QUÍMICA ORGÁNICA

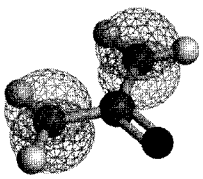


John McMurry

Quinta edición

Contenido

Prefacio xxii
Nota para los alumnos xxviii

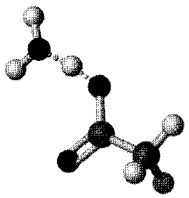


1 Estructura y enlace 1

1.1 Estructura atómica 3
1.2 Estructura atómica: orbitales 4
1.3 Estructura atómica: configuraciones electrónicas 6
1.4 Desarrollo de la teoría del enlace químico 7
Visualización de la química orgánica 8
1.5 Enlaces covalentes 9
1.6 Teorías del enlace de valencia y del orbital molecular 12
1.7 Hibridación: orbitales sp^3 y estructura del metano 16
1.8 Estructura del etano 17
1.9 Hibridación: orbitales sp^2 y estructura del etileno 18
1.10 Hibridación: orbitales sp y estructura del acetileno 22
1.11 Hibridación de otros átomos: nitrógeno y oxígeno 24

QUÍMICA EN ACCIÓN Toxicidad y riesgo químico 26

Resumen y palabras clave 27
Solución de problemas 28
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 28



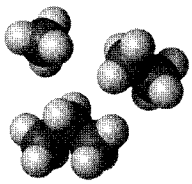
2 Enlaces polares y sus consecuencias 35

2.1 Enlaces covalentes y electronegatividad 36
2.2 Enlaces covalentes y momento dipolar 38
2.3 Cargas formales 41
2.4 Resonancia 44
2.5 Reglas para las formas de resonancia 46
2.6 Técnica para trazar formas de resonancia 47
2.7 Ácidos y bases: la definición de Brønsted-Lowry 50
2.8 Fuerza de ácidos y bases 52
2.9 Predicción de reacciones ácido-base a partir de valores de pK_a 54
2.10 Ácidos y bases orgánicas 56

2.11 Ácidos y bases: la definición de Lewis 57
2.12 Trazo de estructuras químicas 62
2.13 Modelos moleculares 64

QUÍMICA EN ACCIÓN Alcaloides: bases naturales 65

Resumen y palabras clave 66
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 67

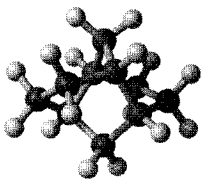


3 Compuestos orgánicos: alcanos y cicloalcanos 74

3.1 Grupos funcionales 75
3.2 Alcanos e isómeros de alcanos 79
3.3 Grupos alquilo 84
3.4 Nomenclatura de los alcanos 87
3.5 Propiedades de los alcanos 93
3.6 Cicloalcanos 95
3.7 Nomenclatura de los cicloalcanos 97
3.8 Isomería *cis-trans* en cicloalcanos 99

QUÍMICA EN ACCIÓN Gasolina a partir del petróleo 102

Resumen y palabras clave 104
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 105

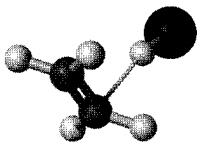


4 Estereoquímica de alcanos y cicloalcanos 111

4.1 Conformaciones del etano 112
4.2 Conformaciones del propano 115
4.3 Conformaciones del butano 116
4.4 Conformación y estabilidad de los cicloalcanos: teoría de la tensión de Baeyer 121
4.5 Calores de combustión de cicloalcanos 121
4.6 Naturaleza de la tensión en los anillos 123
4.7 Ciclopropano: perspectiva de orbitales 124
4.8 Conformaciones del ciclobutano y el ciclopentano 125
4.9 Conformación del ciclohexano 127
4.10 Enlaces axiales y ecuatoriales en el ciclohexano 129
4.11 Movilidad de la conformación del ciclohexano 131
4.12 Conformaciones de ciclohexanos monosustituidos 133
4.13 Análisis conformacional de ciclohexanos disustituidos 136
4.14 Conformación de bote del ciclohexano 140
4.15 Conformaciones de moléculas policíclicas 141

QUÍMICA EN ACCIÓN Mecánica molecular 144

Resumen y palabras clave 145
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 146

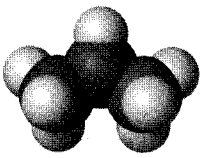


5 Perspectiva de las reacciones orgánicas 151

5.1 Clases de reacciones orgánicas 152
5.2 Cómo suceden las reacciones orgánicas: mecanismos 153
5.3 Reacciones por radicales y la forma en que suceden 154
5.4 Reacciones polares y la forma en que suceden 156
5.5 Ejemplo de una reacción polar: adición de HBr al etileno 161
5.6 Uso de flechas curvas en mecanismos de reacciones polares 164
5.7 Descripción de una reacción: equilibrios, velocidades y cambios de energía 167
5.8 Descripción de una reacción: energías de disociación de enlace 171
5.9 Descripción de una reacción: diagramas de energía y estados de transición 174
5.10 Descripción de una reacción: intermediarios 177

QUÍMICA EN ACCIÓN Explosivos 179

Resumen y palabras clave 181
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 182

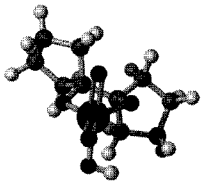


6 Alquenos: estructura y reactividad 188

6.1 Preparación industrial y usos de los alquenos 189
6.2 Cálculo del grado de insaturación de una molécula 190
6.3 Nomenclatura de los alquenos 192
6.4 Estructura electrónica de los alquenos 195
6.5 Isomería *cis-trans* de los alquenos 196
6.6 Reglas de secuencia: designación *E,Z* 197
6.7 Estabilidad de los alquenos 202
6.8 Adición electrofílica de HX a alquenos 206
Escritura de reacciones orgánicas 208
6.9 Orientación de la adición electrofílica: regla de Markovnikov 209
6.10 Estructura y estabilidad de los carbocationes 212
6.11 Postulado de Hammond 216
6.12 Pruebas del mecanismo de la adición electrofílica: rearreglos de carbocationes 219

QUÍMICA EN ACCIÓN Zanahorias, alquenos y la química de la visión 221

Resumen y palabras clave 223
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 224

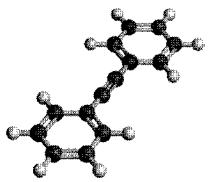


7 Alquenos: reacciones y síntesis 231

7.1 Preparación de alquenos: perspectiva de las reacciones de eliminación 232
7.2 Adición de halógenos a alquenos 234
7.3 Formación de halohidrinas 237
7.4 Adición de agua a alquenos: oximercuración 239
7.5 Adición de agua a alquenos: hidroboración 242
7.6 Adición de carbenos a alquenos: síntesis de ciclopropanos 247
7.7 Reducción de alquenos: hidrogenación 249
7.8 Oxidación de los alquenos: hidroxilación y escisión 252
7.9 Reacciones biológicas de adición de alquenos 255
7.10 Adición de radicales a alquenos: polímeros 256

QUÍMICA EN ACCIÓN Hule natural 261

Resumen y palabras clave 262
Aprendizaje de reacciones 263
Resumen de reacciones 263
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 266

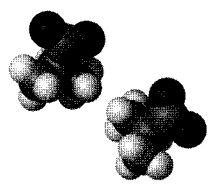


8 Alquinos: introducción a las síntesis orgánicas 274

8.1 Estructura electrónica de los alquinos 275
8.2 Nomenclatura de alquinos 275
8.3 Preparación de alquinos: reacciones de eliminación de dihalogenuros 277
8.4 Reacciones de alquinos: adición de HX y X_2 278
8.5 Hidratación de alquinos 280
8.6 Reducción de alquinos 283
8.7 Escisión oxidativa de alquinos 286
8.8 Acidez de los alquinos: formación de aniones acetiluro 287
8.9 Alquilación de aniones acetiluro 289
8.10 Introducción a la síntesis orgánica 291

QUÍMICA EN ACCIÓN El arte de la síntesis orgánica 295

Resumen y palabras clave 297
Resumen de reacciones 297
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 299



9 Estereoquímica 306

9.1 Enantiómeros y estructura tetraédrica del carbono 307
9.2 Razón de la lateralidad en las moléculas: quiralidad 309
9.3 Actividad óptica 312
9.4 Rotación específica 313

9.5 El descubrimiento de los enantiómeros por Pasteur 314
9.6 Reglas de secuencia para especificar la configuración 315
9.7 Diastereómeros 320
9.8 Compuestos meso 323
9.9 Moléculas con más de dos centros de quiralidad 325
9.10 Mezclas racémicas y su separación 325
9.11 Propiedades físicas de los estereoisómeros 328
9.12 Breve repaso de la isomería 328
9.13 Proyecciones de Fischer 330
9.14 Asignación de configuraciones *R,S* a proyecciones de Fischer 334
9.15 Estereoquímica de las reacciones: adición de HBr a alquenos 336
9.16 Estereoquímica de las reacciones: adición de Br_2 a alquenos 338
9.17 Estereoquímica de las reacciones: adición de HBr a alquenos quirales 340
9.18 Quiralidad en átomos distintos al carbono 342
9.19 Quiralidad en la naturaleza 342

QUÍMICA EN ACCIÓN Medicinas quirales 344

Resumen y palabras clave 346
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 346

10 **Halogenuros de alquilo 355**

10.1 Nomenclatura de los halogenuros de alquilo 356
10.2 Estructura de los halogenuros de alquilo 358
10.3 Preparación de los halogenuros de alquilo 359
10.4 Halogenación de alcanos con radicales 360
10.5 Bromación alílica de alquenos 363
10.6 Estabilidad del radical alilo: repaso de resonancia 365
10.7 Preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes 368
10.8 Reacciones de los halogenuros de alquilo: reactivos de Grignard 369
10.9 Reacciones de acoplamiento de compuestos organometálicos 371
10.10 Oxidación y reducción en química orgánica 373

QUÍMICA EN ACCIÓN Organohalogenuros naturales 376

Resumen y palabras clave 377
Resumen de reacciones 378
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 379

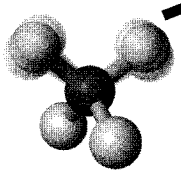
11 **Reacciones de los halogenuros de alquilo: sustituciones nucleofílicas y eliminaciones 385**

11.1 El descubrimiento de la inversión de Walden 386
11.2 Estereoquímica de la sustitución nucleofílica 387
11.3 Cinética de la sustitución nucleofílica 389

11.4 Reacción S_N2 390
11.5 Características de la reacción S_N2 393
11.6 Reacción S_N1 401
11.7 Cinética de la reacción S_N1 401
11.8 Estereoquímica de la reacción S_N1 404
11.9 Características de la reacción S_N1 406
11.10 Reacciones de eliminación de halogenuros de alquilo: regla de Zaitsev 413
11.11 Reacción E2 414
11.12 Reacciones de eliminación y conformación del ciclohexano 418
11.13 Efecto isotópico del deuterio 420
11.14 Reacción E1 421
11.15 Resumen de reactividad: S_N1, S_N2, E1 y E2 423
11.16 Reacciones de sustitución en síntesis orgánicas 426

QUÍMICA EN ACCIÓN Reacciones biológicas de sustitución 427

Resumen y palabras clave 429
Resumen de reacciones 430
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 431

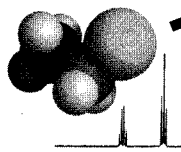


12 **Determinación de la estructura: espectrometría de masas y espectroscopia en el infrarrojo 440**

12.1 Espectrometría de masas 441
12.2 Interpretación del espectro de masas 444
12.3 Interpretación de los patrones de fragmentación en los espectros de masas 445
12.4 Comportamientos de los espectros de masa para algunos grupos funcionales comunes 449
12.5 La espectroscopia y espectro electromagnético 451
12.6 Espectroscopia en el infrarrojo de moléculas orgánicas 455
12.7 Interpretación de espectros infrarrojos 457
12.8 Espectros de hidrocarburos en el infrarrojo 461
12.9 Espectros de algunos grupos funcionales comunes en el infrarrojo 463

QUÍMICA EN ACCIÓN Cromatografía: purificación de compuestos orgánicos 466

Resumen y palabras clave 468
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 468



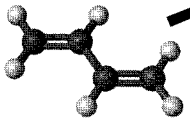
13 **Determinación de la estructura: espectroscopia de resonancia magnética nuclear 475**

13.1 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear 476
13.2 Naturaleza de las absorciones de resonancia magnética nuclear 478
13.3 Desplazamientos químicos 481

13.4 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear del ^{13}C: promedio de señal y transformada de Fourier 483
13.5 Características de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C 485
13.6 Espectroscopia DEPT de resonancia magnética nuclear con ^{13}C 488
13.7 Aplicaciones de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C 491
13.8 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{1}H y equivalencia de protones 492
13.9 Desplazamientos químicos en espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{1}H 494
13.10 Integración de las absorciones de ^{1}H en resonancia magnética nuclear: conteo de protones 497
13.11 Desdoblamiento espín-espín en espectros de resonancia magnética nuclear de ^{1}H 498
13.12 Desdoblamientos espín-espín más complicados 504
13.13 Usos de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{1}H 507

QUÍMICA EN ACCIÓN Imágenes de resonancia magnética 509

Resumen y palabras clave 510
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 511

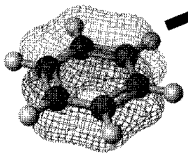


14 Dienos conjugados y espectroscopia en el ultravioleta 522

14.1 Preparación de los dienos conjugados 523
14.2 Estabilidad de los dienos conjugados 524
14.3 Descripción del orbital molecular (OM) para el 1,3-butadieno 526
14.4 Longitudes de enlace en el 1,3-butadieno 528
14.5 Adiciones electrofílicas en dienos conjugados: carbocationes alílicos 529
14.6 Control de reacciones: cinética en comparación con termodinámica 532
14.7 Polímeros de dienos: hules naturales y sintéticos 534
14.8 Reacción de cicloadición de Diels-Alder 536
14.9 Características de la reacción de Diels-Alder 537
14.10 Determinación de la estructura en sistemas conjugados: espectroscopia en el ultravioleta 543
14.11 Espectro en el ultravioleta del 1,3-butadieno 544
14.12 Interpretación en el espectro ultravioleta: efecto de la conjugación 546
14.13 Compuestos orgánicos coloridos 547

QUÍMICA EN ACCIÓN Recubrimientos para circuitos integrados 549

Resumen y palabras clave 550
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 551

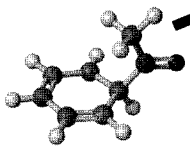


15 Benceno y aromaticidad 559

15.1 Fuentes de hidrocarburos aromáticos 560
15.2 Nomenclatura de los compuestos aromáticos 561
15.3 Estructura y estabilidad del benceno 564
15.4 Descripción del orbital molecular del benceno 566
15.5 Aromaticidad y regla de Hückel $4n+2$ 567
15.6 Iones aromáticos 570
15.7 Piridina y pirrol: dos heterociclos aromáticos 573
15.8 ¿Por qué $4n+2$? 575
15.9 Naftaleno: un compuesto aromático policíclico 577
15.10 Espectroscopia de compuestos aromáticos 578

QUÍMICA EN ACCIÓN Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroidales 582

Resumen y palabras clave 584
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 584



16 Química del benceno: sustitución electrofílica aromática 592

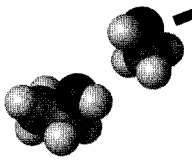
16.1 Bromación de anillos aromáticos 593
16.2 Otras sustituciones aromáticas 597
16.3 Alquilación de los anillos aromáticos: reacción de Friedel-Crafts 600
16.4 Acilación de anillos aromáticos 604
16.5 Efectos de los sustituyentes en los anillos aromáticos sustituidos 605
16.6 Una explicación de los efectos de los sustituyentes 610
16.7 Bencenos trisustituidos: aditividad de efectos 616
16.8 Sustitución nucleofílica aromática 618
16.9 Bencino 621
16.10 Oxidación de compuestos aromáticos 622
16.11 Reducción de compuestos aromáticos 625
16.12 Síntesis de bencenos trisustituidos 627

QUÍMICA EN ACCIÓN La química combinatoria 632

Resumen y palabras clave 634
Resumen de reacciones 634
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 637

Breve revisión de las reacciones orgánicas 645

I. Resumen de los tipos de reacciones orgánicas 645
II. Resumen de mecanismos de reacciones orgánicas 649
Problemas 653

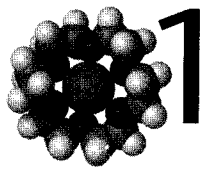


17 Alcoholes y fenoles 654

17.1 Nomenclatura de alcoholes y fenoles 656
17.2 Propiedades de alcoholes y fenoles: enlace de hidrógeno 657
17.3 Propiedades de alcoholes y fenoles: acidez y basicidad 659
17.4 Preparación de alcoholes: un repaso 664
17.5 Alcoholes por reducción de compuestos carbonílicos 666
17.6 Alcoholes por reacción de compuestos carbonílicos con reactivos de Grignard 669
17.7 Algunas reacciones de los alcoholes 673
17.8 Oxidación de alcoholes 679
17.9 Protección de alcoholes 682
17.10 Preparación y uso de los fenoles 684
17.11 Reacciones de los fenoles 687
17.12 Espectroscopia de alcoholes y fenoles 688

QUÍMICA EN ACCIÓN Etanol: compuesto químico, fármaco, veneno 693

Resumen y palabras clave 694
Resumen de reacciones 695
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 697



18 Éteres y epóxidos, tioles y sulfuros 708

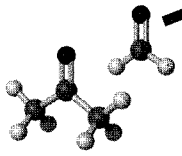
18.1 Nomenclatura de los éteres 709
18.2 Estructura, propiedades y fuentes de éteres 710
18.3 Síntesis de éteres de Williamson 711
18.4 Alcoximercuración de alquenos 713
18.5 Reacciones de los éteres: ruptura ácida 714
18.6 Reacciones de los éteres: rearreglo de Claisen 716
18.7 Éteres cíclicos: epóxidos 718
18.8 Reacciones de apertura de anillos de epóxidos 720
18.9 Éteres de corona 724
18.10 Espectroscopia de éteres 725
18.11 Tioles y sulfuros 728

QUÍMICA EN ACCIÓN Resinas epóxicas y adhesivos 731

Resumen y palabras clave 732
Resumen de reacciones 733
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 735

Introducción a los compuestos carbonílicos 743

I. Clases de compuestos carbonílicos 743
II. Naturaleza del grupo carbonilo 745
III. Reacciones generales de los compuestos carbonílicos 746
IV. Resumen 752

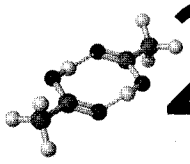


19 Aldehídos y cetonas: reacciones nucleofílicas de adición 753

19.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas 754
19.2 Preparación de aldehídos y cetonas 757
19.3 Oxidación de aldehídos y cetonas 759
19.4 Reacciones de adición nucleofílicas a aldehídos y cetonas 760
19.5 Reactividad relativa de aldehídos y cetonas 762
19.6 Adición nucleofílica de H_2O: hidratación 764
19.7 Adición nucleofílica de HCN: formación de cianohidrinas 767
19.8 Adición nucleofílica de reactivos de Grignard y reactivos hidruro: formación de alcoholes 768
19.9 Adición nucleofílica de aminas: formación de iminas y enaminas 770
19.10 Adición nucleofílica de hidrazina: reacción de Wolff-Kishner 775
19.11 Adición nucleofílica de alcoholes: formación de acetales 777
19.12 Adición nucleofílica de iluros de fósforo: reacción de Wittig 780
19.13 Reacción de Cannizzaro 783
19.14 Adición nucleofílica conjugada a aldehídos y cetonas α,β-insaturados 786
19.15 Algunas reacciones biológicas de adición 790
19.16 Espectroscopia de aldehídos y cetonas 791

QUÍMICA EN ACCIÓN Síntesis enantioselectiva 796

Resumen y palabras clave 797
Resumen de reacciones 798
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 801



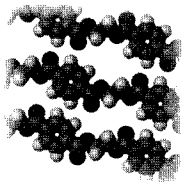
20 Ácidos carboxílicos 814

20.1 Nomenclatura de ácidos carboxílicos 815
20.2 Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos 817
20.3 Disociación de ácidos carboxílicos 818
20.4 Efectos de los sustituyentes sobre la acidez 821
20.5 Efectos de los sustituyentes en los ácidos benzoicos sustituidos 823
20.6 Preparación de ácidos carboxílicos 825
20.7 Reacción de los ácidos carboxílicos: panorama general 828
20.8 Reducción de ácidos carboxílicos 829
20.9 Espectroscopia de los ácidos carboxílicos 830

QUÍMICA EN ACCIÓN Vitamina C 832

Resumen y palabras clave 833
Resumen de reacciones 834

Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 835

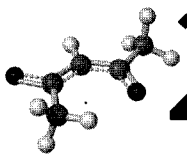


21 Derivados de ácidos carboxílicos y reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo 843

21.1 Nomenclatura de los derivados de los ácidos carboxílicos y nitrilos 844
21.2 Reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo 848
21.3 Reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo de los ácidos carboxílicos 853
21.4 Química de los halogenuros de ácido 857
21.5 Química de los anhídridos de ácido 863
21.6 Química de los ésteres 865
21.7 Química de las amidas 871
21.8 Química de los nitrilos 873
21.9 Ésteres tiol: derivados biológicos de ácidos carboxílicos 878
21.10 Poliamidas y poliésteres: polímeros que crecen en etapas 879
21.11 Espectroscopia de derivados de ácidos carboxílicos y nitrilos 882

QUÍMICA EN ACCIÓN Antibióticos β-lactámicos 885

Resumen y palabras clave 886
Resumen de reacciones 887
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 891

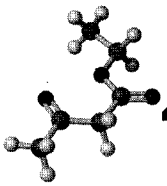


22 Reacciones de sustitución alfa de grupos carbonilo 901

22.1 Tautomería ceto-enol 902
22.2 Reactividad de los enoles: mecanismo de las reacciones de sustitución alfa 905
22.3 Halogenación alfa de aldehídos y cetonas 907
22.4 Bromación alfa de ácidos carboxílicos: reacción de Hell-Volhard-Zelinskii 909
22.5 Acidez de los átomos de hidrógeno alfa: formación del ion enolato 911
22.6 Reactividad de los iones enolato 915
22.7 Halogenación de iones enolato: reacción del haloformo 916
22.8 Alquilación de iones enolato 917

QUÍMICA EN ACCIÓN Elementos inusuales en química orgánica 925

Resumen y palabras clave 926
Resumen de reacciones 927
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 929

