, 884
de arendiazonio, 906
de diazonio, 904-905, 909-910
de sulfonio, 643-644
SAM (S-adenilmetionina), 644
Saponificación, 1009, 1204
Sarín, 1031
Saturado (término), 83, 283
Schrock, Richard, 370
β-Seleneno, 1215
Semicarbazonas, 845
Serie homóloga, 84
Serotonina, 9021
Sesquiterpenos, 1215
Sevin, 1030-1031
Simetría, planos especulares de, 174-176
Síntesis
biomimética, 1162
con el éster
acetoacético, 1079-1080
malónico, 1076-1078
de benceno, 756-757
de Gabriel
de aminas, 916-917
éster malónico, 1163-1165
de Kiliani-Fischer, 1121-1122
de péptidos
en disolución, 1181-1183
en fase sólida, 1183-1187
de Strecker, 1165-1166
de Williamson de éteres, 271, 497-498, 504, 635-636, 642, 645-646
de β-dicarbonílicos, 1074-1075
enantioselectivas, 351
orgánicas, 368-369, 372-374
Sistema
alcoxinitrano, 630
alquil alquil éter, 630
conjugados, 511, 694-700
adición de ácido bromhídrico al buta-1,3-dieno, 674-676
adiciones 1,2 y 1,4 a dienos, 672-673
cationes alílicos, 671-672
orbitales moleculares, 67-671
D-L, 204, 1100
E-Z (nomenclatura), 288-389
Sitio activo, 1190
Sodio, 497
Solubilidad(es)
alcoholes, 428, 428*t*
efectos de la polaridad sobre, 66-69
Solutos
no polares, 67, 67*f*, 68, 68*f*
polares, 66-67, 67*f*
Solvólisis, 243
Sorbitol, 1112-1113
Succinimida, 678
Sulfonamidas, 897-898
Sulfonas, 642
Sulfóxido dimetílico (DMSO), 466-470
Sulfóxidos, 642
Sulfuros, 642-644
de etil propilo, 642
de metil fenilo, 642
dimetílico, 642-643
Superpegamento, 368-369
Sustancias ópticamente activas, 183
Sustitución(es), 129, 323. *Vet también* Reacciones SN1; Reacciones SN2
α, 1043
alcoholes, 464*t*
compuestos aromáticos, 751-752
efecto sobre la basicidad de las aminas, 881
electrofílicas aromáticas, 751-752, 795-796
arilaminas, 890-892
piridina, 892-893
en alfa (α), 1043
estabilidad de los alquenos, 292-295
haluros de alquilo, 228-229, 239-240, 239*t*, 434-435
nucleofílica, 228
acilo, 895-897, 958-960, 996-1004, 1004*f*
aromática, 782-786, 893-894
de primer orden. *Vea* Reacciones SN1
de segundo orden. *Vea* Reacciones SN2
resumen, 254, 270-271
nucleofílicas en el grupo acilo, 895-897, 958-960, 996-1004, 1004*f*
espectroscopía, 989-996
estabilización por resonancia, 997-999
estructura y nomenclatura, 981-986, 986*t*
propiedades físicas, 987-989, 987*f*
reacciones con reactivos organometálicos, 1015-1016
reducción, 1013-1015
resumen de la química, 1017-1028
tioésteres, 1028-1029
transesterificación, 1005-1008
predicción, 267-270
Sustituidos, 944-945, 945*t*
síntesis, 502, 954-958, 968-969
Sustituyentes, 84
alquenos, 286-287
cis, 105
complejos, 90
efectos sobre las reacciones SN1, 245-246
hidroxi, 424
nomenclatura y, 86-88
sustitución aromática, 761-773
trans, 105

Sustrato(s), 229
  Efectos
    en las reacciones E1 y E2, 266
    en las reacciones SN1 frente a SN2, 253
  en las reacciones SN2, 237-240
  reactividad en la reacción E2, 253