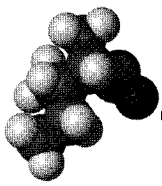


23 Reacciones de condensación carbonílica 937

23.1 Mecanismos de las reacciones de condensación carbonílica 938
23.2 Condensación de aldehídos y cetonas: reacción aldólica 938
23.3 Reacciones de condensación carbonílica contra reacciones de sustitución en alfa 941
23.4 Deshidratación de productos aldólicos: síntesis de enonas 942
23.5 Utilización de las reacciones aldólicas en síntesis 945
23.6 Reacciones aldólicas mixtas 946
23.7 Reacciones aldólicas intramoleculares 948
23.8 Reacción de condensación de Claisen 949
23.9 Condensación mixta de Claisen 952
23.10 Condensaciones de Claisen intramoleculares: ciclación de Dieckmann 953
23.11 Reacción de Michael 955
23.12 Reacción de enaminas de Stork 958
23.13 Reacciones de condensación carbonílica en síntesis: reacción de anelación de Robinson 960
23.14 Reacciones biológicas de condensación carbonílica 962

QUÍMICA EN ACCIÓN Prólogo al metabolismo 963

Resumen y palabras clave 965
Resumen de reacciones 966
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 968

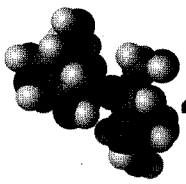


24 Aminas 976

24.1 Nomenclatura de las aminas 977
24.2 Estructura y enlaces en las aminas 980
24.3 Propiedades y fuentes de aminas 981
24.4 Basicidad de las aminas 983
24.5 Basicidad de las arilaminas sustituidas 987
24.6 Síntesis de aminas 989
24.7 Reacciones de aminas 998
24.8 Reacciones de arilaminas 1001
24.9 Sales de tetraalquilamonio como catalizadores de transferencia de fase 1007
24.10 Espectroscopia de aminas 1009

QUÍMICA EN ACCIÓN Alcaloides de morfina 1013

Resumen y palabras clave 1015
Resumen de reacciones 1016
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 1019



25 Biomoléculas: carbohidratos 1030

25.1 Clasificación de los carbohidratos 1031
25.2 Configuraciones de los monosacáridos: proyecciones de Fischer 1033
25.3 Azúcares D,L 1034
25.4 Configuración de las aldosas 1036
25.5 Estructuras cíclicas de los monosacáridos: formación de hemiacetales 1039
25.6 Anómeros de los monosacáridos: mutarrotación 1041
25.7 Reacciones de monosacáridos 1043
25.8 Estereoquímica de la glucosa: prueba de Fischer 1051
25.9 Disacáridos 1055
25.10 Síntesis de polisacáridos 1058
25.11 Otros carbohidratos importantes 1061
25.12 Carbohidratos de la superficie celular y vacunas de carbohidratos 1062

QUÍMICA EN ACCIÓN Dulzura 1064

Resumen y palabras clave 1065
Resumen de reacciones 1066
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 1066



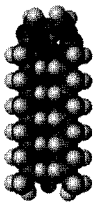
26 Biomoléculas: aminoácidos, péptidos y proteínas 1073

26.1 Estructuras de aminoácidos 1074
26.2 Puntos isoeléctricos 1079
26.3 Síntesis de α aminoácidos 1082
26.4 Resolución de aminoácidos *R,S* 1085
26.5 Péptidos y proteínas 1085
26.6 Enlaces covalentes en los péptidos 1087
26.7 Determinación de la estructura de los péptidos: análisis de aminoácidos 1088
26.8 Determinación de la secuencia de péptidos: degradación de Edman 1089
26.9 Determinación de la secuencia de péptidos: determinación residuos C-terminales 1092
26.10 Síntesis de péptidos 1093
26.11 Síntesis automatizada de péptidos: técnica en fase sólida de Merrifield 1096
26.12 Clasificación de proteínas 1098
26.13 Estructura de las proteínas 1099
26.14 Enzimas 1102
26.15 ¿Cómo actúan las enzimas? Citrato sintasa 1104
26.16 Desnaturalización de proteínas 1107

QUÍMICA EN ACCIÓN Proteínas y nutrición 1107

Resumen y palabras clave 1109

Resumen de reacciones 1110
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 1111



27 Biomoléculas: lípidos 1118

27.1 Ceras, grasas y aceites 1119
27.2 Jabones 1122
27.3 Fosfolípidos 1124
27.4 Prostaglandinas 1126
27.5 Terpenos 1128
27.6 Biosíntesis de terpenos 1131
27.7 Esteroides 1133
27.8 Estereoquímica de los esteroides 1136
27.9 Biosíntesis de esteroides 1138

QUÍMICA EN ACCIÓN El colesterol y las enfermedades cardiacas 1141

Resumen y palabras clave 1142
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 1143



28 Biomoléculas: heterociclos y ácidos nucleicos 1150

28.1 Heterociclos insaturados de cinco miembros 1151
28.2 Estructuras de pirrol, furano y tiofeno 1152
28.3 Reacciones de sustitución electrofílica de pirrol, furano y tiofeno 1153
28.4 Piridina, un heterociclo de seis miembros 1155
28.5 Sustitución electrofílica en la piridina 1156
28.6 Sustitución nucleofílica en la piridina 1157
28.7 Heterociclos con anillos fusionados 1158
28.8 Ácidos nucleicos y nucleótidos 1160
28.9 Estructura de los ácidos nucleicos 1163
28.10 Pareamiento de bases en el DNA: modelo de Watson-Crick 1164
28.11 Ácidos nucleicos y herencia 1166
28.12 Duplicación de DNA 1167
28.13 Estructura y síntesis de RNA: transcripción 1169
28.14 RNA y la biosíntesis de proteínas: traducción 1171
28.15 Determinación de la secuencia de bases en el DNA 1174
28.16 Síntesis de DNA 1181
28.17 Reacción en cadena de la polimerasa 1184

QUÍMICA EN ACCIÓN Huellas digitales del DNA 1185

Resumen y palabras clave 1186
Resumen de reacciones 1187
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 1188

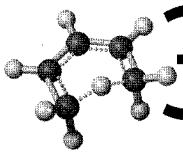


29 Química orgánica de las vías metabólicas 1193

29.1 Resumen sobre el metabolismo y la energía bioquímica 1194
29.2 Catabolismo de las grasas: β-oxidación 1198
29.3 Catabolismo de los carbohidratos: glicólisis 1203
29.4 Conversión de piruvato a acetil CoA 1209
29.5 Ciclo del ácido cítrico 1212
29.6 Catabolismo de las proteínas: transaminación 1216
29.7 Anabolismo de los ácidos grasos 1218
29.8 Anabolismo de los carbohidratos: gluconeogénesis 1221
29.9 Algunas conclusiones sobre química biológica 1225

QUÍMICA EN ACCIÓN Metabolismo basal 1225

Resumen y palabras clave 1227
Visualización de la química / Problemas adicionales / Perspectiva 1228

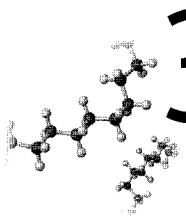


30 Orbitales y química orgánica: reacciones pericíclicas 1235

30.1 Orbitales moleculares de sistemas conjugados π 1236
30.2 Orbitales moleculares y reacciones pericíclicas 1236
30.3 Reacciones electrocíclicas 1238
30.4 Estereoquímica de las reacciones electrocíclicas térmicas 1240
30.5 Reacciones electrocíclicas fotoquímicas 1242
30.6 Reacciones de cicloadición 1244
30.7 Estereoquímica de las cicloadiciones 1246
30.8 Rearreglos sigmatrópicos 1249
30.9 Algunos ejemplos de rearreglos sigmatrópicos 1251
30.10 Resumen de las reglas para las reacciones pericíclicas 1253

QUÍMICA EN ACCIÓN Vitamina D, la vitamina "que contienen" los rayos solares 1255

Resumen y palabras clave 1256
Visualización de la química / Problemas adicionales 1257



31 **Polímeros sintéticos** **1264**

31.1 Polímeros de crecimiento en cadena 1265
31.2 Estereoquímica de la polimerización: catalizadores de Ziegler-Natta 1267
31.3 Copolímeros 1269
31.4 Polímeros de crecimiento en etapas 1271
31.5 Estructura y propiedades físicas de los polímeros 1273

QUÍMICA EN ACCIÓN Polímeros biodegradables 1278

Resumen y palabras clave 1280
Visualización de la química / Problemas adicionales 1281

Apéndices

A. Nomenclatura de compuestos orgánicos polifuncionales A-1
B. Constantes de acidez de algunos compuestos orgánicos A-8
C. Glosario A-10
D. Respuesta a los problemas seleccionados del texto A-32

Índice **I-1**

Prefacio

Escribí este libro por una razón muy sencilla: me encanta escribir. Encuentro mucho placer y satisfacción al enfrentar un tema complicado, darle una y otra vuelta hasta verlo perfectamente desde un nuevo ángulo y explicarlo en lenguaje llano. Escribo para explicar la química a los alumnos de hoy como me habría gustado que lo hubieran hecho conmigo hace años.

La respuesta entusiasta a las cuatro ediciones anteriores ha sido muy gratificante, e indica que este libro ha servido a los alumnos. Esta edición se basa en los puntos fuertes de las cuatro anteriores y pretende ser incluso más útil para sus alumnos. Espero que usted advierta tal intención. He tratado por todos los medios de hacer que sea lo más efectiva, clara y legible posible, para mostrar la belleza y la lógica de la química orgánica y hacer agradable su aprendizaje.

Organización y estrategias didácticas

Esta quinta edición, como sus predecesoras, usa una organización doble que mezcla el método tradicional de grupos funcionales con un método mecánico. La organización primaria es por grupos funcionales: comienza con los simples (alquenos) y avanza hacia los más complicados. Los alumnos que carezcan de antecedentes sobre el tema, sin datos acerca de las sutilezas de los mecanismos, aprovecharán mejor esta organización porque es directa. En otras palabras, para la mayoría de los estudiantes es más fácil comprender el *qué* de la química que el *porqué*. Sin embargo, dentro de esta organización primaria, hago énfasis en la explicación de las semejanzas mecánicas fundamentales de las reacciones. Este énfasis resulta muy evidente en los capítulos sobre la química del grupo carbonilo (caps. 19 a 23), donde las reacciones con relación mecánica, como las condensaciones aldólica y de Claisen, se explican juntas. Para cuando los alumnos lleguen a este material, ya habrán visto todos los mecanismos comunes y su valor como principio organizador será más claro.

La reacción de partida: adición del HBr a los alquenos Es natural que los alumnos den gran importancia a la reacción de partida que ofrece un texto, dado que es la primera que ven y está descrita con detalle. Usé la adición de HBr a un alqueno como inicio para ilustrar los principios generales de la química orgánica por varias razones: es relativamente directa, interviene un grupo funcional —común, pero importante—, no se necesitan conocimientos anteriores de estereoquímica ni de cinética para comprenderla y, lo más importante, es una reacción *polar*. Por tales motivos, creo que las reacciones de adición electrofílica representan una introducción mucho más útil y realista a la química de los grupos funcionales que otra, como la cloración de alcanos con radicales.

Mecanismos de reacción En la primera edición introduje un formato innovador para explicar los mecanismos de reacción en que los pasos se imprimen en sentido vertical, mientras que los cambios que se efectúan en cada paso se explican al lado de la flecha de reacción. Con este formato, el lector puede ver con facilidad lo que está sucediendo en una reacción sin tener que ir de una página a la otra para leer y comparar estructuras y texto. Esta edición describe numerosos mecanismos de reacción y se presentan en recuadros con fondo gris claro.

Síntesis orgánicas Las síntesis orgánicas se manejan en este texto como auxiliares didácticos para ayudar a que los alumnos organicen y manejen un gran conjunto de información de los hechos —una destreza fundamental en medicina. Hay dos secciones, la primera en el capítulo 8 (Alquinos) y la segunda en el capítulo 16 (Benceno), que explican los procesos lógicos que intervienen en la solución de problemas de síntesis y que subrayan el valor de iniciar con lo que se conoce y retroceder en forma lógica. Además, hay nuevos recuadros de QUÍMICA EN ACCIÓN acerca de "El arte de las síntesis orgánicas", "Química combinatoria" y "Síntesis enantioselectivas", que subrayan la importancia y la minuciosidad de las síntesis.

Presentación modular Los temas se ordenan en una forma más o menos modular. Así, los capítulos sobre ciertos temas están agrupados: hidrocarburos simples: capítulos 3 a 8; espectroscopia, 12 a 14, y química del grupo carbonilo, 19 a 23. Espero que esta organización dé una coherencia a esos temas que no se encuentra en otros textos y que ofrezca al profesor la flexibilidad necesaria para enseñarlos en un orden distinto al que se presenta en el libro.

Auxiliares básicos de aprendizaje En cualquier libro de texto se requiere, como base, la claridad de la explicación y la uniformidad del flujo de la información. Al escribir y revisar este texto, siempre me preocupé por presentar resúmenes al principio de los párrafos, además de proporcionar explicaciones lógicas y transiciones uniformes entre los párrafos o los temas. Introduzco conceptos sólo cuando son necesarios, no antes, y de inmediato los ilustro con ejemplos concretos. Se citan frecuentes referencias a materiales anteriores y se presentan numerosos resúmenes para conservar junta la información, tanto dentro de los capítulos como al término de ellos. Además, al final del libro se encuentra una gran cantidad de material útil en el aprendizaje de la química orgánica, incluyendo un glosario extenso, una explicación de cómo se denomina a los compuestos orgánicos polifuncionales y las respuestas a la mayor parte de los problemas del texto.

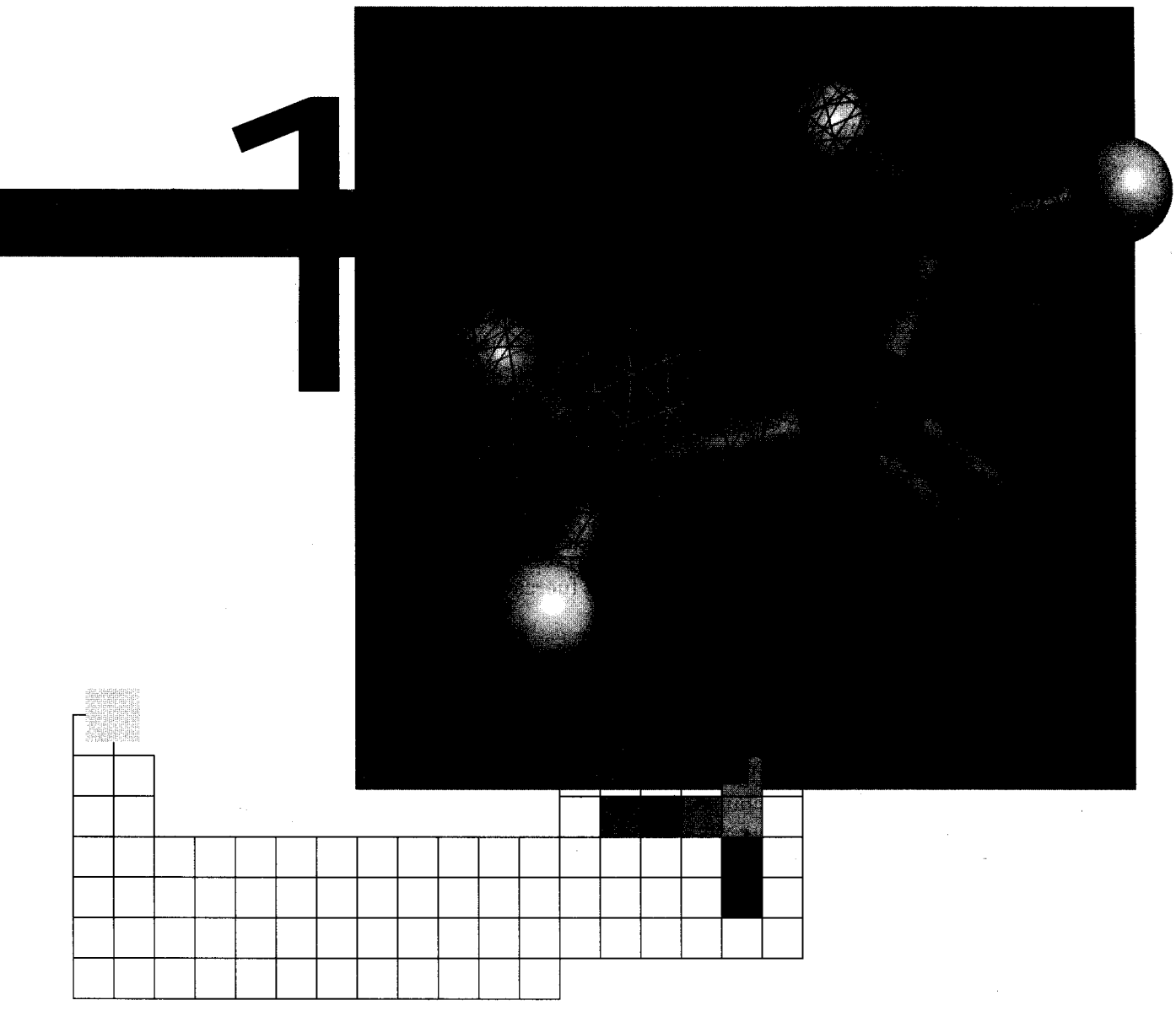
Cambios y adiciones para la quinta edición El objetivo principal de preparar una nueva edición es mantener actualizado el libro, tanto en sus temas científicos como en sus métodos pedagógicos. Mi objetivo general ha sido retener y refinar las cualidades que hicieron que las ediciones anteriores tuvieran éxito, y agregar otras.

La redacción Se revisó de nuevo a nivel de oraciones, se uniformó la presentación, se mejoraron las explicaciones y se actualizaron mil detalles. Se eliminaron algunas reacciones (por ejemplo, la reducción de Clemmensen) y se agregaron otras (como la síntesis de los fenoles a partir de sales de diazonio y el método de ensamble de glical para la síntesis de polisacáridos).

Son notables los cambios en el capítulo 2. Se amplió la explicación para las estructuras de resonancia (secc. 2.6), más una nueva técnica para generar estructuras de resonancia. Se agregaron secciones sobre la fuerza de ácidos y bases (secc. 2.8), ácidos y bases inorgánicas (secc. 2.10) y sobre el convencionalismo del uso de las flechas curvas (secc. 2.11). Varios capítulos después se refuerza el uso de dichas flechas en los mecanismos (en la nueva sección, 5.6).

Entre otros cambios se incluye la explicación corregida de la resonancia magnética nuclear en el capítulo 13, donde primero presento la espectroscopia de ^{13}C antes de la de ^{1}H; además, en el capítulo 9, retomo la explicación del método del "volante de automóvil" para asignar la configuración *R, S* a los centros de quiralidad.

- El **orden de los temas,** si bien permaneció básicamente igual, se ha cambiado algo para pasar los fenoles del capítulo 25 al 17, donde aparece junto a la explicación de los alcoholes. Además, el análisis de alquilaminas y arilaminas se integró en un capítulo nuevo, el 24, y se agregó otro, el 31, sobre química de los polímeros.
- Los **problemas** dentro y al final de cada capítulo se han vuelto a plantear y casi 25% de ellos son nuevos. Conviene destacar la nueva seccion de problemas titulada "Visualización de la química", en que se muestran las sustancias como modelos moleculares, no como las estructuras desarrolladas normales. Estos problemas son bastante más estimulantes de lo que parecen al principio, y permiten practicar muy bien la concepción de la química a nivel atómico. Por ello, al final de cada capítulo se invita al alumno a explorar la elaboración de modelos moleculares.
- Los **problemas de práctica** son más numerosos en esta edición y se han vuelto a redactar para volverlos más útiles. Comienzan describiendo la "Estrategia", la cual se enfoca en los métodos generales de solución de problemas y en los procesos lógicos para llegar a las soluciones.
- Los **insertos de QUÍMICA EN ACCIÓN** —al final de cada capítulo— presentan aplicaciones interesantes de la química orgánica relacionadas con el tema principal del capítulo. Se incluyen temas científicos, industriales y de la vida cotidiana; reviven y refuerzan el material explicado en el capítulo. Los temas nuevos en esta edición incluyen "El arte de las síntesis orgánicas", "Química combinatoria", "Síntesis enantioselectiva", "Huellas dactilares de DNA" y "Polímeros biodegradables".
- Las **biomoléculas** han recibido atención especial en esta edición para asegurar su actualización. Por ejemplo, el capítulo 25 contiene nuevo material acerca de la síntesis de polisacáridos (secc. 25.10) y las vacunas basadas en carbohidratos (secc. 25.12). El capítulo 26 tiene una nueva sección sobre el mecanismo de la acción enzimática, en que se presenta el ejemplo de la citrato sintasa (secc. 26.16) y el capítulo 27 presenta material actualizado sobre la biosíntesis del colesterol y acerca de las prostaglandinas, que incluye una descripción de los inhibidores COX-2, recientemente introducidos. Por último, se ha actualizado todo el material sobre los ácidos nucleicos en el capítulo 28, con atención especial a las últimas técnicas de secuenciación de DNA.
- La **química de polímeros** se ha reunido en el capítulo 31. Aunque gran parte de la química de los polímeros sigue dispersa en el texto para asegurar su comprensión, el nuevo capítulo da cohesión al tema y hace posible relacionar la estructura con las propiedades físicas generales.
- Las **biografías** de los químicos, con cuyos apellidos se conoce buena parte de las reacciones orgánicas, se han ampliado. Más que presentar sólo los simples datos biográficos, se añadieron anécdotas interesantes en la vida de estos científicos.



Estructura y enlace

¿Qué es la química orgánica? ¿Por qué la han estudiado tantos millones de personas? ¿Por qué debe estudiarla usted? Las respuestas a estas preguntas se encuentran en todas partes. Todo organismo viviente está constituido por sustancias orgánicas. Las proteínas que forman el pelo, la piel y los músculos, el ADN que controla la herencia genética, los alimentos que nos nutren, las prendas que nos mantienen calientes y las medicinas que nos curan son sustancias orgánicas. Cualquiera que muestre cierta curiosidad por la vida y las cosas vivientes, debe tener un conocimiento básico de la química orgánica.

Las bases de la química orgánica datan de mediados del siglo XVIII, cuando la química evolucionó del arte de la alquimia hasta convertirse en la ciencia moderna que conocemos en la actualidad. En aquella época se notaban diferencias

inexplicables entre las sustancias obtenidas de fuentes vivas y las que procedían de minerales. Con frecuencia, los compuestos provenientes de plantas y animales eran difíciles de aislar y purificar. Aun cuando fueran puros, a menudo resultaba difícil trabajar con ellos y tendían a descomponerse con más facilidad que las sustancias de origen mineral. En 1770, Torbern Bergman, químico sueco, fue el primero en señalar esta diferencia entre las sustancias "orgánicas" e "inorgánicas"; pronto, el término *química orgánica* se refirió a la química de los compuestos que se encuentran en los organismos vivos.

Para muchos químicos de aquellos tiempos, la única explicación de las diferencias de comportamiento entre los compuestos orgánicos e inorgánicos era que los orgánicos debían contener una "fuerza vital" peculiar, resultado de su origen en fuentes vivas. Una consecuencia de dicha fuerza vital era que los compuestos orgánicos no se podían preparar ni manipular en el laboratorio, como se hacía con los compuestos inorgánicos. Sin embargo, en 1816, esta teoría de la fuerza vital recibió un potente impacto cuando Michel Chevreul descubrió que el jabón preparado por la reacción de un álcali con grasa animal se podía separar en varios compuestos orgánicos puros, a los que llamó "ácidos grasos". Por primera vez, una sustancia orgánica (la grasa) fue convertida en otras (ácidos grasos más glicerina), sin intervención de una fuerza vital externa.



Michel-Eugène Chevreul

Michel-Eugène Chevreul (1786-1889) nació en Angers, Francia. Se educó en París y fue profesor de física en el Liceo Carlomagno, en 1813, y profesor de química en 1830. Los estudios de Chevreul sobre jabones y ceras lo condujeron a patentar un método para fabricar velas. También publicó trabajos sobre la psicología de la percepción del color y sobre envejecimiento. En 1886, toda Francia celebró el centésimo cumpleaños del inventor.

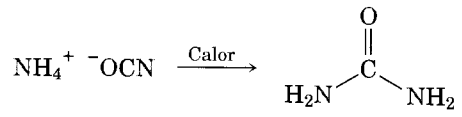
Friedrich Wöhler

Nació en 1800 en Eschersheim, Alemania, y estudió en Heidelberg con Leopold Gmelin como maestro. De 1836 a 1882, año en que murió, fue profesor de química en Göttingen. Desarrolló el primer método industrial para preparar aluminio metálico y descubrió varios elementos. Además, escribió textos de química inorgánica y orgánica.

$$\text{Grasa animal} \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \text{Jabón} + \text{Glicerina}$$

$$\text{Jabón} \xrightarrow{H_3O^+} \text{"Ácidos grasos"}$$

En 1828, algo más de 10 años después, la teoría vitalista volvió a quedar en tela de juicio, cuando Friedrich Wöhler descubrió que es posible convertir el cianato de amonio —una sal "inorgánica"— en urea, —sustancia "orgánica"— que se había encontrado en la orina humana.



Cianato de amonio **Urea**

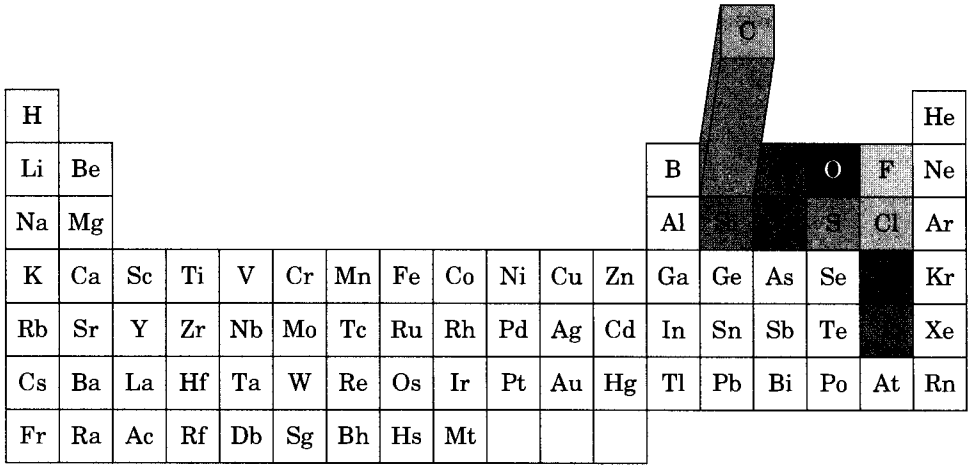
Para mediados del siglo XIX, el peso de la evidencia era claramente contrario a la teoría vitalista. Como escribió William Brande en 1848: "No se puede trazar una línea definida entre la química orgánica y la inorgánica... Por el momento, todas las diferencias sólo deben considerarse como asunto de comodidad práctica, prevista para impulsar el progreso de los alumnos".

Hoy, la química está unificada. Los principios que explican los compuestos orgánicos más simples también aclaran los más complicados. La única característica que diferencia a las sustancias orgánicas es que *todas contienen el elemento carbono*. Sin embargo, la división entre química orgánica e inorgánica, que se inició por razones históricas, conserva su "comodidad práctica... para impulsar el progreso de los alumnos".

Así, la **química orgánica** es el estudio de los compuestos de carbono. El carbono, con número atómico 6, es un elemento del segundo periodo, cuya posición en la tabla periódica se ve en la figura 1.1. Aunque es el principal elemento

FIGURA 1.1 ▼

Posición del carbono en la tabla periódica. Se resaltan otros elementos que suelen encontrarse en los compuestos orgánicos.



William Thomas Brande

Nació en 1788 en Londres, Inglaterra. Adiestrado como boticario llegó a ser conferencista de química de la Universidad de Londres en 1808 y profesor de la *Royal Institution* de 1813 a 1854. Sus logros científicos fueron modestos, pero fue el descubridor del naftaleno, que hoy se usa en las bolas de naftalina. Murió en 1866.

de los compuestos orgánicos, la mayor parte de ellos contiene también hidrógeno, y muchos contienen nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, cloro u otros elementos.

Pero ¿qué tiene de especial el carbono? ¿Qué lo aparta de los demás elementos de la tabla periódica? Las respuestas tienen su origen en la capacidad única de los átomos de carbono para unirse y así formar cadenas y anillos. El carbono, a diferencia de todos los elementos, puede originar una inmensa diversidad de compuestos, desde los simples hasta los asombrosamente complejos —desde el metano, con un átomo de carbono, hasta el ADN, que contiene decenas de *miles de millones*.

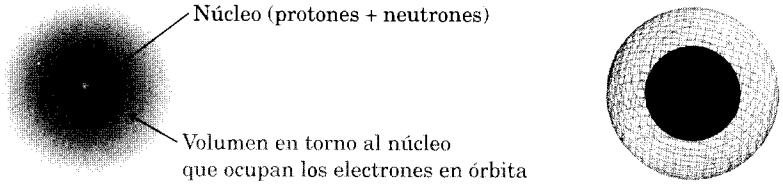
No todos los compuestos del carbono se derivan de organismos vivos. La química moderna posee una capacidad extremadamente compleja para sintetizar nuevos compuestos orgánicos en el laboratorio. Los medicamentos, los colorantes, los polímeros, los plásticos, los aditivos alimenticios, los plaguicidas y una gran diversidad de otras sustancias se preparan en el laboratorio. La química orgánica es una ciencia relacionada con la vida de todos. Su estudio es una actividad fascinante.

1.1 Estructura atómica

Antes de estudiar la química orgánica, repasaremos algunas ideas generales acerca de los átomos y los enlaces. Los átomos están formados por un *núcleo* denso con carga positiva, que se encuentra rodeado por *electrones* un tanto lejanos y con carga eléctrica negativa (Fig. 1.2). El núcleo está constituido por partículas subatómicas llamadas *neutrones*, que son eléctricamente neutros, y por *protones*, con carga positiva. Aunque es muy pequeño —más o menos 10^{-14} a 10^{-15} metros (m) de diámetro— en esencia contiene la masa del átomo. Los electrones tienen una masa despreciable y circulan en torno al núcleo, a una distancia aproximada de 10^{-10} m. Así, el diámetro de un átomo normal es de unos 2×10^{-10} m, es decir, 200 *picómetros* (pm). 1 pm = 10^{-12} m. Para dar una idea de lo pequeño de esta dimensión, en el ancho de una línea trazada con lapicero de puntilla delgada hay

FIGURA 1.2 ▼

Esquema de un átomo. El núcleo denso y con carga positiva contiene la mayor parte de la masa del átomo y está rodeado por electrones con carga negativa. La perspectiva de la derecha muestra las superficies calculadas de igual densidad electrónica (véase el prefacio). La densidad electrónica aumenta uniformemente hacia el núcleo y es 40 veces mayor en la superficie oscura que en la reticulada.



unos 3 *millones* de átomos de carbono. [Todavía muchos químicos usan la unidad *angstrom* (Å) para expresar distancias atómicas; 1 Å = 10^{-10} m = 100 pm. En este libro optamos por la unidad picómetro, del SI, dada su fácil conversión a decimales.]

Un átomo se caracteriza por su **número atómico** (***Z***), que indica la cantidad de protones en el núcleo del átomo, y por su **número de masa** (***A***), que es igual a la cantidad total de protones y neutrones. Todos los átomos de cierto elemento tienen el mismo número atómico: 1 para el hidrógeno, 6 para el carbono, 17 para el cloro, etc.; pero pueden tener diferentes números de masa, lo que depende de cuántos neutrones contengan. Los átomos que poseen el mismo número atómico pero distintos números de masa, se llaman isótopos. La masa ponderada promedio, en *unidades de masa atómica* (uma) de los **isótopos** de un elemento se denomina **peso atómico** o **masa atómica** del elemento; por ejemplo: 1.008 para el hidrógeno;12.011 para el carbono; 35.453 para el cloro, etcétera.

1.2 Estructura atómica: orbitales

¿Cómo se distribuyen los electrones en un átomo? Según el modelo *mecánico cuántico* del átomo, el movimiento de un electrón en torno a un núcleo se puede describir matemáticamente mediante una *ecuación de onda*, que es el mismo tipo de ecuación con que se describe el movimiento de las ondas en un fluido. La solución de la ecuación de onda se llama *función de onda*, u **orbital**, y se representa con la letra griega psi, ψ.

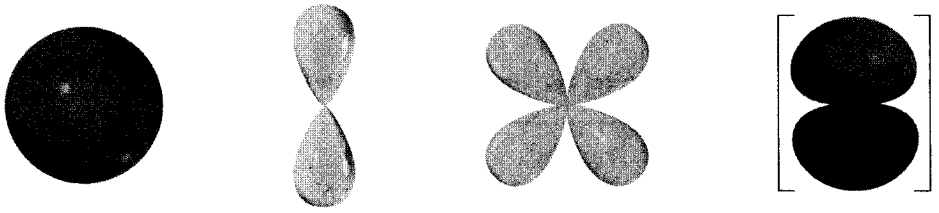
Una buena manera de imaginar un orbital es concebirlo como una ecuación matemática cuyo cuadrado, ψ^2, indica el volumen del espacio alrededor del núcleo donde es más probable encontrar al electrón. Aunque no conocemos la posición exacta del mismo en determinado momento, el orbital indica dónde se halla con más probabilidad. Piense en el orbital como una fotografía del átomo tomada con baja velocidad de obturador. Esa foto lo mostraría como una nube borrosa en la región del espacio en torno al núcleo donde ha estado recientemente el electrón. Esta nube electrónica no tiene una frontera definida, pero para fines prácticos podemos establecer los límites diciendo que un orbital representa al espacio en que está un electrón la mayor parte (de 90 a 95%) del tiempo.

¿Qué formas tienen los orbitales? Hay cuatro clases, representadas por *s*, *p*, *d* y *f*. De las cuatro nos interesan principalmente los orbitales *s* y *p*, porque son los más importantes en química orgánica. Los orbitales *s* son esféricos, el núcleo

ocupa el centro; los orbitales *p* parecen una mancuerna, y cuatro de los cinco orbitales *d* tienen forma de trébol de cuatro hojas (Fig. 1.3). El quinto orbital *d* posee el aspecto de una mancuerna alargada, con una rosca en torno a su centro.

FIGURA 1.3

Representaciones de orbitales *s*, *p* y *d*. Los orbitales *s* son esféricos, los orbitales *p* tienen forma de mancuerna y cuatro de los cinco orbitales *d* parecen trébol de cuatro hojas. Con frecuencia, por comodidad se dibujan distintos lóbulos de orbitales *p*, con aspecto de "lágrimas", pero su forma real se parece más a la de una perilla de puerta, como se ve en la representación de un orbital 2*p*, generada por computadora, de la derecha.

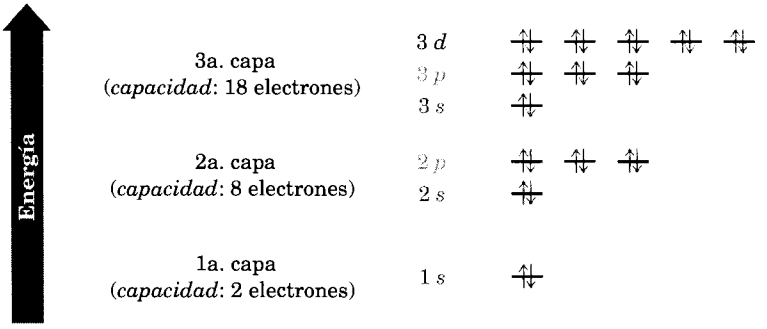


Un orbital *s* **Un orbital *p*** **Un orbital *d*** **Un orbital 2*p***

Los electrones de un átomo se pueden imaginar como agrupados a distintas distancias, o en diferentes **capas** alrededor del núcleo, de acuerdo con la cantidad de energía que poseen. Las capas tienen distintos números y tipos de orbitales, y en cada uno puede haber un par de electrones. Como se ve en la figura 1.4, los dos electrones de energía mínima en un átomo ocupan la primera capa, que sólo contiene un orbital *s*, llamado 1*s*. Al aumentar la energía hay dos electrones 2*s*, más lejanos del núcleo positivo, en promedio, que los electrones 1*s*, por lo que ocupan un orbital algo mayor.

FIGURA 1.4

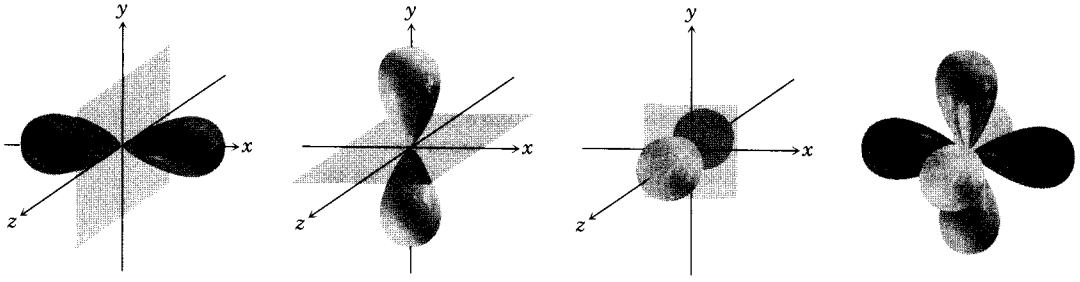
Distribución de los electrones en un átomo. La primera capa tiene un máximo de dos electrones en un orbital 1*s*; la segunda, un máximo de ocho en un orbital 2*s* y en tres orbitales 2*p*; la tercera capa tiene un máximo de 18 electrones, en un orbital 3*s*, tres orbitales 3*p* y cinco orbitales 3*d*, etc. Los dos electrones en cada orbital se representan con flechas arriba (↑) y abajo (↓).



Los seis electrones 2*p* son los siguientes en cuanto a mayor energía. Ocupan tres orbitales, representados $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$, de la misma energía, pero orientados en el espacio de tal modo que cada uno es perpendicular a los otros dos (Fig. 1.5).

FIGURA 1.5 ▼

Formas de los orbitales 2*p*. Cada uno de los tres orbitales con aspecto de mancuerna, mutuamente perpendiculares, tiene un nodo entre sus dos lóbulos.



Un orbital $2p_x$ Un orbital $2p_y$ Un orbital $2p_z$ Tres orbitales $2p$

Observe que el plano que pasa entre los dos lóbulos de cada orbital *p*, en la figura 1.5 se encuentra en una región de cero densidad electrónica, llamada **nodo.** Como veremos, los nodos tienen consecuencias importantes sobre la reactividad química.

Con energía todavía mayor se encuentran el orbital 3*s*, tres orbitales 3*p*, el orbital 4*s* y cinco orbitales 3*d*. Como se dijo antes, no nos ocuparemos mucho de los orbitales *d*, pero hay que hacer notar que el orbital 3*d* que se ve en la figura 1.3 tiene cuatro lóbulos y dos planos nodales perpendiculares.

1.3 Estructura atómica: configuraciones electrónicas

El arreglo de electrones con mínima energía, o **configuración electrónica de estado fundamental**, de un átomo es una lista de los orbitales que ocupan sus electrones. Podemos predecir este arreglo si nos apegamos a las tres reglas siguientes:

REGLA 1 Los orbitales de energía más baja se llenan primero; es una afirmación que se llama *principio de aufbau*. El orden es $1s \rightarrow 2s \rightarrow 2p \rightarrow 3s \rightarrow 3p \rightarrow 4s \rightarrow 3d$. Note que el orbital 4*s* se encuentra entre los orbitales 3*p* y 3*d* en cuanto energía.

REGLA 2 Los electrones se comportan en cierto modo como si giraran en torno a un eje, casi como la Tierra gira sobre su eje. Este giro, o *espín* puede tener dos orientaciones, que se llaman arriba ↑ y abajo ↓. Sólo dos electrones pueden ocupar un orbital y deben tener espín opuesto (es el *principio de exclusión de Pauli*).

REGLA 3 Si están disponibles dos o más orbitales de igual energía, un electrón ocupa cada uno hasta que todos los orbitales están medio llenos. Sólo entonces un segundo electrón puede ocupar cualquiera de los orbitales (*regla de Hund*). Todos los electrones de los orbitales medio llenos tienen el mismo espín.

En la tabla 1.1 se ven algunos ejemplos de la aplicación de estas reglas. Por ejemplo, el hidrógeno sólo tiene un electrón, que debe ocupar el orbital con energía mínima. Por consiguiente, la configuración de estado fundamental del hidrógeno es 1*s*. El carbono posee seis electrones y la configuración de su estado fun-

TABLA 1.1 Configuraciones electrónicas de estado fundamental de algunos elementos

Elemento	Número atómico	Configuración	Elemento	Número atómico	Configuración
Hidrógeno	1	$1s$ ↑	Litio	3	$2s$ ↑ $1s$ ↑↓
Carbono	6	$2p$ ↑ ↑ — $2s$ ↑↓ $1s$ ↑↓	Neón	10	$2p$ ↑↓ ↑↓ ↑↓ $2s$ ↑↓ $1s$ ↑↓
Sodio	11	$3s$ ↑ $2p$ ↑↓ ↑↓ ↑↓ $2s$ ↑↓ $1s$ ↑↓	Argón	18	$3p$ ↑↓ ↑↓ ↑↓ $3s$ ↑↓ $2p$ ↑↓ ↑↓ ↑↓ $2s$ ↑↓ $1s$ ↑↓

damental es $1s^2\ 2s^2\ 2p_x^1\ 2p_y^1$. Observe que se usa un índice para representar la cantidad de electrones en determinado orbital.

Problema 1.1 Describa la configuración de estado fundamental de cada uno de estos elementos:
(a) Boro (b) Fósforo (c) Oxígeno (d) Cloro

Problema 1.2 ¿Cuántos electrones tiene cada uno de los electrones siguientes en su capa externa?
(a) Potasio (b) Aluminio (c) Kriptón

1.4 Desarrollo de la teoría del enlace químico

Friedrich August Kekulé

Nació en Darmstadt, Alemania, en 1829. Después de recibir su doctorado en la Universidad de Giessen, fue conferencista en Heidelberg en 1855 y profesor de química en Ghent (1858) y en Bonn (1867). Se dice que advirtió que el carbono puede formar anillos durante un sueño, durante el cual vio que una serpiente se mordía la cola. Murió en 1896.

A mediados del siglo XIX, la nueva ciencia de la química se desarrollaba con rapidez y los químicos comenzaron a investigar las fuerzas que mantienen unidas a las moléculas. En 1858, August Kekulé y Archibald Couper propusieron, de manera individual, que el carbono tiene cuatro "unidades de afinidad" en los compuestos orgánicos —esto es, que el carbono es *tetravalente*—; siempre forma cuatro enlaces cuando se une a otros elementos para originar compuestos estables. Además, Kekulé afirmó que los átomos de carbono se pueden unir entre sí para formar cadenas largas de átomos enlazados.

Poco después de propuesta la naturaleza tetravalente del carbono, se amplió la teoría de Kekulé-Couper cuando se sugirió la posibilidad de enlazamiento *múltiple* entre los átomos. Emil Erlenmeyer propuso un triple enlace carbono-carbono para el acetileno, y Alexander Crum Brown habló de un doble enlace carbono-carbono en el etileno. En 1865, Kekulé impulsó otro gran avance al sugerir que las cadenas de carbono se pueden doblar para formar *anillos* de átomos.

Aunque Kekulé y Couper estaban en lo cierto al describir la naturaleza tetravalente del carbono, la química se siguió considerando bidimensional hasta 1874, año en que Jacobus van't Hoff y Joseph Le Bel agregaron una tercera di-

Archibald Scott Couper

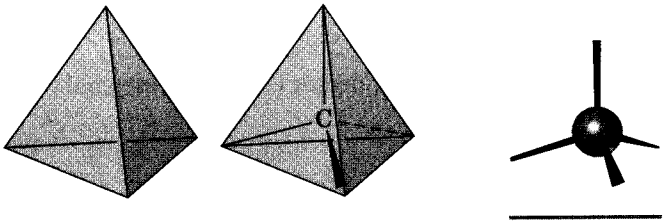
Nació en 1831, en Kirkintilloch, Escocia, y estudió en las universidades de Glasgow, Edinburgo y París. Nunca fue reconocido por sus trabajos y sufrió un colapso nervioso en 1858. Se retiró del quehacer científico y pasó sus últimos 30 años al cuidado de su madre. Murió en 1892.

mensión a los conceptos sobre las moléculas. Propusieron que los cuatro enlaces del carbono no están orientados al azar, sino que tienen direcciones espaciales específicas. Van't Hoff llegó más allá, al sugerir que los cuatro átomos a los que se enlaza el carbono están en los vértices de un tetraedro regular y que el carbono ocupa el centro de ese cuerpo.

En la figura 1.6 se ve una representación de un átomo tetraédrico de carbono. Advierta las convenciones con que se indica la tridimensionalidad: las líneas llenas representan enlaces en el plano de la página; la línea gruesa en forma de cuña denota un enlace que sale de la página hacia el lector y la línea punteada representa un enlace que sale hacia atrás de la página, alejándose del lector. Éstas son las representaciones que usaremos en el texto.