T

Tamices moleculares, 962
Tautomerismo, 408, 1045
  ceto-enol, 1044-1045
    catalizado por base, 409-410, 1044-1045
    catalizado por ácido, 408-409, 1045
t-Butóxido de potasio, 432
TCDD. *Vea* 2,3,7,8-Tetraclorodibenzodioxina
Temblor ovino, 1192
Temperatura
  de fusión cristalina, 1237
  de transición vítrea, 1237
Tensión
  de anillo
    cicloalcanos, 105-109, 107*t*
    ciclobutano, 106, 106*f*, 107*t*
    ciclopropano, 107, 107*t*
    medidores, 106
  de Baeyer, 106, 106*f*
  estérica (impedimento), 101-102
    efectos sobre la nucleofilicidad, 235-236
    en reacciones SN2, 239-240
    interacción 1,3-diaxial, 115
  torsional, 98, 106, 106*f*, 107, 108*f*
Teoría de repulsión de pares de electrones en la capa de valencia (RPECV), 46, 63
ter-Butilbenceno, 734
Termodinámica, 127-128, 132
Terpenoides, 1217
Terpenos, 650, 1214-1217
  características y nomenclatura, 1214*f*
  clasificación, 1215-1217
  terpenoides, 1217
Tesla (unidad), 563
Testosterona, 1211
2,3,7,8-Tetraclorodibenzodioxina (TCDD), 632-633
Tetracloruro de carbono, 217-218
  fuerza de dispersión de London, 63
  momento dipolar molecular, 61*f*
Tetradecano, 84*t*
Tetraeno, 286
Tetrafluoretileno (TFE), 215
Tetrahaluro de carbono, 217
Tetrahidrofurano (THF), 628
  hidroboración, 339
  nomenclatura, 632
Tetrahidropirano (THP), 632
Tetrametilsilano (TMS), 567
Tetranitrato de pentaeritritol (PETN), 496
TF (Transformada de Fourier), 602
TFE (tetrafluoretileno), 215
TF-IR. *Vea* Espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier
THF (tetrahidrofurano), 628
THP (tetrahidropirano), 632
Tiempos de relajación, 612
Timerosal, 947
Timina, 1143
Tinaetín, 650
Tioésteres, 1028-1029
Tioéteres, 642-644
Tiofeno, 728, 728*f*
Tioles, 455-457
Tiroxina, 215
TME (encefalopatía transmisible), 1192
TMS (tetrametilsilano), 567
TNT (trinitrotolueno), 496
Tolueno (metilbenceno), 71
  espectro de RMN de protón, 571, 571*f*
  nitración, 759-761
  nomenclatura, 734
  yodación, 752
Tosilación, 464*t*, 473-475, 503-504
Tosilatos, 681-682
  de (S)-2-butilo, 474
  de alquilo, 474
trans-1,2-Epoxi-4-metilciclohexano, 631
trans-1-cloro-2-metoxiciclobutano, 630
trans-1-Cloro-3-metilciclopentano, 216
trans-2-Bromociclohexan-1-ol, 423
trans-2-Metoxi-3-metiloxirano, 631
trans-2-Metoxiciclopentanol, 649, 652
Transaminación, 1162
Transaminasas, 1162
trans-But-2-eno, 294*t*, 299*f*, 648
trans-Ciclodeceno, 71
trans-Ciclooctano, 192, 192*f*
trans-Ciclopentano-1,2-diol, 358, 425, 652
Transesterificación, 1005-1008
Transferencia del grupo acilo, 996
Transformada de Fourier (TF), 602
Transiciones electrónicas, 695-697, 818-819, 819*f*
trans-Pent-2-en-1-ol, 424
trans-Pent-2-eno, 665
trans-Penta-1,3-dieno, 666
Traslape
  constructivo, 42, 43*f*, 668
  destructivo, 42, 43*f*, 668
  secundario, 686, 687*f*
  sigma, 44-45
Tricosotano, 84*t*
Triángulo de Pascal, 580
Tribromoetano, 161
1,1,2-Tribromoetano, 578-579, 579*f*, 580*f*
Tribromuro de fósforo, 1057
Tricloroacetaldehído, 839-840
1,1,1-Tricloroetano, 215
1,2,2-Tricloropropano, 604-606, 604*f*, 605*f*
Tridecano, 84*t*
Trieno, 286
Trietilamina, 74, 301
Trifluoruro de boro, 366, 629
Trifosfato de adenosina (ATP), 1146
Triglicéridos, 1201-1204
Trihaluros de fósforo, 481-482
Trimetilamina, 65, 876
1,2,2-Trimetilaziridina, 877
Trinitrato de glicerilo, 495-496
1-3-5-Trinitrobenceno, 735
Trinitrotolueno (TNT), 496
Trioxano, 811-812
Trióxido de azufre, 755
TSE (encefalopatía espongiforme transmisible), 1192

U

Ubiquimona, 795
Ultrasiís, 760
Undecano, 84*t*
Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), 86
Uniones disulfuro (puentes), 1172-1174, 1175*f*
Urea, 1, 1030
Uretano, 1235
UV. *Vea* Absorción ultravioleta

V

Valencia (término), 9
δ-Valerolactona, 609-610, 609*f*
Vibraciones, 513-516
  de enlaces
    activas en el infrarrojo (IR), 515
    inactivas en el infrarrojo (IR), 515-516
  de flexión, 514-515, 514*f*
Vida media, 3
Vinagre, 949
Vinilbenceno. *Vea* Estireno
3-Vinilhexa-1,5-dieno, 287
Vinilhitio, 438
Vitalismo, 1
Vitaminas, 69
  A, 1216
  B12, 158
  C, 2, 156
  D, 691
  E, 156
Vulcanización, 1231, 1231*f*

X

Xilenos, 770-771

Y

Yodación
  benceno, 754-755, 755*f*
  tolueno, 752
Yodobenceno, 755
2-Yodobutano, 217
Yodociclohexano, 216
Yodohidrina, 348
Yodometano, 229
3-(Yodometil)pentano, 217
Yoduro
  de alquilo, 232
  de etilo, 222*f*
  de litio, 628*f*
  de metilmagnesio, 437
  de metilo, 229, 230*f*
  de n-propilo, 588-589, 589*f*
  de trimetilsulfonio, 643

Z

Zinc, 306
Zwitterion, 1158

FUNDACIÓN CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

Valores comunes de desplazamientos químicos en RMN de protón

Tipo de protón		δ aproximado
alcano $-CH_3$	metilo	0.9
alcano $-CH_2-$	metileno	1.3
alcano $-CH<$	metino	1.4
$-C(=O)-CH_3$	metil cetona	2.1
$-C\equiv C-H$	acetilénico	2.5
$R-CH_2-X$	(X = halógeno, —O—)	3–4
$>C=C<$ (H)	vinilo	5–6
$>C=C<$ (CH_3)	alílico	1.7
$Ph-H$	aromático	7.2
$Ph-CH_3$	bencílico	2.3
$R-CHO$	aldehído	9–10
$R-COOH$	ácido	10–12
$R-OH$	alcohol	variable, alrededor de 2–5
$Ar-OH$	fenol	variable, alrededor de 4–7
$R-NH_2$	amina	variable, alrededor de 1.5–4

Estos valores son aproximados, debido a que todos los desplazamiento químicos son afectados por los sustituyentes vecinos. Los números dados aquí asumen que los grupos alquilo son los únicos sustituyentes adicionales presentes. En el Apéndice 1 aparece una tabla más completa de los desplazamientos químicos.

Resumen de la nomenclatura de los grupos funcionales

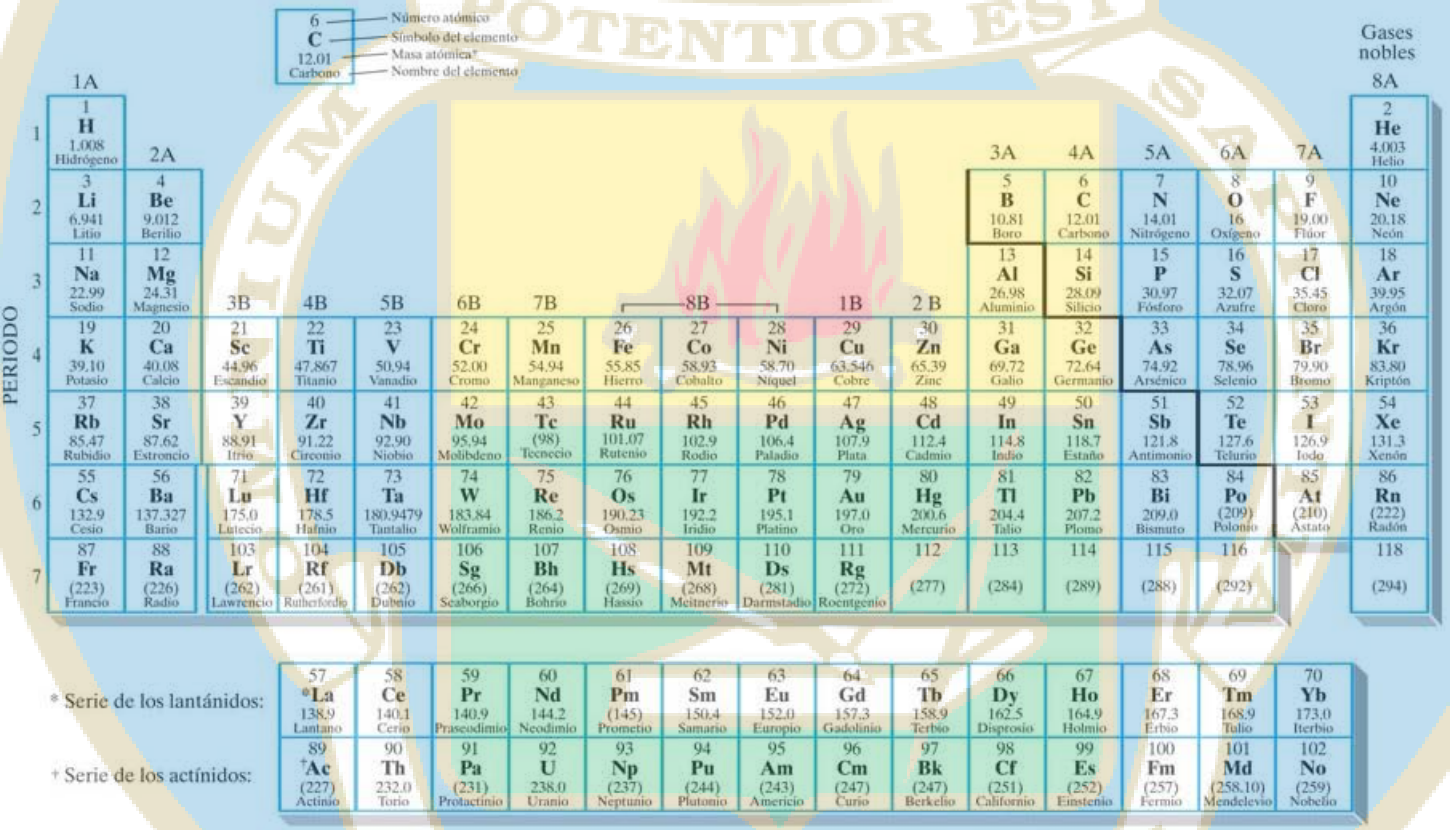
Grupo funcional	Nombre como grupo principal	Nombre como sustituyente
Grupos principales en orden de prioridad decreciente		
ácidos carboxílicos	ácido -oico	carboxi
ésteres	-oato	alcoxicarbonilo
amidas	-amida	amido
nitrilos	-nitrilo	ciano
aldehídos	-al	formilo
cetonas	-ona	oxo
alcoholes	-ol	hidroxi
aminas	-amina	amino
alquenos	-eno	alquenilo
alquinos	-ino	alquinilo
alcanos	-ano	alquilo
éteres		alcoxi
haluros		halo