FIGURA 1.6 ▼

Átomo de carbono tetraédrico según Van't Hoff. La línea gruesa en forma de cuña sale del plano de la página; las líneas normales están en el plano y la línea de puntos va hacia atrás de la página.



Un tetraedro

Visualización de la química orgánica

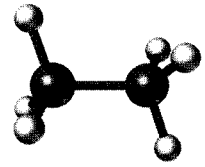
Una destreza básica en la química orgánica es la capacidad de visualizar moléculas orgánicas y biológicas complejas en tres dimensiones. Para ayudarlo a desarrollar esta destreza, hemos elaborado ilustraciones que dan la idea de profundidad.

Jacobus Hendricus van't Hoff

Nació en Rotterdam, Holanda, en 1852, y estudió en Delft, Leyden, Bonn, París y Utrecht. Recibió una minuciosa educación y fue profesor de química, mineralogía y geología en la Universidad de Amsterdam, de 1878 a 1896; después fue profesor en Berlín. Recibió el primer Premio Nobel de Química en 1901 por sus trabajos sobre equilibrio químico y presión osmótica. Murió en 1911.

Problema 1.3 Dibuje una molécula de cloroformo, $CHCl_3$, usando líneas en forma de cuña, normales y punteadas, para indicar su geometría tetraédrica.

Problema 1.4 Convierta el esquema siguiente del etano, C_2H_6, en un esquema convencional donde se usen líneas en cuña, normales y punteadas para representar la geometría tetraédrica alrededor de cada carbono (oscuro = C, claro = H).



1.5 Enlaces covalentes

¿Por qué se unen los átomos, y cómo se pueden describir electrónicamente los enlaces? La pregunta de *por qué* es un tanto fácil de responder: los átomos se enlazan porque el compuesto que resulta es más estable —tiene menos energía— que los átomos separados. De la misma manera en que el agua fluye cuesta abajo, la energía se desprende y *sale* del sistema químico cuando se forma un enlace químico. Por el contrario, cuando se rompe un enlace químico, se absorbe energía que debe *agregarse* al sistema. La pregunta de *cómo* es más difícil; para contestarla, necesitamos saber más acerca de las propiedades de los átomos.

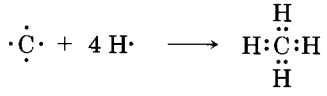
Se sabe que ocho electrones (un *octeto* de electrones) en la capa más externa de un átomo, o **capa de valencia**, imparte una estabilidad especial a los elementos del grupo de los gases nobles, el grupo 8A de la tabla periódica —por ejemplo, el Ne tiene 2 + 8; el Ar, 2 + 8 + 8, y el Kr, 2 + 8 + 8 + 8—. También sabemos que la química de muchos elementos de los grupos de la parte externa de la tabla periódica está determinada por su tendencia a tomar la configuración electrónica del gas noble más cercano. Los metales alcalinos del grupo 1A, por ejemplo, adquieren una configuración de gas noble perdiendo el electrón único de su capa de valencia, para formar un catión, mientras que los halógenos del grupo 7A adoptan una configuración de gas noble ganando un electrón para formar un anión. Los iones resultantes se mantienen unidos en compuestos como $Na^+ Cl^-$ por una atracción electrostática llamada *enlace iónico.*

Joseph Achille Le Bel

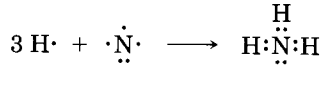
Nació en 1847 en Péchelbronn, Francia, y estudió en la Escuela Politécnica y en la Sorbona, en París. La riqueza de su familia le permitió liberarse de la necesidad de ganarse la vida y estableció un laboratorio privado. Murió en 1930.

¿Cómo logran formar enlaces los elementos de la parte media de la tabla periódica? Veamos el metano, CH_4, que es el componente principal del gas natural. Los enlaces en el metano no son iónicos, porque a nivel de energía sería difícil que el carbono ($1s^2\ 2s^2\ 2p^2$) ganara o perdiera *cuatro* electrones para alcanzar una configuración de gas noble. De hecho, el carbono se enlaza con otros átomos, pero no gana ni pierde electrones, sino que los *comparte*. Este enlace con electrón compartido, propuesto por primera vez por G. N. Lewis en 1916, se llama **enlace covalente**. El conjunto neutro de átomos unidos por enlaces covalentes se denomina **molécula**.

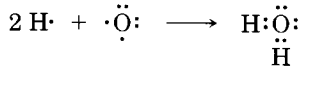
Una forma taquigráfica simple para indicar los enlaces covalentes en una molécula es la **estructura de Lewis**, o **estructura de punto por electrón,** en que los electrones de valencia de un átomo se representan con puntos. Así, el hidrógeno tiene un punto, que representa su electrón 1*s;* el carbono, cuatro puntos ($2s^2\ 2p^2$); el oxígeno, seis puntos ($2s^2\ 2p^4$), y así sucesivamente. Resulta una molécula estable cuando se obtiene una configuración de gas noble en todos los átomos: un octeto para átomos de grupo principal, o dos electrones para el hidrógeno, como en los ejemplos siguientes:



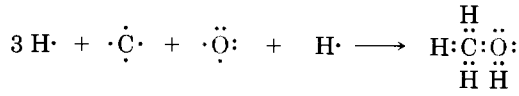
Metano (CH_4)



Amoniaco (NH_3)



Agua (H_2O)

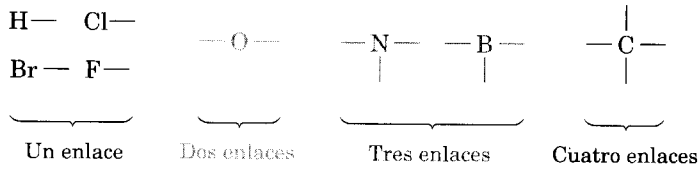


Metanol (CH_3OH)

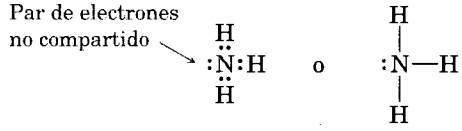
Gilbert Newton Lewis

Nació en 1875, en Weymouth, Massachusetts, y recibió su doctorado en Harvard, en 1899. Después de un corto tiempo como profesor de química en el Instituto Tecnológico de Massachusetts, de 1905 a 1912, pasó el resto de su carrera en la Universidad de California, en Berkeley (1912 a 1946). Además de sus trabajos sobre la teoría de las estructuras, fue el primero en preparar el "agua pesada", D_2O, en que los dos hidrógenos del agua se reemplazan por deuterio, sus isótopos ^2H. Murió en 1946.

La cantidad de enlaces covalentes que forma un átomo depende de cuántos electrones de valencia tenga y cuántos electrones más de valencia necesita para tener una configuración de gas noble. Los átomos con uno, dos o tres electrones de valencia generan uno, dos o tres enlaces, pero los átomos que tienen cuatro o más electrones de valencia forman tantos enlaces como se necesiten para llegar al octeto. Por ejemplo, el boro sólo posee tres electrones de valencia ($2s^2\ 2p^1$) y solamente puede formar tres enlaces covalentes en una molécula neutra, como en el BF_3. El carbono tiene cuatro electrones de valencia ($2s^2\ 2p^2$) y puede llenar su capa de valencia formando cuatro enlaces, como en el CH_4. El nitrógeno posee cinco electrones de valencia ($2s^2\ 2p^3$) y los necesita para formar tres enlaces, como en el NH_3; el oxígeno tiene seis electrones de valencia ($2s^2\ 2p^4$) y forma dos enlaces, como en el H_2O.



Los electrones de valencia que no participan en los enlaces se conocen como **electrones no compartidos**, o par de **electrones sin compartir**. Por ejemplo,



Amoniaco

el átomo de nitrógeno del amoniaco, comparte seis electrones de valencia en tres enlaces covalentes; sus dos electrones de valencia restantes forman un par de electrones sin compartir.

Las estructuras de Lewis son especialmente útiles porque hacen posible contabilizar los electrones y nos recuerdan la cantidad presente de electrones de valencia. Sin embargo, es más sencillo usar las **estructuras de Kekulé, estructuras de línea por enlace** o "**estructuras de rayas**", en que un enlace covalente de dos electrones se representa con una línea trazada entre los átomos. Con frecuencia, no se muestran los pares de electrones sin compartir al trazar estructuras de línea por enlace, aunque es necesario tenerlos en mente. En la tabla 1.2 se ven algunos ejemplos.

TABLA 1.2 Estructuras de Lewis y de Kekulé de algunas moléculas simples

Nombre	Estructura de Lewis	Estructura de Kekulé
Agua (H_2O)	H:Ö:H	H—O—H
Amoniaco (NH_3)	H:N:H	H—N—H
Metano (CH_4)	H:C:H	H—C—H
Metanol (CH_3OH)	H:C:Ö:H	H—C—O—H

Problema de práctica 1.1 ¿Con cuántos átomos de hidrógeno se enlaza el fósforo para formar la fosfina, $PH_?$?

Estrategia El fósforo está en el grupo 5A de la tabla periódica y tiene cinco electrones de valencia; así pues, necesita compartir tres electrones más para tener el octeto.

Solución El fósforo se enlaza con tres átomos de hidrógeno para formar PH_3.

Problema 1.5 ¿Cuáles son las fórmulas probables de las sustancias siguientes?
(a) $GeCl_?$ (b) $AlH_?$ (c) $CH_?Cl_2$ (d) $SiF_?$ (e) $CH_3NH_?$

Problema 1.6 Escriba las estructuras de Lewis y de línea por enlace de las siguientes sustancias, mostrando todos los pares de electrones sin compartir:
(a) $CHCl_3$, cloroformo (b) H_2S, sulfuro de hidrógeno
(c) CH_3NH_2, metilamina (d) NaH, hidruro de sodio
(e) CH_3Li, metil litio

Problema 1.7 ¿Por qué una molécula orgánica no puede tener la fórmula C_2H_7?

1.6 Teorías del enlace de valencia y del orbital molecular

¿Cómo se reparten los electrones? Se han desarrollado dos modelos para describir la formación del enlace covalente: la *teoría del enlace de valencia* y la *teoría del orbital molecular*. Cada modelo tiene sus puntos fuertes y débiles, y los químicos los usan en forma indistinta, según las circunstancias. La teoría del enlace de valencia es la más fácil de visualizar, por lo que la mayor parte de las descripciones que usaremos en este libro se derivan de ese método. Echaremos una rápida mirada a ambas y después examinaremos con más detalle la teoría del orbital molecular en la sección 1.9.

Teoría del enlace de valencia

De acuerdo con la **teoría del enlace de valencia**, se forma un enlace covalente cuando se acercan mucho dos átomos, de tal manera que un orbital ocupado por un electrón en un átomo *se traslapa* con un orbital ocupado por un electrón en el otro. Entonces, los electrones quedan apareados en los orbitales que se traslapan y son atraídos por los núcleos de ambos átomos, con lo que éstos quedan enlazados. Por ejemplo, en la molécula de H_2, el enlace H–H es el resultado de traslapar dos orbitales 1*s* del hidrógeno, ocupados cada uno por un electrón:



Ideas clave ▶ Las ideas clave de la teoría del enlace de valencia son las siguientes:

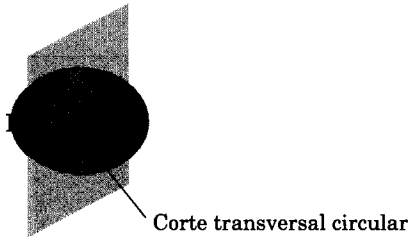
- Los enlaces covalentes se forman por traslape de dos orbitales atómicos, cada uno de los cuales contiene un electrón. Los espines de los dos electrones son opuestos.
- Cada átomo enlazado retiene sus orbitales atómicos, pero el par de electrones en los orbitales atómicos es compartido por ambos átomos.
- Mientras mayor es el traslape de orbitales, el enlace es más fuerte.

El enlace de la molécula de H_2 tiene la forma ovalada que obtendríamos oprimiendo dos esferas entre sí. Si pasara un plano por la mitad del enlace, la intersección del plano y los orbitales traslapados sería un círculo. En otras pala-

bras, el enlace H–H tiene *simetría cilíndrica* (Fig. 1.7). Estos enlaces, que se forman por el traslape de frente de dos orbitales atómicos a lo largo de una línea que une a los núcleos, se llaman **enlaces sigma (σ)**. Aunque los enlaces σ son los más comunes, veremos un poco más adelante que también los hay de otro tipo.

FIGURA 1.7 ▼

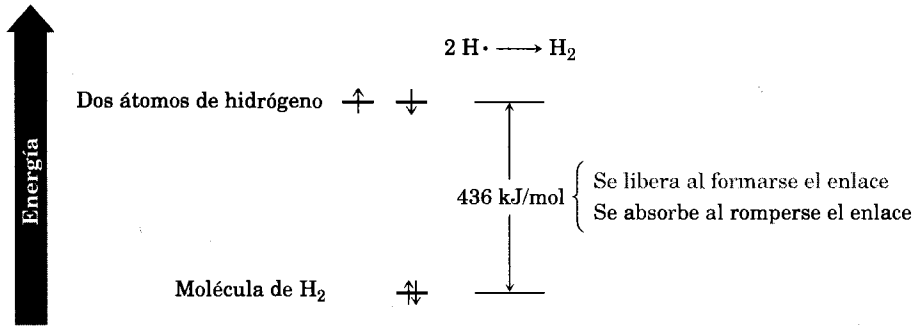
Simetría cilíndrica del enlace H–H. La intersección de un plano que corta al orbital es un círculo.



Durante la reacción $2H\cdot \rightarrow H_2$, se liberan 436 kJ de energía/mol (104 kcal/mol). Como la molécula de H_2 producida tiene 436 kJ menos de energía por mol que los $2H\cdot$ iniciales, se dice que el producto es más estable que los reactivos y que el nuevo enlace H–H tiene una **fuerza**, **resistencia** o **energía de enlace** de 436 kJ/mol. En otras palabras, habría que *añadir* 436 kJ de energía por mol en el enlace H–H para romper la molécula de H_2 y obtener dos átomos de H (Fig. 1.8). [Por comodidad, los valores de energía se expresan tanto en kilocalorías (kcal) como en kilojoules (kJ): 1 kJ = 0.239 kcal; 1 kcal = 4.184 kJ.]

FIGURA 1.8 ▼

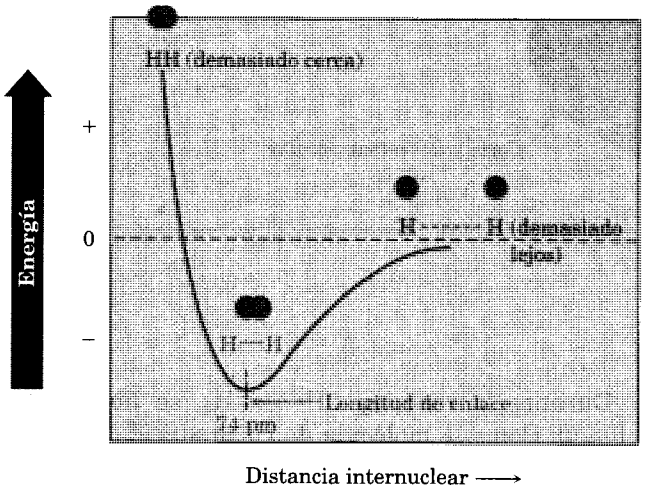
Niveles de energía de los átomos de H en la molécula de H_2. Como la molécula de H_2 tiene menos energía que los dos átomos de H —436 kJ/mol (104 kcal/mol)—, se liberan 436 kJ de energía por mol cuando se establece el enlace H–H. Al revés, la molécula de H_2 necesita 436 kJ/mol más para romper el enlace H–H.



¿A qué distancia están los dos núcleos en la molécula de H_2? Si se encuentran demasiado cerca, se repelen porque ambos tienen carga positiva, pero si están muy lejos no pueden compartir los electrones del enlace. Por lo tanto, hay una distancia óptima entre los núcleos que origina la estabilidad máxima (Fig. 1.9). Dicha distancia se llama **longitud de enlace** y es 74 pm en la molécula de H_2. Todo enlace covalente tiene, a la vez, una energía característica de enlace y una longitud de enlace.

FIGURA 1.9 ▼

Gráfica de energía en función de la distancia internuclear para dos átomos de hidrógeno. La distancia entre los núcleos, en el punto de energía mínima, se llama longitud de enlace.



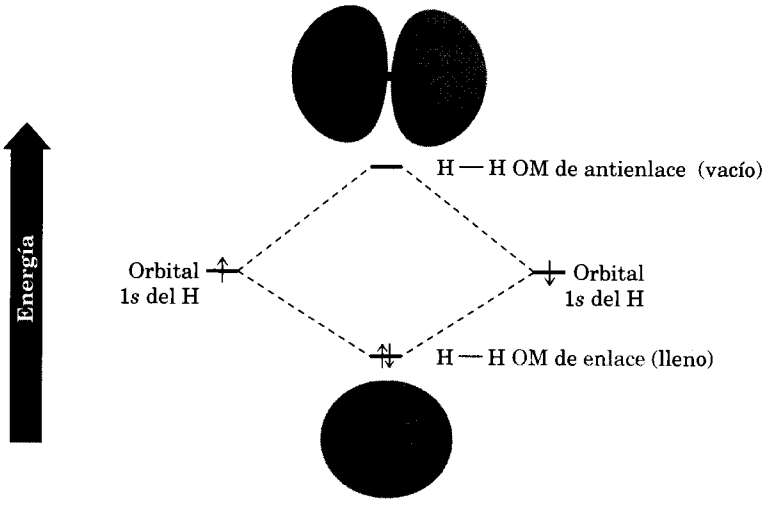
Teoría del orbital molecular

En la **teoría del orbital molecular (OM)** la formación del enlace covalente se debe a una combinación matemática de orbitales atómicos (funciones de onda) que forman *orbitales moleculares*, llamados así porque pertenecen a toda la molécula y no a un átomo individual. Así como un orbital *atómico* describe la región del espacio que rodea a un *átomo* donde es probable que se encuentre un electrón, un orbital *molecular* describe una región del espacio en una *molécula* donde es más factible que se hallen los electrones.

Al igual que un orbital atómico, un orbital molecular tiene un tamaño, forma y energía específicos. Por ejemplo, en la molécula de H_2 se combinan dos orbitales atómicos 1*s* ocupados cada uno por un electrón. Hay dos formas en que puede suceder la combinación de orbitales: aditiva y sustractiva. La combinación aditiva produce la formación de un orbital molecular que tiene, aproximadamente, forma ovalada, mientras que la combinación sustractiva conduce a la formación de un orbital molecular que genera un nodo entre los núcleos (Fig. 1.10). Observe que la combinación aditiva es un orbital *molecular* único y con forma

FIGURA 1.10 ▼

Orbitales moleculares del H_2, generados por computadora. La combinación de dos orbitales atómicos 1*s* del hidrógeno produce dos orbitales moleculares del H_2. El orbital molecular de menor energía es de enlace y está lleno; en cambio, el orbital molecular de mayor energía es de antienlace y está vacío.



ovalada; no es la misma que la de dos orbitales traslapados atómicos 1*s* de la descripción del enlace de valencia.

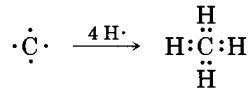
La combinación aditiva tiene menos energía que los dos orbitales atómicos 1*s* del hidrógeno y se llama **orbital molecular de enlace**. Los electrones en este orbital molecular pasan la mayor parte del tiempo en la región intermedia entre los dos núcleos, enlazando así a los átomos. La combinación sustractiva tiene más energía que los dos orbitales 1*s* del hidrógeno y se denomina **orbital molecular de antienlace o antienlazante**. Ninguno de los electrones que contiene puede ocupar la región central entre los núcleos, donde hay un nodo que no contribuye al enlazamiento. Como consecuencia, los dos núcleos se repelen.

Ideas clave ▶ Las ideas clave de la teoría del orbital molecular son las siguientes:

- Los orbitales moleculares son a las moléculas lo que los orbitales atómicos a los átomos. Los orbitales moleculares describen las regiones del espacio *en una molécula* en que es más probable encontrar a los electrones, y tienen forma, tamaño y nivel de energía específicos.
- Los orbitales moleculares se forman combinando orbitales atómicos. La cantidad de orbitales moleculares que se presenta es igual a la cantidad de orbitales atómicos que se combina.
- Los orbitales moleculares que tienen menos energía que los orbitales atómicos iniciales son de enlace; los orbitales moleculares con más energía que los orbitales atómicos iniciales son antienlazantes y los orbitales moleculares con la misma energía que dichos orbitales son de *no enlace*.

1.7 Hibridación: orbitales sp^3 y estructura del metano

El enlace en la molécula de hidrógeno es bastante directo, pero el caso se complica en las moléculas orgánicas con átomos de carbono tetravalentes. Comenzaremos con un caso sencillo: el metano, CH_4. El carbono tiene cuatro electrones en su capa de valencia y puede formar cuatro enlaces con los hidrógenos. En estructuras de Lewis:

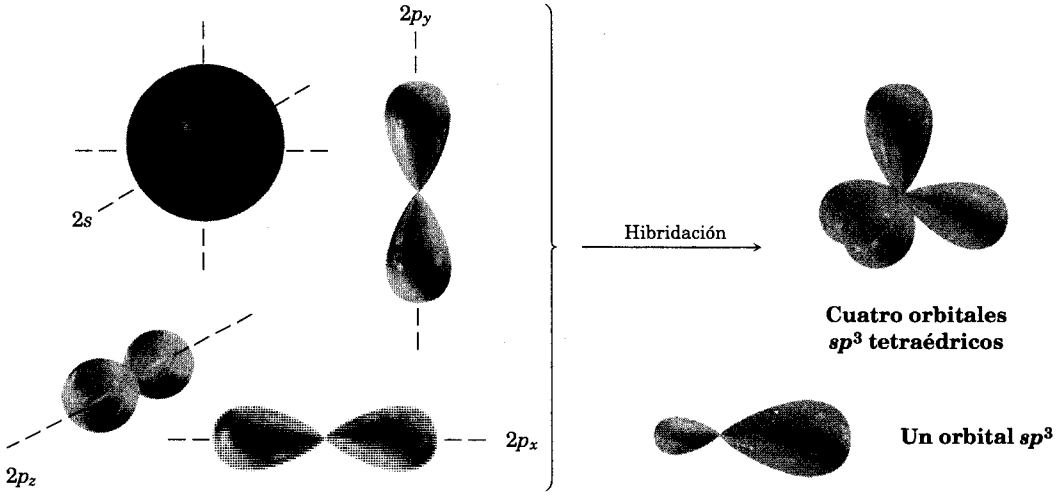


Como el carbono posee dos clases de orbitales, 2*s* y 2*p*, que pueden dar lugar a enlaces, cabe esperar que el metano tenga dos clases de enlaces C–H. Sin embargo, los cuatro enlaces del metano son idénticos y se orientan en el espacio hacia los vértices de un tetraedro regular (Fig. 1.6). ¿Cómo se puede explicar esto?

Linus Pauling propuso una respuesta en 1931 al demostrar matemáticamente cómo se pueden combinar, o *hibridar*, un orbital *s* y tres orbitales *p* de un átomo, para formar cuatro orbitales atómicos equivalentes con orientación de tetraedro. En la figura 1.11 se muestran estos orbitales orientados en sentido tetraédrico, los cuales se llaman **híbridos sp^3**. (El índice 3 indica que se combinan tres orbitales atómicos *p* para dar lugar al híbrido, no que lo ocupen tres electrones.)

FIGURA 1.11 ▼

Se forman cuatro orbitales híbridos sp^3 (rayados) orientados hacia las esquinas de un tetraedro regular por la combinación de un orbital atómico *s* (oscuro) y tres orbitales atómicos *p* (gris). Los híbridos sp^3 son asimétricos respecto al núcleo, lo que les comunica direccionalidad y les permite formar enlaces fuertes cuando se traslapan con un orbital de otro átomo.



Linus Carl Pauling

Nació en Portland, Oregon, en 1901; recibió su licenciatura en la Universidad Estatal de Oregon y su doctorado en el Instituto Tecnológico de California, en 1925, donde permaneció como profesor de química, de 1925 a 1967. Fue un gigante de la ciencia. Hizo descubrimientos fundamentales en campos que abarcaron desde el enlace químico hasta la biología molecular y la medicina. Pacifista de toda la vida, fue el único ganador de dos Premios Nobel en campos diferentes: uno de Química, en 1954, y uno de la Paz, en 1963. Murió en 1994.

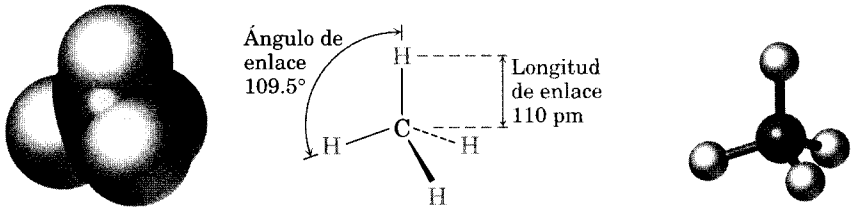
El concepto de hibridación explica *cómo* el átomo de carbono forma cuatro enlaces tetraédricos equivalentes, pero no aclara *por qué* lo hace. Al ver un orbital híbrido sp^3 desde un lado se percibe la respuesta. Cuando un orbital *s* se hibrida con tres orbitales *p*, los orbitales híbridos sp^3 resultantes no son simétricos respecto al núcleo. Uno de los dos lóbulos es mucho mayor que el otro, por lo que puede traslaparse mejor con un orbital de otro átomo cuando ocurre un enlace. Como resultado, los orbitales híbridos sp^3 forman enlaces más fuertes que los orbitales *s* o *p* no hibridados.

La asimetría de los orbitales sp^3 se debe a una propiedad de los orbitales que no hemos considerado. Cuando se resuelve la ecuación de onda para un orbital *p*, los dos lóbulos tienen signos algebraicos distintos, + y −. Así, cuando un orbital *p* se hibrida con un orbital *s*, el lóbulo *p* positivo *se suma* al orbital *s*, pero el lóbulo *p* negativo *se resta* del orbital *s*. El orbital híbrido resultante es asimétrico respecto al núcleo y está muy orientado en una dirección (Fig. 1.11).

Cuando los cuatro orbitales idénticos de un átomo de carbono hibridado sp^3 se traslapan con los orbitales 1*s* de cuatro átomos de hidrógeno, se forman cuatro enlaces C–H idénticos y se obtiene metano. Cada enlace C–H del metano tiene una energía de 438 kj/mol (105 kcal/mol) y una longitud de 110 pm. Como los cuatro enlaces poseen una geometría específica, también podemos definir una propiedad que se llama **ángulo de enlace**. El ángulo formado entre cada H–C–H mide 109.5°, el llamado *ángulo tetraédrico*. Por consiguiente, el metano tiene la estructura que se ve en la figura 1.12.

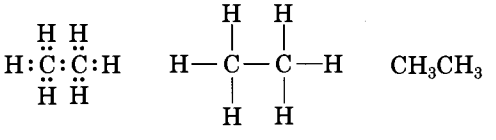
FIGURA 1.12 ▼

Estructura del metano. Los dibujos se elaboraron con computadora.



1.8 Estructura del etano

El mismo tipo de hibridación que explica la estructura del metano aclara el enlace de los átomos de carbono para formar cadenas y anillos, lo cual hace posible la existencia de millones de sustancias orgánicas. El etano, C_2H_6, es la molécula más sencilla que presenta un enlace carbono–carbono:

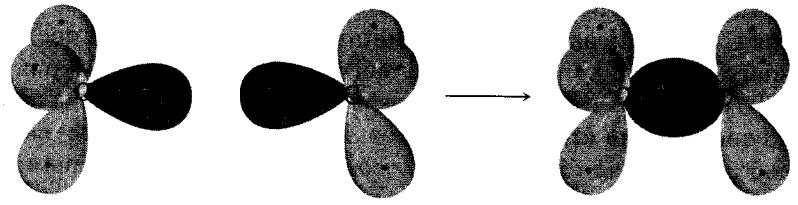


Algunas representaciones del etano

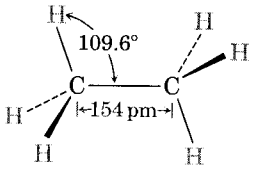
Podemos representar la molécula del etano imaginando que los dos átomos de carbono se enlazan mediante el traslape *s* de un orbital híbrido sp^3 de cada uno. Los tres orbitales híbridos sp^3 en cada carbono se traslapan con orbitales 1*s* del hidrógeno para formar los seis enlaces C–H que se ven en la figura 1.13. Los enlaces C–H del etano se parecen a los del metano, aunque son un poco más débiles: de 420 kJ/mol (100 kcal/mol), comparados con los 438 kJ/mol del metano. El enlace C–C tiene 154 pm de longitud y su energía es de 376 kJ/mol (90 kcal/mol). Todos los ángulos de enlace del etano se encuentran cerca del valor tetraédrico de 109.5°.

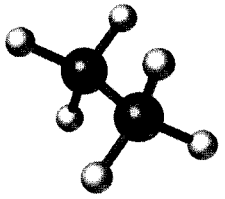
FIGURA 1.13 ▼

Estructura del etano. El enlace carbono-carbono se forma por un traslape σ de dos orbitales híbridos sp^3. (Por claridad, no se muestran los lóbulos más pequeños de los orbitales híbridos sp^3.)



Carbono sp^3 **Carbono sp^3** **Enlace σ sp^3–sp^3**





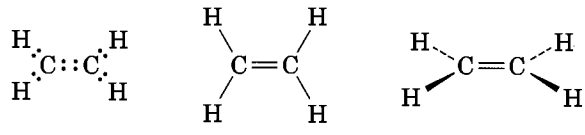
Problema 1.8 Trace una estructura de rayas[1] del propano, $CH_3CH_2CH_3$. Pronostique el valor de cada ángulo de enlace e indique la forma general de la molécula.

1.9 Hibridación: orbitales sp^2 y estructura del etileno

Aunque la hibridación sp^3 es el estado electrónico más común del carbono, no es la única posibilidad. Veamos, por ejemplo, el etileno, C_2H_4. Hace más de 100 años ya se sabía que los carbonos del etileno pueden ser tetravalentes sólo si dos áto-

[1] En adelante, al hablar de estructuras en lugar de *línea por enlace* diremos "*línea*" o "*raya*". (N. del T.)

mos de carbono comparten *cuatro* electrones y se unen con un *doble* enlace. Además, la molécula del etileno es plana y sus ángulos de enlace miden alrededor de 120 grados.



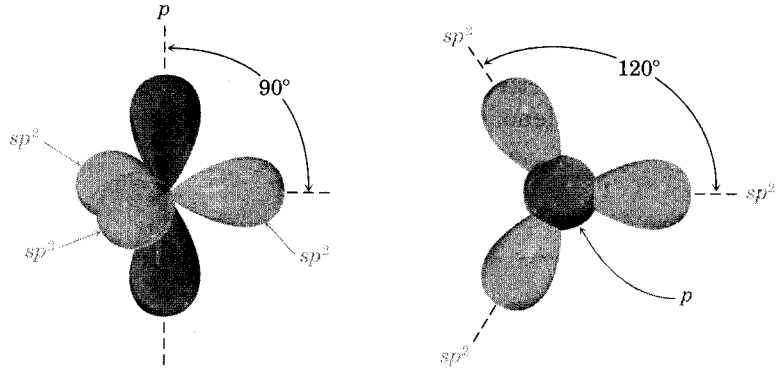
Vista superior Vista lateral

Etileno

Cuando describimos los orbitales híbridos sp^3 en la sección 1.7, dijimos que los cuatro orbitales atómicos de la capa de valencia del carbono se combinan para formar cuatro híbridos equivalentes sp^3. En lugar de ello imaginemos que el orbital 2*s* se combina sólo con *dos* de los tres orbitales 2*p*. El resultado es tres **orbitales híbridos sp^2** y un orbital 2*p* no cambia. Los tres orbitales sp^2 están en un plano y forman ángulos de 120° entre sí; y el orbital *p* restante queda perpendicular al plano sp^2 (Fig. 1.14).

FIGURA 1.14 ▼

Un carbono con hibridación sp^2. Hay tres orbitales híbridos sp^2 (oscuros) que están en un plano, formando ángulos de 120°, y un orbital no hibridado *p* (gris) que es perpendicular al plano de los sp^2.



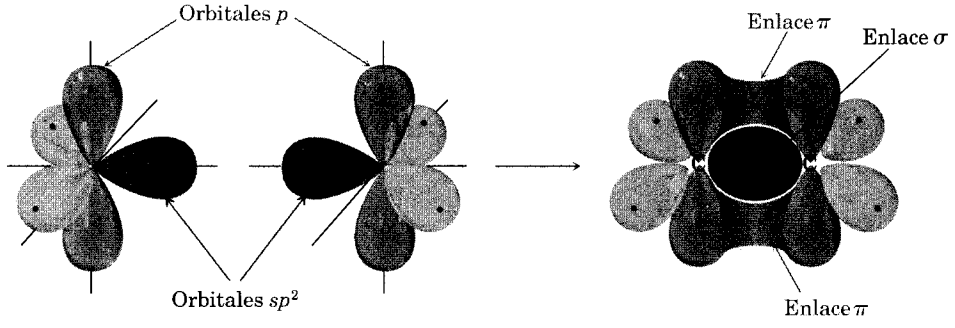
Vista lateral **Vista superior**

Cuando se acercan dos carbonos con hibridación sp^2, forman un enlace σ por traslape sp^2–sp^2, de acuerdo con la teoría del enlace de valencia. Al mismo tiempo, los orbitales *p* no hibridados se aproximan con la geometría correcta para traslaparse *lateralmente*, y dan lugar a un **enlace pi (π)**. Note que el enlace π tiene regiones de densidad electrónica a cada lado de una recta trazada entre los núcleos, pero no posee densidad electrónica entre los núcleos. El resultado de la combinación de un enlace σ sp^2–sp^2 y un enlace π 2*p*–2*p* es compartir cuatro electrones y la formación de un doble enlace carbono–carbono (Fig. 1.15).

Para completar la estructura del etileno, cuatro átomos de hidrógeno forman enlaces σ con los cuatro orbitales restantes sp^2. El etileno tiene una estructura plana, con ángulos de enlace H–C–H y H–C=C de unos 120° (los ángulos de los enlaces H–C–H son 116.6°; los del enlace H–C=C, 121.7°). Cada enlace C–H mide 107.6 pm de longitud y posee una energía de 444 kJ/mol (106 kcal/mol).

FIGURA 1.15 ▼

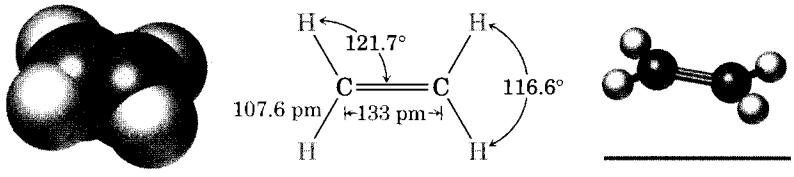
Traslape de orbitales de dos carbonos con hibridación sp^2 para formar un doble enlace carbono–carbono. Una parte del doble enlace es el resultado del traslape σ (de frente) de orbitales sp^2 (oscuros) y la otra parte proviene de traslapes π (laterales) de orbitales no hibridados p (gris claro). El enlace π tiene regiones de densidad electrónica a cada lado de una línea trazada entre los núcleos.



Como cabría esperar, el doble enlace carbono–carbono del etileno es, a la vez, más corto y fuerte que el enlace sencillo del etano, porque es el resultado de compartir cuatro electrones y no dos. El etileno tiene una longitud de enlace C=C de 133 pm y una energía de 611 kJ/mol (146 kcal/mol); en cambio, el etano posee una longitud de enlace C–C de 154 pm y una energía de 376 kJ/mol. Sin embargo, observe que el doble enlace carbono–carbono tiene bastante menos que el doble de energía que un enlace sencillo, porque el traslape de la parte π del doble enlace no es tan efectivo como el traslape de la parte σ. En la figura 1.16 se ve la estructura del etileno.

FIGURA 1.16 ▼

Estructura del etileno.



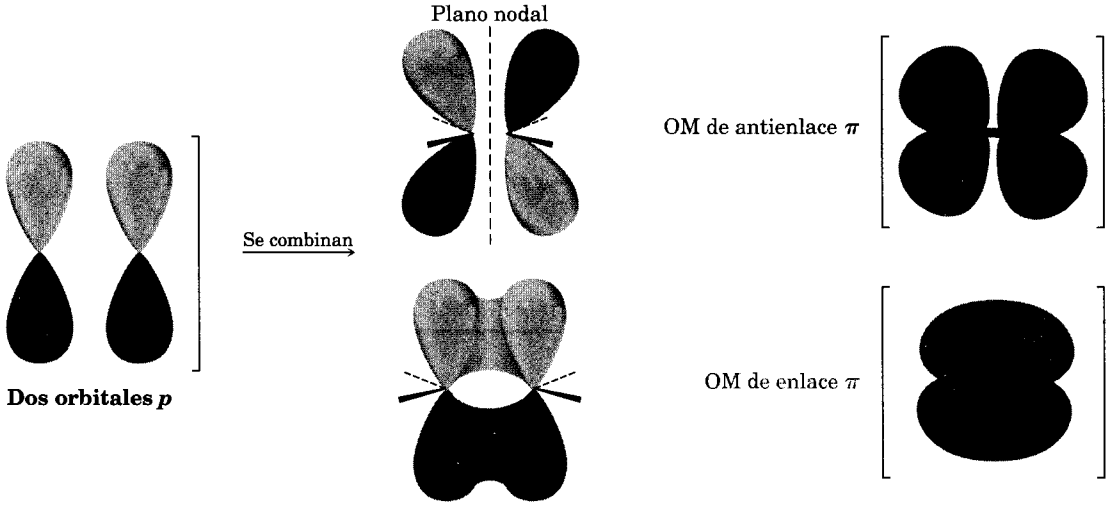
En la sección 1.6 dijimos que se usan dos modelos para describir los enlaces covalentes: la teoría del enlace de valencia y la del orbital molecular. Ahora que hemos visto la descripción del doble enlace del etileno, pasaremos a la descripción por medio del orbital molecular.

Así como los orbitales σ de enlace y antienlace son el resultado de combinar dos orbitales atómicos s en el H_2 (Sec. 1.6), los orbitales moleculares π, de enlace y antienlace resultan de la combinación de dos orbitales atómicos p en el etileno. Como se ve en la figura 1.17, el orbital molecular de enlace π no tiene nodo entre los núcleos y proviene de la combinación de lóbulos de orbital p con el mismo signo algebraico. El orbital molecular π de antienlace posee un nodo entre los

núcleos y resulta de la combinación de lóbulos con signos algebraicos opuestos. Sólo se ocupa el orbital molecular de enlace; el antienlazante, de mayor energía, está vacío.

FIGURA 1.17 ▼

Descripción de los orbitales moleculares del enlace π entre carbonos, C=C. El orbital molecular de enlace π resulta de una combinación aditiva de orbitales atómicos y está lleno. El orbital molecular de antienlace π es el resultado de una combinación sustractiva de orbitales moleculares y se halla vacío. Las representaciones de la derecha se elaboraron mediante computadora, para mayor exactitud.



Regresaremos a esta descripción de orbital molecular de enlace π en capítulos posteriores, en especial cuando estudiemos compuestos con más de un doble enlace.

Problema de práctica 1.2 El formaldehído, CH_2O, contiene un doble enlace carbono–*oxígeno*. Trace estructuras de Lewis y de rayas para el formaldehído e indique la hibridación del átomo de carbono.

Estrategia Sabemos que el hidrógeno forma un enlace covalente; cuatro el carbono, y dos el oxígeno. Por intuición se debe encontrar cómo encajan los átomos.

Solución Sólo hay una manera en que se pueden combinar dos hidrógenos, un carbono y un oxígeno:



Estructura de Lewis **Estructura de rayas**

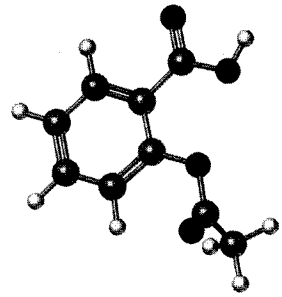
Al igual que los átomos de carbono del etileno, el átomo de carbono con doble enlace del formaldehído tiene hibridación sp^2.

Problema 1.9 Trace todos los enlaces del propeno, $CH_3CH{=}CH_2$. Indique la hibridación de cada carbono y pronostique el valor de cada ángulo de enlace.

Problema 1.10 Resuelva el problema 1.9 para el 1,3-butadieno, $H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$.

Problema 1.11 Trace una estructura de Lewis y una estructura de rayas para el acetaldehído, CH_3CHO.

Problema 1.12 A continuación se ve un esquema de la aspirina (ácido acetilsalicílico), generado por computadora. Identifique la hibridación de cada átomo de carbono y diga cuáles átomos tienen pares de electrones sin compartir (gris claro = C, negro = O, blanco = H).



1.10 Hibridación: orbitales *sp* y estructura del acetileno

Además de formar enlaces sencillos y dobles al compartir dos y cuatro electrones, respectivamente, el carbono también puede formar un *triple* enlace, compartiendo seis electrones. Para explicar el triple enlace en moléculas como la del acetileno, C_2H_2, se necesita una tercera clase de orbital híbrido, un **híbrido *sp***.

H:C:::C:H H—C≡C—H

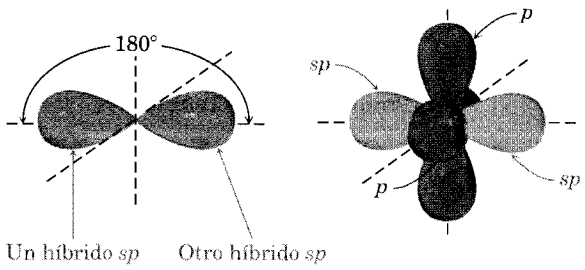
Acetileno

Imagine que en lugar de combinarse con dos o tres orbitales *p*, un orbital 2*s* del carbono se hibrida sólo con un orbital *p*. El resultado son dos orbitales híbridos *sp*, y quedan sin cambiar dos orbitales *p*. Los dos orbitales *sp* son lineales —es decir, están a 180° uno de otro en el eje *x*—, mientras que los dos orbitales *p* restantes son perpendiculares; están en el eje *y* y el eje *z* (Fig. 1.18).

Cuando dos átomos de carbono hibridados *sp* se acercan, los orbitales híbridos *sp* de cada carbono se traslapan de frente para formar un enlace σ *sp*–*sp* fuerte. Además, los orbitales p_z de cada carbono forman un enlace π, p_z–p_z, por traslape lateral, y los orbitales p_y se traslapan de manera parecida para formar un enlace π, p_y–p_y. El efecto neto es compartir seis electrones y la formación de

FIGURA 1.18 ▼

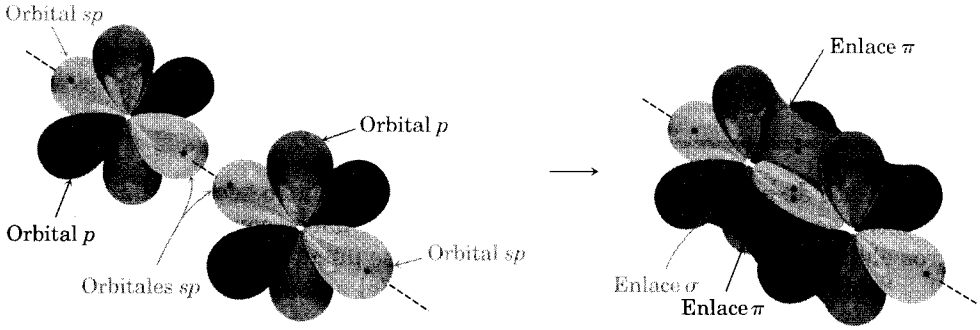
Átomo de carbono con hibridación *sp*. Los dos orbitales híbridos *sp* (gris oscuro) se orientan a 180° entre sí y son perpendiculares a los dos orbitales *p* restantes (gris claro).



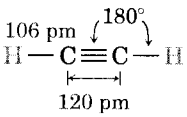
un triple enlace carbono–carbono. Cada uno de los orbitales *sp* híbridos restantes forman un enlace σ con el hidrógeno, para completar la molécula del acetileno (Fig. 1.19).

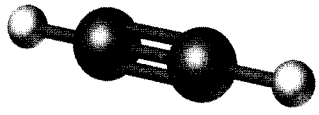
FIGURA 1.19 ▼

Estructura del acetileno. Se unen dos átomos de carbono con hibridación *sp* por medio de un enlace σ *sp*–*sp* y dos enlaces π *p*–*p*.