Valores comunes de las frecuencias de estiramiento en el IR

Frecuencia (cm^{-1})	Grupo funcional		Comentarios
3300	alcohol	O—H	siempre ancha
	amina, amida	N—H	puede ser ancha, aguda o ancha con picos
	alquino	≡C—H	siempre aguda, por lo general intensa
3000	alcano	—C—H	justo debajo de 3000 cm^{-1}
	alqueno	=C(H)—	justo arriba de 3000 cm^{-1}
	ácido	O—H	muy ancha, 2500–3500 cm^{-1}
2200	alquino	—C≡C—	justo debajo de 2200 cm^{-1}
	nitrilo	—C≡N	justo arriba de 2200 cm^{-1}
1710 (muy intenso)	carbonilo	>C=O	cetonas, ácido alrededor de 1710 cm^{-1} aldehídos alrededor de 1725 cm^{-1} éster a frecuencias mayores, alrededor de 1735 cm^{-1} la conjugación disminuye la frecuencia amidas a frecuencias menores, alrededor de 1650 cm^{-1}
1660	alqueno	>C=C<	la conjugación disminuye la frecuencia C=C aromático alrededor de 1600 cm^{-1}
	imina	>C=N—	más intensa que el C=C
	amida	>C=O	más intensa que el C=C (vea arriba)

Los éteres, ésteres y alcoholes también muestran un estiramiento del C—O entre 1000 y1200 cm^{-1}.

Tabla periódica de los elementos



*Entre paréntesis están los números de masa de los isótopos más estables o mejor conocidos de los elementos radiactivos.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
FUNDADA EN 1620
QUITO

QUÍMICA ORGÁNICA

7ª edición

La definición moderna de química orgánica es: *la química de los compuestos del carbono*. ¿Qué tiene de especial el carbono que toda una rama de la química se dedica a estudiar sus compuestos? A diferencia de la mayoría de los demás elementos, el carbono forma enlaces fuertes con otros átomos de carbono y con una amplia gama de elementos. La gran diversidad de compuestos del carbono que puede formarse representa la base de la vida en la Tierra.

Para su estudio, este texto, organizado en dos tomos, presenta las técnicas más modernas y ofrece una gran variedad de elementos didácticos que resaltan los conceptos clave para una mejor comprensión de éste y otros temas.

El libro mantiene la organización tradicional, que se concentra en un grupo funcional, mientras compara y contrasta la reactividad de los diferentes grupos funcionales; asimismo, hace énfasis en los principios usados para predecir mecanismos. Esto demuestra que la mayor parte de la química orgánica consiste en unos cuantos principios básicos y muchas extensiones y aplicaciones de ellos.

Esta séptima edición incorpora términos de la nomenclatura de la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), así como la nomenclatura común.

En la obra se han resaltado hechos y principios importantes que deben aprenderse para una mejor comprensión de los conceptos. Entre los elementos didácticos se han incorporado mecanismos clave, numerosos consejos para resolver problemas y una gran cantidad de ejercicios.



ISBN 978-607-32-0793-5

Para mayor información visite:
www.pearsoneducacion.net/wade

Visítenos en:
www.pearsoneducacion.net

PEARSON