Triple enlace carbono–carbono





Como lo sugiere la hibridación *sp*, la del acetileno es una molécula lineal con ángulos de enlace H–C≡C de 180°. Los enlaces C–H tienen 106 pm de longitud y energía de 552 kJ/mol (132 kcal/mol). La longitud del enlace C–C es 120 pm y su energía aproximada es 835 kJ/mol (200 kcal/mol); por consiguiente, el triple enlace del acetileno es el enlace carbono–carbono más corto y fuerte de todos. En la tabla 1.3 se ve una comparación de las hibridaciones *sp*, sp^2 y sp^3.

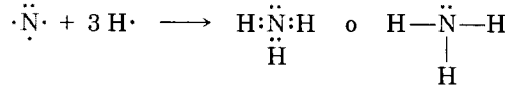
TABLA 1.3 Comparación de los enlaces C–C y C–H en el metano, etano, etileno y acetileno

Molécula	Enlace	Energía de enlace (kJ/mol)	Energía de enlace (kcal/mol)	Longitud de enlace (pm)
Metano, CH_4	C_{sp^3}—H_{1s}	438	105	110
Etano, CH_3CH_3	C_{sp^3}—C_{sp^3}	376	90	154
	C_{sp^3}—H_{1s}	420	100	110
Etileno, $H_2C{=}CH_2$	$C_{sp^2}{=}C_{sp^2}$	611	146	133
	C_{sp^2}—H_{1s}	444	106	107.6
Acetileno, $HC{\equiv}CH$	$C_{sp}{\equiv}C_{sp}$	835	200	120
	C_{sp}—H_{1s}	552	132	106

Problema 1.13 Trace una estructura de rayas para el propino, $CH_3C{\equiv}CH$. Indique la hibridación de cada carbono y pronostique un valor para cada ángulo de enlace.

1.11 Hibridación de otros átomos: nitrógeno y oxígeno

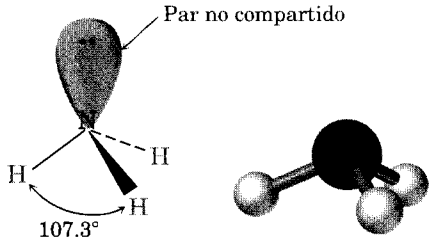
El concepto de hibridación que describimos en las cuatro secciones anteriores no se restringe a los compuestos de carbono. Los enlaces covalentes formados por otros elementos de la tabla periódica también se pueden describir mediante orbitales híbridos. Veamos el átomo de nitrógeno del amoniaco, NH_3. En la capa externa de un átomo de nitrógeno hay cinco electrones, por lo que forma tres enlaces covalentes para completar su octeto de electrones de valencia.



El ángulo H–N–H del enlace en el amoniaco, medido experimentalmente, es 107.3°, cercano al valor tetraédrico de 109.5° que se encuentra en el metano. Como consecuencia, supondremos que el nitrógeno se hibrida formando cuatro orbitales sp^3, exactamente como ocurre con el carbono. Uno de los cuatro orbitales sp^3 se ocupa con dos electrones antienlazantes y los otros tres orbitales híbridos tienen un electrón cada uno. El traslape σ de estos orbitales híbridos sp^3 a medio llenar del nitrógeno, con orbitales $1s$ del hidrógeno, completa la molécula del amoniaco (Fig. 1.20). La longitud del enlace N–H es 100.8 pm y su energía es 449 kJ/mol (107 kcal/mol). Observe que el único par no compartido de electrones en el cuarto orbital híbrido sp^3 ocupa un espacio igual o mayor que el del enlace N–H; el cual es muy importante en la química del amoniaco.

FIGURA 1.20 ▼

Hibridación del nitrógeno en el amoniaco. El átomo de nitrógeno tiene hibridación sp^3, lo que genera ángulos de enlace H–N–H de 107.3 grados.

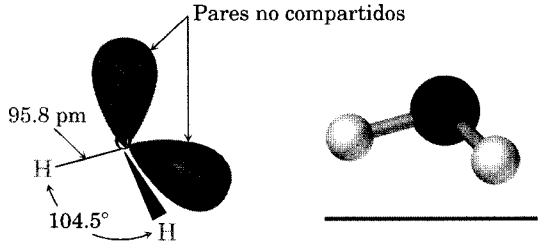


Amoniaco

Igual que el átomo de carbono en el metano, y el de nitrógeno en el amoniaco, el átomo de oxígeno en el agua también tiene hibridación sp^3. Sin embargo, ya que un átomo de oxígeno tiene seis electrones en capa de valencia, sólo forma dos enlaces covalentes y tiene dos pares sin compartir (Fig. 1.21). El ángulo del enlace H–O–H en el agua es 104.5°, algo menor que el ángulo tetraédrico esperado para la hibridación sp^3. Este ángulo menor de enlace quizá se debe a la interacción repulsiva entre los dos pares no compartidos, que los aparta y, con ello, comprime el ángulo H–O–H. La longitud del enlace H–O es 95.8 pm y su energía de enlace es 498 kJ/mol (119 kcal/mol).

FIGURA 1.21 ▼

Estructura del agua. El átomo de oxígeno tiene hibridación sp^3 y tiene dos pares de electrones sin compartir. El ángulo del enlace H–O–H es 104.5 grados.



Problema 1.14 Trace estructuras de Lewis y de rayas para la formaldimina, CH_2NH. ¿Cuántos electrones se comparten en el enlace carbono–nitrógeno? ¿Cuál es la hibridación del átomo de nitrógeno?

Problema 1.15 ¿Cuál es la geometría que cabe esperar en cada uno de los átomos siguientes?

(a) El átomo de oxígeno del metanol, $H_3C-\ddot{O}-H$

(b) El átomo de nitrógeno de la trimetilamina, $H_3C-\ddot{N}(CH_3)-CH_3$

(c) El átomo de fósforo en $:PH_3$

QUÍMICA EN ACCIÓN

Toxicidad y riesgo químico

Estos días se oye y se lee mucho acerca de los peligros de los "químicos",[2] acerca de residuos de plaguicidas, desechos tóxicos, medicinas inseguras, etc. ¿En qué debe creer una persona?

La vida no carece de riesgos; cada día corremos muchos. A veces nos gusta andar en bicicleta y no en automóvil, aunque hay una probabilidad 10 veces mayor, por milla recorrida, de morir en un accidente de bicicleta que en uno de automóvil. Hay quienes optan por fumar, aun cuando aumente en 50% su probabilidad de enfermar de cáncer. Elaborar juicios que afectan nuestra salud es algo que sucede cada día, sin pensarlo.

Pero, ¿qué hay de los riesgos originados por sustancias químicas? El riesgo se evalúa exponiendo animales de prueba (por lo general ratas) a una sustancia y luego se determina si sufrió daños. Para limitar los gastos y el tiempo necesarios, las cantidades que se les administran son cientos o miles de veces mayores que las que alguien puede encontrar, normalmente. Una vez que se cuenta con los datos provenientes de los experimentos con animales, hay que interpretarlos. Para esto se necesitan muchas hipótesis. Si una sustancia es dañina para los animales, ¿lo será también para los seres humanos? A nivel de nuestra especie, ¿qué equivaldría a una gran dosis para un animal pequeño? Como dijo Paracelso, médico suizo del siglo XVI: "La dosis hace al veneno". Todas las sustancias, incluyendo el agua y la sal de mesa, son tóxicas en cierto grado para algunos organismos; la diferencia entre provecho y daño es cuestión de grado.

El método estándar para evaluar la toxicidad química aguda —diferente de la toxicidad a largo plazo— es determinar un *valor* LD_{50}; esto es, la cantidad de sustancia por kilogramo de peso corporal letal para 50% de los animales de la prueba. En la tabla 1.4 se ven los valores LD_{50} de algunas sustancias. Cuanto menor es el valor, más tóxica es la sustancia.

TABLA 1.4 Algunos valores LD_{50}

Sustancia	LD_{50} (g/kg)	Sustancia	LD_{50} (g/kg)
Aflatoxina B_1	4×10^{-4}	Formaldehído	2.4
Aspirina	1.7	Cianuro de sodio	1.5×10^{-2}
Cloroformo	3.2	Ciclamato de sodio	17
Alcohol etílico	10.6		

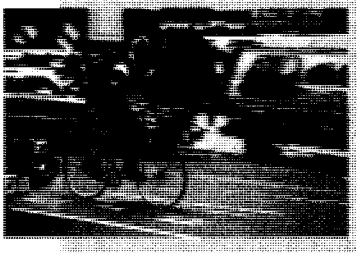
La familiaridad o contacto influye considerablemente en la manera de responder al riesgo. La presencia de cloroformo en los suministros municipales de

[2] Está muy difundida la palabra "químico" para indicar una sustancia química. Ojalá que el lector nunca se adhiera a esta costumbre, y se acostumbre a decir "sustancia", "reactivo", "material químico" o algo por el estilo. De lo contrario, habrá que definir cómo se llaman los profesionistas de la química. (N. del T.)

(continúa) ▶

agua, a un nivel apenas detectable de 0.000 000 01%, ha causado un escándalo en muchas ciudades estadounidenses y, sin embargo, su toxicidad aguda es menor que la de la aspirina. Muchos alimentos contienen ingredientes naturales mucho más tóxicos que los aditivos sintéticos o los residuos de plaguicidas, pero no se tienen en cuenta porque los alimentos forman parte de la vida diaria. Por ejemplo, la crema de cacahuate puede contener cantidades diminutas de aflatoxina, una amenaza cancerígena mucho más grande que el ciclamato de sodio, edulcorante artificial prohibido en Estados Unidos debido a su "riesgo".

Toda decisión entraña compromisos. El riesgo que puede correr una persona en un millón al ingerir un alimento contaminado por un plaguicida, ¿puede poner en tela de juicio el uso de éste para aumentar la disponibilidad de alimento? Las reacciones secundarias —potencialmente peligrosas en unos pocos usuarios—, ¿pueden impedir que un público mayoritario se beneficie de los efectos benéficos de una nueva medicina? No siempre son obvias las respuestas, pero los legisladores y los ciudadanos bien informados tienen la responsabilidad de responder de manera objetiva y no emocional.



Todos corremos riesgos cada día, algunos mucho mayores que otros.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

ángulo de enlace, 17
capa (de electrones), 5
capa de valencia, 9
configuración electrónica de estado fundamental, 6
energía de enlace, 13
enlace covalente, 10
enlace pi (π), 19
enlace sigma (σ), 13
estructura de Kekulé, 11
estructura de Lewis, 10
estructura de punto por electrón, 10
estructura de rayas, 11
isótopo, 4
longitud de enlace, 14
molécula, 10
nodo, 6
número atómico (z), 4
número de masa (A), 4
OM de antienlace, 15
OM de enlace, 15
orbital, 4

La **química orgánica** es el estudio de los compuestos de carbono. Aunque históricamente la química se dividió en orgánica e inorgánica, no hay razón científica para hacerla.

Un átomo está formado por un núcleo con carga positiva rodeado por uno o más electrones con carga negativa. La estructura electrónica de un átomo se puede describir mediante una ecuación de onda, mecánica-cuántica, en que se considera que los electrones ocupan **orbitales** en torno al núcleo. Los diversos orbitales tienen distintos niveles de energía y formas diferentes. Por ejemplo, los orbitales *s* son esféricos y los orbitales *p* parecen una mancuerna. La **configuración electrónica** de un átomo se puede determinar asignando los electrones a los orbitales correspondientes, comenzando con los de menor energía.

Se forman **enlaces covalentes** cuando los átomos comparten un par de electrones. Según la **teoría del enlace de valencia**, la repartición de electrones se hace por traslape de dos orbitales atómicos. Para la **teoría del orbital molecular (OM)**, los enlaces son el resultado de combinar orbitales atómicos para producir orbitales moleculares, que pertenecen a toda la molécula. Los enlaces que tienen corte transversal circular y que se presentan por la interacción frontal se llaman **enlaces sigma (σ)**; los que se dan por la interacción lateral de orbitales *p* se denominan **enlaces pi (π)**.

En el carbono se presentan orbitales híbridos para originar enlaces en las moléculas orgánicas. Cuando sólo se forman enlaces sencillos, con geometría tetraédrica, el carbono tiene cuatro **orbitales híbridos sp^3** equivalentes. Cuando ocurre un doble enlace con geometría plana, el carbono tiene tres **orbitales híbridos sp^2** y un orbital *p* no hibridado. Un doble enlace carbono–carbono se produce cuando se enlazan dos átomos de carbono con hibridación sp^2. Cuando se forma un triple enlace con geometría lineal, el carbono posee dos **orbitales híbridos *sp*** equivalentes y dos orbitales *p* sin hibridación. Un triple enlace carbono–carbono tiene lugar cuando se enlazan dos átomos de carbono con hibridación *sp*.

orbital híbrido sp, 22
orbital híbrido sp^3, 18
orbital híbrido sp^2, 18
par de electrones no enlazantes, 10
par de electrones sin compartir, 10
peso atómico, 4
química orgánica, 2
teoría del enlace de valencia, 13
teoría del orbital molecular (OM), 14

Otros átomos, como el nitrógeno y el oxígeno, también se hibridan para formar enlaces fuertes y orientados. El átomo de nitrógeno del amoniaco y el de oxígeno del agua presentan hibridación sp^3.

Solución de problemas

No hay modo más seguro de aprender química orgánica que resolver problemas. Aunque es importante leer con cuidado y volver a leer este libro, no basta; usted debe ser capaz de usar la información que ha leído y aplicar sus conocimientos en situaciones nuevas. Al resolver los problemas se adquiere práctica al respecto.

Cada capítulo del libro cuenta muchos problemas de dificultad diversa. Los problemas que aparecen a lo largo del capítulo tienen por objeto el refuerzo inmediato de las ideas que se acaban de aprender, los que están al final del mismo proporcionan práctica adicional y son de varios tipos. Comenzamos con una sección corta llamada "Visualización de la química", que le ayudarán a "ver" el mundo microscópico de las moléculas, y adquirir práctica en el manejo tridimensional. Después de los problemas de visualización hay muchos "Problemas adicionales". Hasta aquí, los primeros que se presentan son principalmente para practicar; además, ofrecen la oportunidad de ejercitarse en el manejo de los fundamentos. Los problemas posteriores exigen más y un esfuerzo de razonamiento y algunos son verdaderos desafíos. Por último, cada capítulo termina con una sección corta de problemas llamados "Perspectiva". Son una buena prueba del razonamiento crítico, porque se deben contestar ampliando la información que se ha aprendido con temas que se describirán con más cuidado en capítulos posteriores.

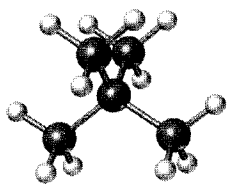
Al estudiar química orgánica, tómese su tiempo para resolver los problemas. Solucione los que pueda y pida ayuda para los que no pueda. La solución de problemas entraña esfuerzo, pero es inmensa la recompensa en conocimientos y comprensión.

Visualización de la química

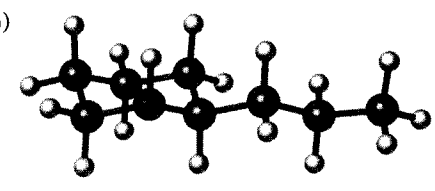
(*Los problemas 1.1 a 1.15 están incluidos en el desarrollo del capítulo.*)

1.16 Convierta cada uno de los siguientes modelos moleculares en una estructura normal de rayas y cite la fórmula de cada uno (gris claro = C, negro = O, gris oscuro = N, blanco = H).

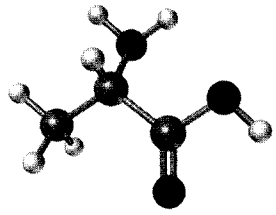
(a)



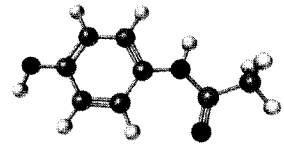
(b)



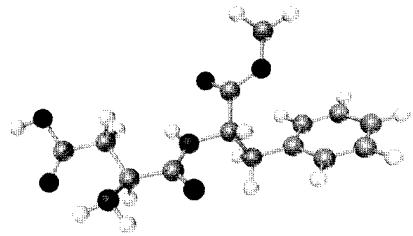
(c)



1.17 A continuación se ve un modelo de acetaminofén, analgésico que se vende en las farmacias como Tylenol y otras marcas comerciales. Identifique la hibridación de cada átomo de carbono en esta sustancia y diga cuáles átomos tienen pares de electrones sin compartir (gris claro = C, negro = O, gris oscuro = N, blanco = H).



1.18 Enseguida se encuentra un modelo de aspartame, $C_{14}H_{18}N_2O_5$, cuyo nombre comercial es NutraSweet, un edulcorante. Sólo se indican las conexiones entre los átomos, no los enlaces múltiples. Complete la estructura indicando las posiciones de los enlaces múltiples (gris claro = C, negro = O, gris oscuro = N, blanco = H).



Problemas adicionales

1.19 ¿Cuántos electrones de valencia tiene cada uno de los átomos siguientes?
(a) Magnesio (b) Azufre (c) Bromo

1.20 Escriba la configuración electrónica de estado fundamental de cada uno de los elementos que siguen:
(a) Sodio (b) Aluminio (c) Silicio (d) Calcio

1.21 ¿Cuáles son las fórmulas probables de las moléculas siguientes?
(a) $AlCl_?$ (b) $CF_2Cl_?$ (c) $NI_?$

1.22 Trace una estructura de Lewis (de punto por electrón) del acetonitrilo, C_2H_3N, que contiene un triple enlace carbono–nitrógeno. ¿Cuántos electrones tiene el átomo de nitrógeno en su capa externa? ¿Cuántos son de enlace y cuántos son de antienlace?

1.23 ¿Cuál es la hibridación de cada átomo de carbono en el acetonitrilo (problema 1.22)?

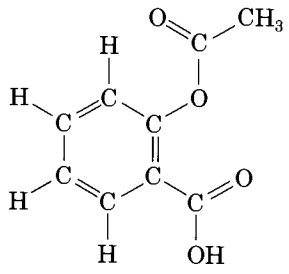
1.24 Trace una estructura de Lewis y otra de rayas para el cloruro de vinilo, C_2H_3Cl, materia prima de la cual se fabrica el PVC [cloruro de polivinilo, o policloruro de vinilo].

1.25 Llene los electrones de valencia no enlazantes que faltan en las siguientes estructuras de rayas:

(a) $H_3C-S-CH_3$ (b) $H_3C-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2$ (c) $H_3C-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl$

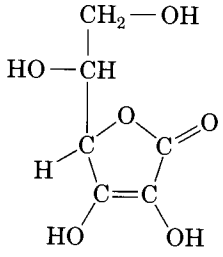
1.26 Convierta las siguientes estructuras de rayas en fórmulas moleculares:

(a)



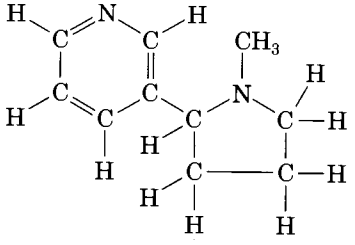
Aspirina

(b)



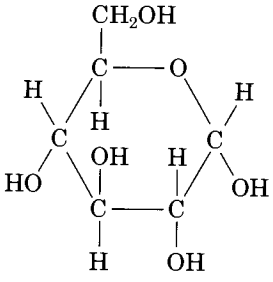
Vitamina C

(c)



Nicotina

(d)



Glucosa

1.27 Convierta las siguientes fórmulas moleculares en estructuras de rayas consistentes con las reglas de valencia:

(a) C_3H_8
(b) CH_5N
(c) C_2H_6O (2 posibilidades)
(d) C_3H_7Br (2 posibilidades)
(e) C_2H_4O (3 posibilidades)
(f) C_3H_9N (4 posibilidades)

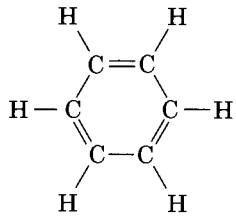
1.28 ¿Qué clase de hibridación espera que tenga cada átomo de carbono en las moléculas siguientes?

(a) Propano, $CH_3CH_2CH_3$

(b) 2-metilpropeno, $CH_3C(CH_3)=CH_2$

(c) 1-Buten-3-ino, $H_2C=CH-C\equiv CH$ (d) Ácido acético, $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$

1.29 ¿Cuál es la forma del benceno, y qué hibridación espera que tenga cada carbono?



Benceno

1.30 ¿Qué ángulos de enlace supone que hay en cada uno de estos casos y qué tipo de hibridación cree que tiene el átomo central en ellos?
(a) El ángulo C–O–C en el CH_3–O–CH_3 (b) El ángulo C–N–C en el CH_3–NH–CH_3
(c) El ángulo C–N–H en el CH_3–NH–CH_3 (d) El ángulo O=C–O en el ácido acético (Véase el problema 1.28d.)

1.31 Proponga estructuras para moléculas que cumplan las descripciones siguientes:
(a) Contiene dos carbonos con hibridación sp^2 y dos carbonos con hibridación sp^3.
(b) Sólo contiene cuatro carbonos, todos con hibridación sp^2.
(c) Contiene dos carbonos con hibridación sp y dos carbonos con hibridación sp^2.

1.32 ¿Por qué no puede haber moléculas con las siguientes fórmulas?
(a) CH_5 (b) C_2H_6N (c) $C_3H_5Br_2$

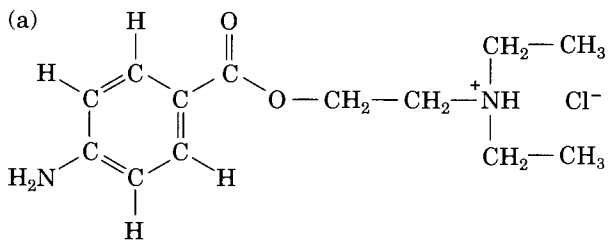
1.33 Trace una representación tridimensional del átomo de carbono enlazado con el oxígeno del etanol, CH_3–CH_2–OH, usando la convención normal de líneas llenas, en cuña y de puntos.

1.34 Trace las estructuras de rayas para las siguientes moléculas:
(a) Acrilonitrilo, C_3H_3N, que contiene un doble enlace carbono–carbono y un triple enlace carbono–nitrógeno.
(b) Éter metil etílico, C_3H_8O, que contiene un átomo de oxígeno enlazado a dos carbonos.
(c) Butano, C_4H_{10}, que contiene una cadena de cuatro átomos de carbono.
(d) Ciclohexeno, C_6H_{10}, que contiene un anillo de seis átomos de carbono y un doble enlace carbono–carbono.

1.35 El metóxido de sodio, $NaOCH_3$, contiene enlaces covalentes y iónicos, a la vez. ¿Cuáles cree que sean cuáles?

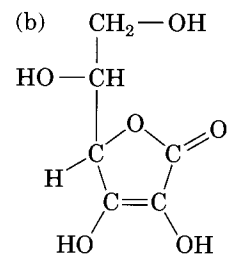
1.36 ¿Qué clase de hibridación espera que tenga cada átomo de carbono en estas moléculas?

(a)



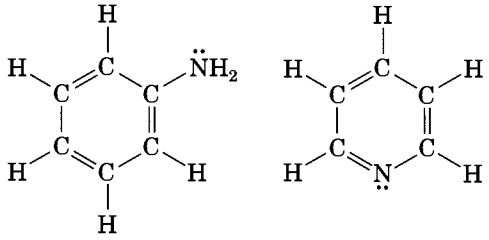
Procaína

(b)



Vitamina C

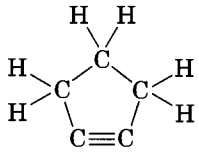
1.37 ¿Qué ángulos de enlace supone que hay en lo siguiente?
(a) El ángulo C–N–H en la anilina (b) El ángulo C=N–C en la piridina



(c) El ángulo C–P–C en la trimetilfosfina, $P(CH_3)_3$

1.38 Diga cuáles son los enlaces iónicos y cuáles los covalentes en los compuestos que siguen:
(a) NaCl (b) CH_3Cl (c) Cl_2 (d) HOCl

1.39 ¿Por qué cree que nadie ha podido preparar ciclopentino en forma de una molécula estable?



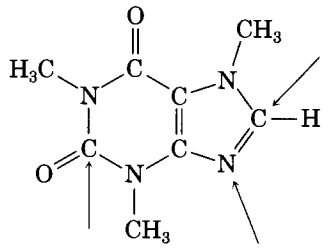
Ciclopentino

1.40 ¿Qué hay de malo en la afirmación siguiente? "El orbital molecular de enlace π del etileno se debe al traslape lateral de dos orbitales atómicos *p*."

1.41 El aleno, $H_2C=C=CH_2$, es algo excepcional porque tiene dos enlaces dobles adyacentes. Trace una figura donde se vean los orbitales que intervienen en los enlaces σ y π del aleno. El átomo de carbono central, ¿está hibridado sp^2 o *sp*? ¿Qué hay de la hibridación de los carbonos laterales? ¿Qué forma tiene la molécula del aleno?

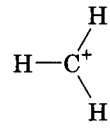
1.42 El aleno (véase el problema 1.41) se relaciona estructuralmente con el dióxido de carbono, CO_2. Trace una figura donde se vean los orbitales que intervienen en los enlaces σ y π del CO_2, y diga cuál es la hibridación del carbono.

1.43 Complete la estructura de Lewis de punto por electrón de la cafeína, mostrando todos los pares de electrones sin compartir y diga cuál es la hibridación de los átomos señalados.



Cafeína

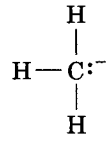
1.44 Aunque casi todas las especies orgánicas estables tienen átomos de carbono tetravalentes, también existen algunas con átomos de carbono trivalentes. Los *carbocationes* son una de esas clases de compuestos.



Un carbocatión

(a) ¿Cuántos electrones de valencia tiene el átomo de carbono con carga positiva?
(b) ¿Qué hibridación espera que tenga este átomo de carbono?
(c) ¿Cuál es la probable geometría del carbocatión?

1.45 Un *carbanión* es una especie que contiene un átomo de carbono trivalente con carga negativa.



Un carbanión

(a) ¿Cuál es la relación entre un carbanión y un compuesto de nitrógeno trivalente, como el NH_3?
(b) ¿Cuántos electrones de valencia tiene el átomo de carbono con carga negativa?
(c) ¿Qué hibridación puede tener este átomo de carbono?
(d) ¿Cuál es la geometría probable del carbanión?

1.46 Las especies donde el carbono es divalente, llamadas *carbenos*, son capaces de tener una existencia efímera. Por ejemplo, el metileno, $:CH_2$, es el carbeno más simple. Sus dos electrones no compartidos pueden tener apareamiento de espín en un orbital o espín no apareado en distintos orbitales. Pronostique el tipo de hibridación que espera que adopte el carbono en el metileno singulete (con espín apareado) y en el metileno triplete (con espín no apareado). Trace una figura de cada uno y diga cuáles son los tipos de orbitales presentes en el carbono.

Perspectiva

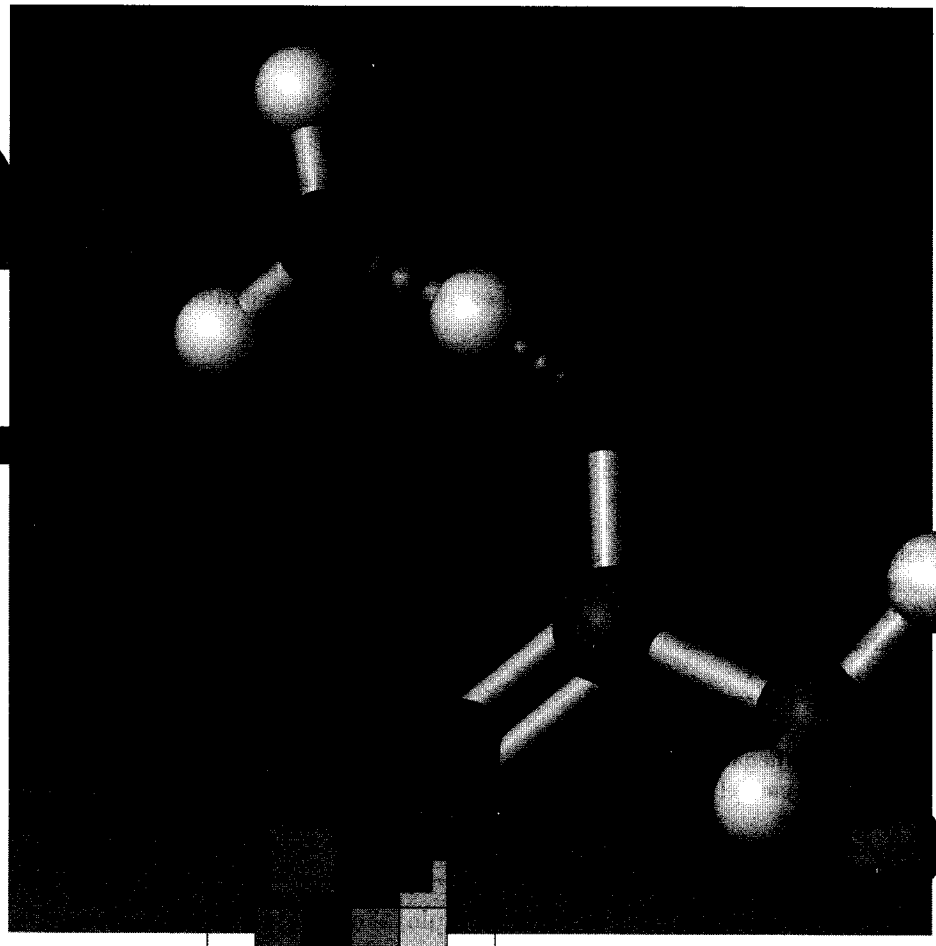
1.47 Hay dos sustancias distintas con la fórmula C_4H_{10}. Dibújelas y diga en qué difieren. (Véase la Sec. 3.2.)

1.48 Dos sustancias diferentes tienen la fórmula C_3H_6. Trácelas e indique en qué difieren. (Véase la Sec. 3.2.)

1.49 Hay dos sustancias distintas con la fórmula C_2H_6O. Dibújelas y explique en qué difieren. (Véase la Sec. 3.2.)

1.50 Tres sustancias diferentes contienen un doble enlace carbono–carbono y tienen la fórmula C_4H_8. Trácelas y diga en qué difieren. (Véase la Sec. 6.5.)

2



Enlaces polares y sus consecuencias

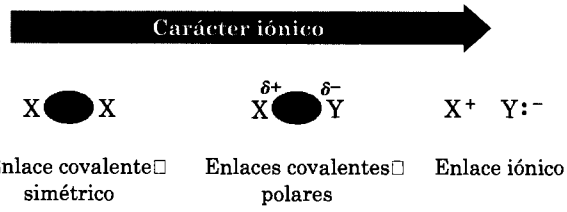
En el capítulo anterior vimos cómo se describen los enlaces covalentes entre los átomos y examinamos el modelo de orbital híbrido para describir la mayor parte de las moléculas orgánicas. Sin embargo, antes de pasar a un estudio sistemático de las sustancias orgánicas complejas, necesitamos repasar algunos temas fundamentales. En especial, tenemos que examinar con más detalle cómo se distribuyen los electrones en los enlaces covalentes y algunas de las consecuencias cuando los átomos no comparten por igual los electrones que forman los enlaces.

2.1 Enlaces covalentes y electronegatividad

Hasta ahora hemos considerado que los enlaces químicos pueden ser iónicos o covalentes. En realidad, el enlace químico es un continuo de posibilidades que tiene en un extremo al enlace covalente y en el otro al enlace iónico (Fig. 2.1).

FIGURA 2.1 ▼

Hay un continuo en los enlaces, desde covalentes hasta iónicos, como resultado de la distribución asimétrica de los electrones. El símbolo δ (letra griega delta minúscula) quiere decir carga *parcial*, sea positiva ($\delta+$) para el átomo pobre en electrones, o negativa parcial ($\delta-$) para el átomo rico en electrones.



Por ejemplo, el enlace del cloruro de sodio es iónico, principalmente. El sodio ha transferido un electrón al cloro y se producen iones Na^+ y Cl^-, que se mantienen unidos en el sólido por atracción electrostática. Sin embargo, el enlace C–C en el etano, es covalente por completo. Los dos átomos equivalentes de carbono comparten por igual los dos electrones del enlace; esto da como resultado una distribución electrónica simétrica en el enlace. Entre esos dos extremos está la gran mayoría de los enlaces químicos, en los cuales, los electrones son atraídos con *algo* más de fuerza por un átomo que por el otro. Estos enlaces, en que la distribución de electrones es asimétrica, se llaman **enlaces covalentes polares**.

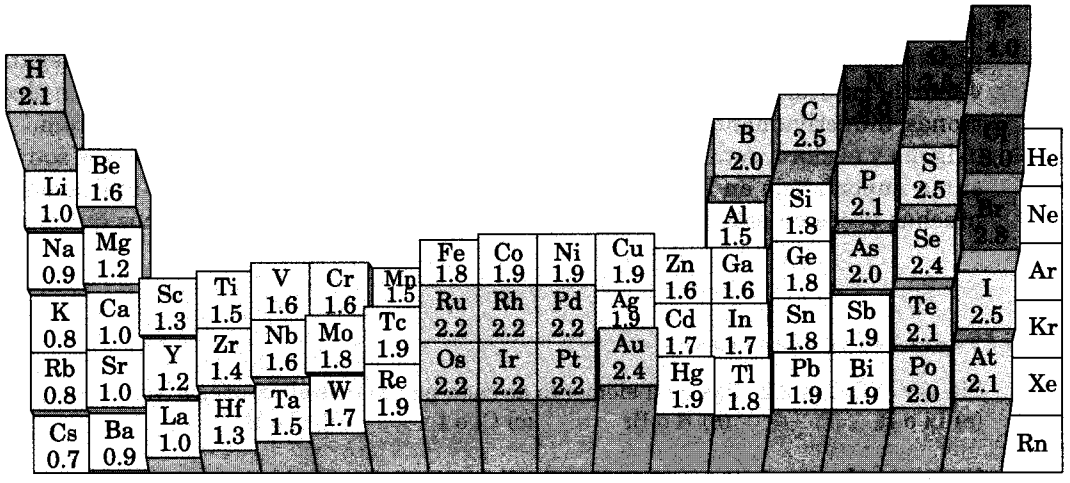
La polaridad del enlace se debe a diferencias de **electronegatividad (EN)**, que es la capacidad intrínseca de un átomo para atraer los electrones compartidos en un enlace covalente. Los metales de la zona izquierda de la tabla periódica atraen débilmente a los electrones, mientras que los halógenos y otros no metales reactivos, en el lado derecho de la tabla periódica, los atraen con fuerza. Como se ve en la figura 2.2, las electronegatividades se basan en una escala arbitraria, en que el flúor —que es el más electronegativo— tiene un valor de EN = 4.0 y el cesio —el menos electronegativo— una EN = 0.7.

El carbono, el elemento más importante para nuestro curso, tiene un valor de electronegatividad igual a 2.5. Un elemento más electronegativo que él tiene un valor mayor de 2.5, y uno de menor electronegatividad, presenta un valor menor de 2.5.

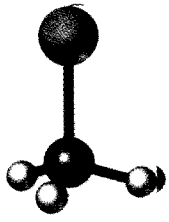
Por regla general, los enlaces entre los átomos con electronegatividades parecidas son covalentes no polares; los enlaces entre átomos cuyas electronegatividades difieren entre 0.3 y 2.0 unidades son covalentes polares, y entre los átomos cuyas electronegatividades difieren más de 2.0 unidades, son más bien iónicos. Por ejemplo, los enlaces carbono–hidrógeno son relativamente no polares, porque las electronegatividades del carbono y el hidrógeno son parecidas. En

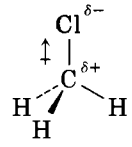
FIGURA 2.2 ▼

Valores y tendencias de electronegatividad. Por lo general, la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha en la tabla periódica, y disminuye de arriba abajo, como lo indican las alturas de las columnas. Los valores corresponden a una escala arbitraria, en que F = 4.0 y Cs = 0.7. El valor de la electronegatividad del carbono es 2.5. El tono de amarillo es proporcional a la electronegatividad de los elementos.



cambio, los enlaces entre el carbono y los elementos más electronegativos, como el oxígeno, el flúor y el cloro, están polarizados, de tal modo que los electrones del enlace se apartan del carbono y van hacia el átomo electronegativo. Esto deja al carbono con una carga positiva parcial, que se indica con $\delta+$, y al átomo electronegativo con una carga parcial negativa, $\delta-$ (δ es la letra griega delta minúscula). Por ejemplo, el enlace C–Cl del clorometano es covalente polar:



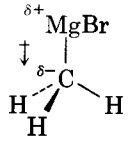


Clorometano

Cloro: EN = 3.0
Carbono: EN = 2.5
Diferencia = 0.5

Con frecuencia se usa una flecha con cruz, $\overset{+}{\longrightarrow}$ para indicar la dirección de la polaridad del enlace. Por convención, *los electrones se desplazan en dirección de la flecha.* La cola de la flecha (que se ve como un signo más) es pobre en electrones ($\delta+$), y la punta de la flecha es rica en electrones ($\delta-$).

Los enlaces entre el carbono y los elementos menos electronegativos están polarizados, por lo que el carbono tiene una carga negativa parcial y el otro átomo, una carga positiva parcial. Los llamados compuestos *organometálicos* como el bromuro de metilmagnesio (valiosa sustancia, cuyo uso describiremos en capítulos posteriores) son buenos ejemplos.



Bromuro de metilmagnesio

Carbono:	EN = 2.5
Magnesio:	EN = 1.2
Diferencia =	1.3

Cuando se habla de la capacidad que tiene un átomo de polarizar un enlace, se usa con frecuencia el término *efecto inductivo*. Un **efecto inductivo** es el desplazamiento de los electrones de un enlace σ como respuesta a la electronegatividad de los átomos cercanos. Los metales, como el litio y el magnesio, donan electrones inductivamente, mientras que los no metales electronegativos, como el oxígeno y el cloro, retiran electrones de igual forma. Los efectos inductivos son de suma importancia en la comprensión de la reactividad química y los aplicaremos muchas veces en este libro para explicar una diversidad de fenómenos químicos.

Problema 2.1 Sin ver la figura 2.2, diga cuál elemento de cada par es más electronegativo:
(a) Li o H (b) B o Br (c) Cl o I (d) C o H

Problema 2.2 Use la convención $\delta+/\delta-$ para indicar la dirección de la polaridad esperada en cada uno de los enlaces indicados.
(a) $H_3C–Br$ (b) $H_3C–NH_2$ (c) $H_3C–Li$ (d) $H_2N–H$
(e) $H_3C–OH$ (f) $H_3C–MgBr$ (g) $H_3C–F$

Problema 2.3 Utilice los valores de electronegatividad que aparecen en la figura 2.2 para clasificar los enlaces siguientes, del menos polar al más polar: $H_3C–Li$, $H_3C–K$, $H_3C–F$, $H_3C–MgBr$, $H_3C–OH$.

2.2 Enlaces covalentes y momento dipolar

Puesto que a menudo los enlaces covalentes son polares, las moléculas en su conjunto también lo son. La polaridad molecular general es el resultado de sumar las polaridades de los enlaces individuales, más las contribuciones del par de electrones sin compartir en la molécula. La medida de esta polaridad molecular neta es una cantidad denominada *momento dipolar*. En la práctica, las sustancias fuertemente polares suelen ser solubles en solventes polares, como el agua, mientras que las sustancias no polares son insolubles en el agua.

Se pueden concebir los momentos dipolares como sigue: supongamos que hay un centro de masa de todas las cargas positivas (núcleos) en una molécula, al igual que un centro de masa de todas las cargas negativas (electrones). Si los dos centros de masa no coinciden, la molécula tiene una polaridad neta. El **momento dipolar, μ** (letra griega mu o my), se define como la magnitud de la carga Q en cualquier extremo del dipolo molecular, multiplicada por la distancia r entre

las cargas, $\mu = Q \times r$. Los momentos dipolares se expresan en *debyes*, D, donde 1 D = 3.336×10^{-30} coulomb metro (C · m) en unidades SI. Por ejemplo, la unidad de carga en un electrón es 1.60×10^{-19} C. Entonces, si una carga positiva y una negativa estuvieran separadas 100 pm (algo menos que la longitud de un enlace covalente promedio), el momento dipolar sería 1.60×10^{-29} C · m, o 4.80 D.

$$\mu = Q \times r$$

$$\mu = (1.60 \times 10^{-19}\ \text{C})(100 \times 10^{-12}\ \text{m})\left(\frac{1\ \text{D}}{3.336 \times 10^{-30}\ \text{C} \cdot \text{m}}\right) = 4.80\ \text{D}$$

Es relativamente fácil medir los momentos dipolares; en la tabla 2.1 presentamos los valores para algunas sustancias comunes. Una vez conocido el momento dipolar, es posible calcular la separación de las cargas en una molécula. Por ejemplo, en el clorometano el momento dipolar medido es μ = 1.87 D. Si suponemos que las contribuciones de los enlaces C–H no polares son pequeñas, entonces la mayor parte del momento dipolar del clorometano se debe al enlace C–Cl. Puesto que la longitud de ese enlace es 178 pm, el momento dipolar del clorometano sería 1.78 × 4.8 D = 8.5 D, si estuviera separada una carga negativa completa del cloro por una distancia de 178 pm (esto es, si el enlace C–Cl fuera iónico, C^+ Cl^-). Pero como el momento dipolar real del clorometano sólo es 1.87 D, el enlace C–Cl sólo es aproximadamente $(\frac{1.87}{8.54})(100\%)$ = 22% iónico. Por consiguiente, el átomo de cloro del clorometano tiene un exceso aproximado de 0.2 electrones, y el de carbono, una deficiencia aproximada de 0.2 electrones (Fig. 2.3).

TABLA 2.1 Momentos dipolares de algunos compuestos

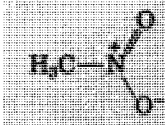
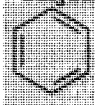
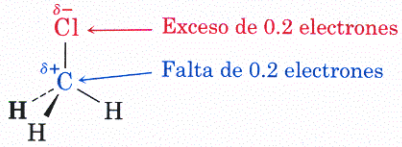
Compuesto	Momento dipolar (D)	Compuesto	Momento dipolar (D)
NaCl	9.0	NH_3	1.47
	3.46	CH_4	0
Nitrometano		CCl_4	0
CH_3Cl	1.87	CH_3CH_3	0
H_2O	1.85		0
CH_3OH	1.70	Benceno	
	1.50	BF_3	0
Diazometano			

FIGURA 2.3 ▼

El clorometano contiene un enlace polar C–Cl. En el mapa de potencial electrostático de la derecha se indica la distribución de cargas con tonalidades: el rojo representa cargas (−) negativas y el azul (+) cargas positivas. El cloro es un átomo rico en electrones y los átomos de carbono e hidrógeno son pobres en electrones.

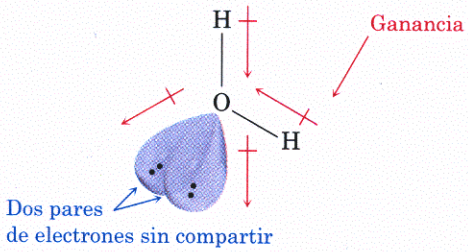




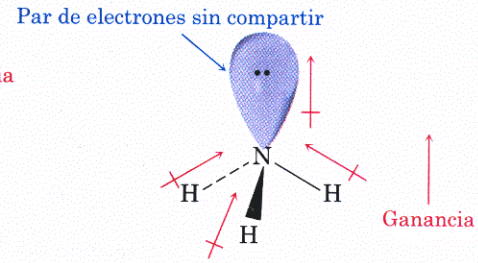
Clorometano (μ = 1.87 D)

Observe que en la figura 2.3 se representa el clorometano con un *mapa de potencial electrostático* (véase el prefacio), donde se usan diferentes tonalidades para indicar la distribución calculada de cargas en la molécula. El cloro tiene una carga negativa parcial, y los átomos de carbono e hidrógeno, cargas positivas parciales. Usaremos esos mapas en muchos lugares del texto para inferir correlaciones entre la estructura electrónica y la reactividad química.

El agua y el amoniaco tienen momentos dipolares relativamente grandes (tabla 2.1), porque el oxígeno y el nitrógeno son más electronegativos que el hidrógeno y porque tienen pares de electrones sin compartir. Los pares de electrones no compartidos en el átomo de oxígeno del agua y los del átomo de nitrógeno del amoniaco sobresalen en el espacio alejándose de los núcleos con carga positiva. Esto origina una separación considerable de cargas y una contribución grande al momento dipolar.

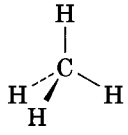


Agua, H_2O (μ = 1.85 D)

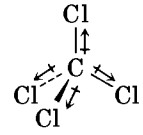


Amoniaco, NH_3 (μ = 1.47 D)

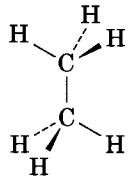
En contraste con el agua y el amoniaco, el metano, el tetraclorometano y el etano tienen momentos dipolares iguales a cero. Por la simetría de las estructuras de esas moléculas, las polaridades de los enlaces individuales se anulan.



Metano
($\mu = 0$ D)



Tetraclorometano
($\mu = 0$ D)

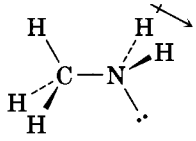


Etano
($\mu = 0$ D)

Problema de práctica 2.1 Dibuje una perspectiva tridimensional de la metilamina, CH_3NH_2, la sustancia que origina el olor del pescado descompuesto, y pronostique si tiene momento dipolar. Si espera un momento dipolar, indique su dirección.

Estrategia Hay que ver si hay pares de electrones sin compartir e identificar cada átomo cuya electronegatividad sea apreciablemente distinta a la del carbono. (Por lo general, átomos de O, N, F, Cl o Br.) La densidad electrónica se desplazará en la dirección general de los átomos electronegativos y de los pares de electrones sin compartir.

Solución La metilamina contiene un átomo electronegativo de nitrógeno, con un par de electrones sin compartir. El momento dipolar, entonces, apunta en general del $-CH_3$ al $-NH_2$.



Problema 2.4 Explique el momento dipolar observado del metanol (CH_3OH, 1.70 D) usando una flecha con cruz para indicar la dirección en que se desplaza la densidad electrónica.

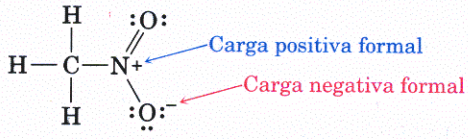
Problema 2.5 El dióxido de carbono, CO_2, tiene momento dipolar cero, aun cuando los enlaces carbono–oxígeno están fuertemente polarizados. Explique por qué.

Problema 2.6 Trace perspectivas en tres dimensiones de las siguientes moléculas y diga si tienen momento dipolar. Si espera que lo tengan, indique su dirección.
(a) $H_2C{=}CH_2$ (b) $CHCl_3$ (c) CH_2Cl_2 (d) $H_2C{=}CCl_2$

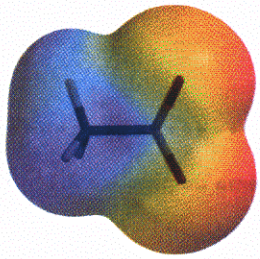
2.3 Cargas formales

La necesidad ocasional de asignar *cargas formales* a átomos específicos en una molécula está muy relacionada con las ideas de la polaridad de enlace y de momento dipolar. Esto es muy común para átomos que parecen tener una cantidad "anormal" de enlaces. Por ejemplo, en el nitrometano, CH_3NO_2, el átomo de nitrógeno posee cuatro enlaces, no los tres normales, y tiene una carga positiva for-

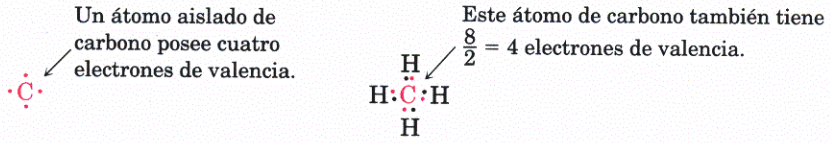
mal. En cambio, dado que el átomo de oxígeno con un enlace carece de los dos enlaces usuales, tiene una carga formal negativa. Observe que en un mapa de potencial electrostático del nitrometano se ve que los oxígenos son negativos y que el nitrógeno es relativamente positivo (azul-verde).



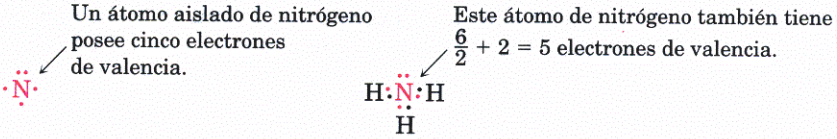
Nitrometano



Las cargas formales resultan de una especie de "teneduría de libros" para los electrones y se pueden imaginar como sigue: un enlace covalente normal se forma cuando cada átomo dona un electrón. Aunque ambos átomos comparten los electrones del enlace, para fines de contabilidad cada uno se puede seguir considerando "poseedor" de un electrón. Por ejemplo, en el metano el átomo de carbono posee un electrón de cada uno de los cuatro enlaces, que dan un total de cuatro. Como un átomo de carbono neutro y aislado posee cuatro electrones de valencia y el átomo de carbono continúa con cuatro, el átomo de carbono del metano es neutro y carece de carga formal.



Lo mismo sucede con el átomo de nitrógeno del amoniaco, que cuenta con tres enlaces covalentes N–H y un par de electrones sin compartir. El nitrógeno atómico tiene cinco electrones de valencia, así como el nitrógeno del amoniaco: tres en los enlaces N–H compartidos, más dos en el par no compartido. Por consiguiente, el átomo de nitrógeno en el amoniaco es neutral y no tiene carga formal.



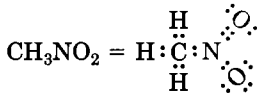
El caso es distinto en el nitrometano. El nitrógeno atómico tiene cinco electrones de valencia; pero el nitrometano sólo posee *cuatro*: uno en el enlace C–N, otro en el enlace sencillo N–O y dos en el doble enlace N=O. Por lo tanto, el nitrógeno perdió formalmente un electrón y, en consecuencia, tiene carga positiva. Un cálculo parecido para el átomo de oxígeno con enlace sencillo demuestra que en términos formales ha ganado un electrón y que posee carga negativa. (El oxígeno atómico tiene seis electrones de valencia, pero el oxígeno con un enlace en el nitrometano posee siete: uno en el enlace O–N y dos en cada uno de los tres pares de electrones sin compartir.)

Para expresar los cálculos de una manera general, se considera que la **carga formal** de un átomo es igual a la cantidad de electrones de valencia en un átomo neutro y aislado, menos la cantidad de electrones que posee ese átomo en una molécula:

$$\text{Carga formal} = \begin{pmatrix}\text{cantidad de electrones de valencia en el átomo libre}\end{pmatrix} - \begin{pmatrix}\text{cantidad de electrones de valencia en el átomo enlazado}\end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix}\text{cantidad de electrones de valencia}\end{pmatrix} - \begin{pmatrix}\text{la mitad de los electrones de enlace}\end{pmatrix} - \begin{pmatrix}\text{cantidad de electrones no enlazantes}\end{pmatrix}$$

Para el nitrógeno en el nitrometano:



Electrones de valencia del nitrógeno = 5
Electrones de enlace del nitrógeno = 8
Electrones no enlazantes del nitrógeno = 0

Carga formal = $5 - \frac{8}{2} - 0$ = +1

Para el oxígeno con enlace sencillo en el nitrometano:

Electrones de valencia del oxígeno = 6
Electrones de enlace del oxígeno = 2
Electrones no enlazantes del oxígeno = 6

Carga formal = $6 - \frac{2}{2} - 6$ = −1

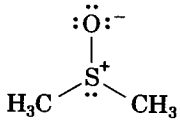
En la tabla 2.2 se ve un resumen de las cargas formales más frecuentes y los casos de enlazamiento en que se presentan.

TABLA 2.2 Resumen de las cargas formales en los átomos

Átomo	C			N			O		
Estructura	—C⁺—	—C—	—C⁻—	—N⁺—	—N—	—N⁻—	—O⁺—	—O—	—O⁻
Cantidad de enlaces	3	4	3	4	3	2	3	2	1
Pares no compartidos	0	0	1	0	1	2	1	2	3
Carga formal	+1	0	−1	+1	0	−1	+1	0	−1

Moléculas como la del nitrometano, que en general son neutrales pero que tienen cargas positivas y negativas en átomos individuales, se llaman **dipolares**. El carácter dipolar en las moléculas suele tener consecuencias importantes sobre su reactividad química, por lo cual es útil identificar y calcular las cargas en forma correcta.

Problema 2.7 El sulfóxido de dimetilo es un solvente común y tiene la estructura que se ve abajo. Demuestre por qué debe tener cargas formales en el S y en el O.



Sulfóxido de dimetilo

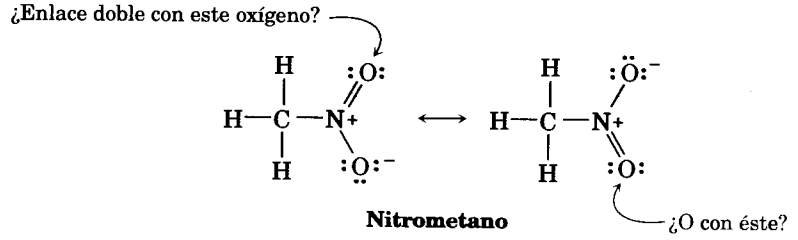
Problema 2.8 Calcule las cargas formales de los átomos en las moléculas siguientes:

(a) Diazometano, $H_2C{=}N{=}\ddot{N}:$ (b) Óxido de acetonitrilo, $H_3C-C{\equiv}N-\ddot{O}:$

(c) Isocianuro de metilo, $H_3C-N{\equiv}C:$

2.4 Resonancia

La mayor parte de las sustancias se puede representar, sin dificultad, mediante las estructuras de Lewis o de rayas de Kekulé, que hemos usado hasta ahora. Pero a veces surge un problema interesante; por ejemplo, veamos de nuevo nitrometano, cuya estructura describimos en la sección anterior. Cuando trazamos una estructura de Lewis para el nitrometano, necesitamos mostrar un doble enlace con un oxígeno y un enlace sencillo con el otro. Pero, ¿cuál oxígeno es cuál? ¿Se debe trazar un doble enlace con el oxígeno "de arriba" y uno sencillo con el "de abajo", o al revés?



Nitrometano

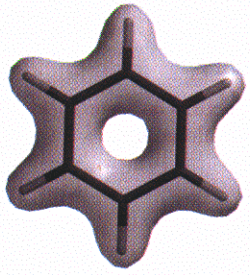
Aunque los dos átomos de oxígeno del nitrometano se ven distintos en las estructuras de Lewis, a nivel experimental se demuestra que son equivalentes. Por ejemplo, los dos enlaces nitrógeno–oxígeno tienen 122 pm de longitud, a la mitad entre la longitud de un enlace normal sencillo N–O, de 130 pm, y un doble enlace N=O normal, de 116 pm. En otras palabras, *ninguna* de las dos estructuras de Lewis del nitrometano es correcta en sí. La estructura real se encuentra a medio camino entre las dos.

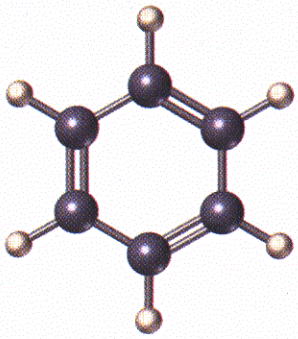
Las dos estructuras individuales de Lewis para el nitrometano se llaman **formas de resonancia**, y su relación se indica con una flecha de dos puntas entre ellas. *La única diferencia entre las formas de resonancia está en la colocación*

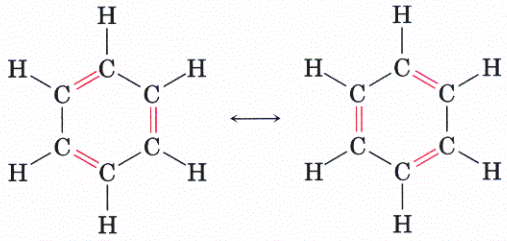
de sus electrones π y de valencia no enlazantes. Los átomos ocupan el mismo lugar en ambas formas de resonancia y las uniones entre ellos son iguales.

La mejor manera de imaginar formas de resonancia es darse cuenta que una molécula como la del nitrometano no tiene diferencia alguna con otra. El nitrometano no va y regresa entre dos formas de resonancia, ni pasa parte de su tiempo como una y el resto como la otra. Más bien, tiene una sola estructura que no cambia: un **híbrido de resonancia** de las dos formas, con características de ambas. El único "problema" con el nitrometano es que no lo podemos representar bien con una estructura familiar de rayas, de Kekulé. Las estructuras de raya por enlace no funcionan bien con los híbridos de resonancia. Sin embargo, la dificultad radica en la *representación* del nitrometano en la hoja de papel, no en el nitrometano.

La resonancia es un concepto de suma utilidad, al que regresaremos muchas veces durante el resto del libro. Por ejemplo, en el capítulo 15 veremos que los seis enlaces carbono–carbono de los compuestos *aromáticos*, como el benceno, son equivalentes y que el benceno se representa mejor como híbrido de dos formas de resonancia. Aunque cada forma individual de resonancia parece dar a entender que el benceno tiene enlaces sencillos y dobles que se alternan, ninguna forma es correcta en sí misma. La estructura real del benceno es un híbrido de ambas y los seis enlaces carbono–carbono son equivalentes. La *superficie de densidad de enlaces* que se ve abajo a la izquierda muestra que los electrones se distribuyen simétricamente alrededor de la molécula.

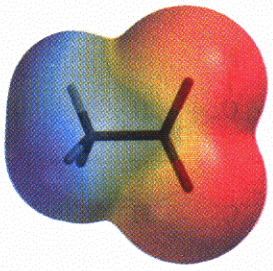


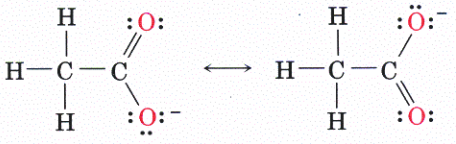




Benceno (dos formas de resonancia)

De igual modo, veremos en el capítulo 20 que la resonancia puede explicar la equivalencia de los dos átomos de oxígeno en los aniones de ácido carboxílico, por ejemplo, el ion acetato, CH_3COO^-. Ambos enlaces carbono–oxígeno tienen 127 pm de longitud, a la mitad entre los enlaces sencillos típicos C–O de 135 pm y los enlaces dobles C=O de 120 pm. Un mapa de potencial electrostático indica esta equivalencia de los átomos de oxígeno, mostrando que comparten la carga negativa y que tienen igual densidad electrónica (rojo).





Ion acetato (dos formas de resonancia)

2.5 Reglas para las formas de resonancia

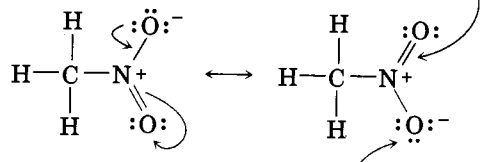
Cuando se maneja por primera vez la teoría de la resonancia, es útil contar con un conjunto de lineamientos que describan cómo trazar e interpretar formas de resonancia. Las reglas que siguen han probado su utilidad:

REGLA 1 **Las formas individuales de resonancia son imaginarias; no son reales.** La estructura real es una estructura compuesta, o híbrido de resonancia, de las diferentes formas. Las estructuras de resonancia de especies como el nitrometano, el benceno y el ion acetato no difieren entre ellas. Tienen estructuras únicas, que no cambian, y no van y vienen entre las formas de resonancia. La única diferencia entre ellas y otras sustancias está en la manera de representarlas en un papel.

REGLA 2 **Las formas de resonancia sólo difieren en la colocación de sus electrones π o no enlazantes.** Ni la posición ni la hibridación de átomo alguno cambia de una forma de resonancia a otra. Por ejemplo, en el nitrometano, el nitrógeno presenta hibridación sp^2 y los átomos de oxígeno permanecen en el mismo lugar en ambas formas de resonancia. Sólo se modifican las posiciones de los electrones π del doble enlace N=O y los electrones del par no compartido en el oxígeno en ambas formas. Este movimiento de electrones —de una estructura de resonancia a la otra— a veces se indica mediante flechas curvas. *Una flecha curva significa siempre movimiento de electrones, no movimiento de átomos.* Una flecha denota que un par de electrones se mueve *desde* el átomo o el enlace que está en la cola de la flecha *hacia* el átomo o el enlace de la punta.

La flecha curva gruesa indica que un par de electrones sale del átomo superior de oxígeno y forma un doble enlace N=O.

La nueva estructura de resonancia tiene un doble enlace aquí. . .



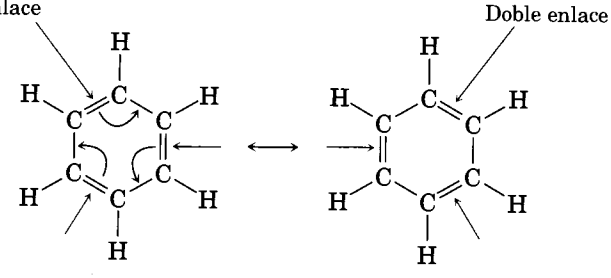
Al mismo tiempo, dos electrones del doble enlace N=O salen del átomo inferior de oxígeno para transformarse en un par no compartido.

. . . y aquí tiene un par de electrones sin compartir.

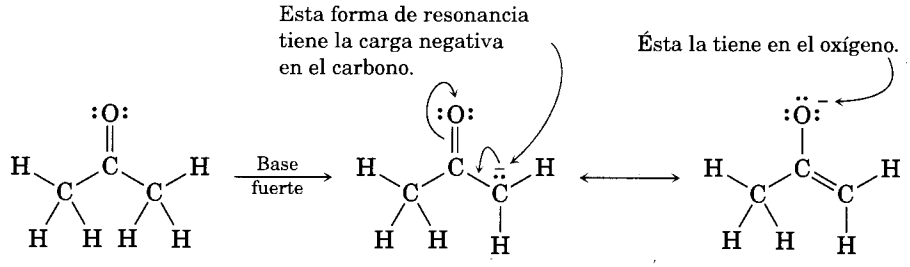
El caso del benceno se parece al del nitrometano: los electrones π de los dobles enlaces se mueven, lo cual se indica con flechas curvas, pero los átomos de carbono y de hidrógeno quedan en su lugar.

Doble enlace

Doble enlace



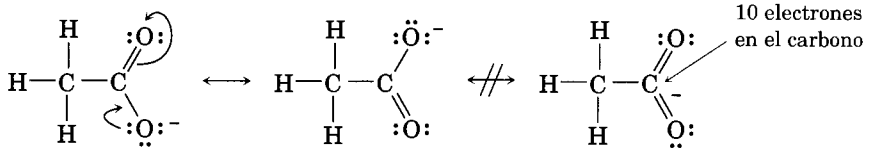
REGLA 3 **Las distintas formas de resonancia de una sustancia no tienen que ser equivalentes.** Por ejemplo, en el capítulo 22 veremos que hay compuestos, como la acetona (un solvente industrial común), que se convierten en aniones al reaccionar con una base fuerte. El anión resultante presenta dos formas de resonancia: una contiene un doble enlace carbono–*oxígeno* y tiene una carga negativa en el *carbono;* la otra posee un doble enlace carbono–*carbono* y carga negativa en el *oxígeno*. Aun cuando no son equivalentes, contribuyen al híbrido general de resonancia.



Acetona **Anión acetona (dos formas de resonancia)**

Cuando no hay equivalencia entre ambas, la estructura real del híbrido de resonancia es más parecida a la más estable. Así, cabe esperar que la estructura real del anión acetona se parezca más a la forma de resonancia en que la carga negativa está en un átomo de oxígeno, que es electronegativo, y no en un átomo de carbono.

REGLA 4 **Las formas de resonancia deben ser estructuras de Lewis válidas, y obedecer las reglas normales de la valencia.** Una forma de resonancia es como cualquier otra estructura: se sigue aplicando la regla del octeto. Por ejemplo, una de las estructuras del ion acetato que siguen no es forma de resonancia válida, ya que el átomo de carbono tiene cinco enlaces y 10 electrones de valencia:

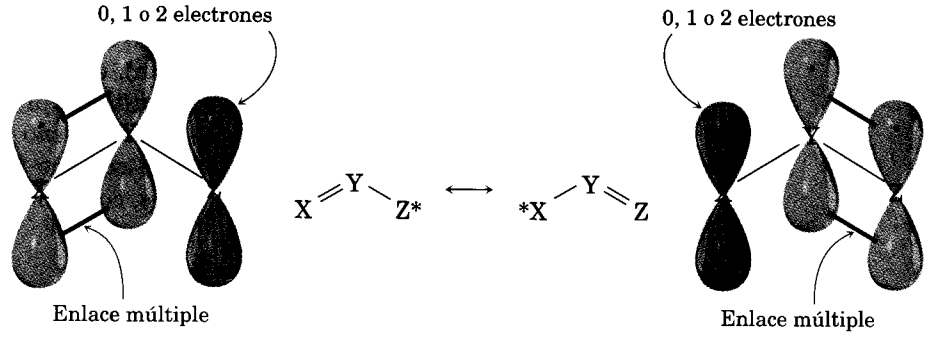


Ion acetato ***NO* es una forma de resonancia válida**

REGLA 5 **El híbrido de resonancia es más estable que cualquiera de las formas de resonancia.** En otras palabras, la resonancia origina estabilidad. En términos generales, cuanto mayor sea la cantidad de formas de resonancia, mayor estabilidad tiene la sustancia. Por ejemplo, en el capítulo 15 veremos que un anillo de benceno es más estable de lo que cabría esperar, debido a la resonancia.

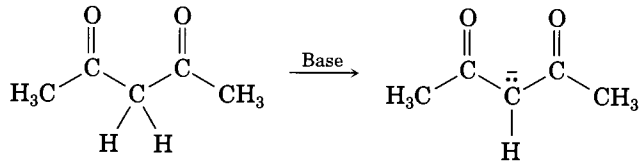
2.6 Técnica para trazar formas de resonancia

Regresemos a las formas de resonancia del nitrometano y del ion acetato, que describimos en la sección anterior. El comportamiento de ambas es frecuente y nos conduce a una técnica útil para trazar formas de resonancia. En general, *cualquier agrupamiento de tres átomos con un enlace múltiple tiene dos formas de resonancia:*



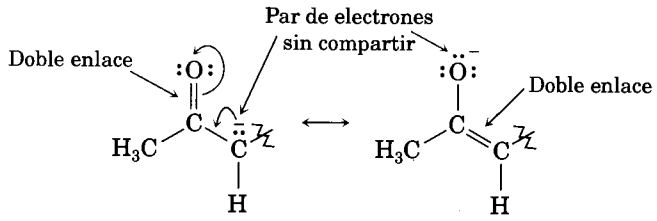
Los átomos X, Y y Z podrían ser de C, N, O, P o S, y el asterisco (*) podría indicar que el orbital *p* del átomo Z está vacío, que contiene un electrón o un par no compartido de electrones. Las dos formas de resonancia difieren por un intercambio de las posiciones del enlace múltiple y del asterisco de un extremo al otro.

Si se identifican estos grupos de tres átomos con estructuras mayores, se pueden generar formas de resonancia de manera sistemática. Veamos, por ejemplo, el anión que se crea cuando se elimina el H^+ de la 2,4-pentanodiona por reacción con una base fuerte. ¿Cuántas estructuras de resonancia tiene el anión resultante?

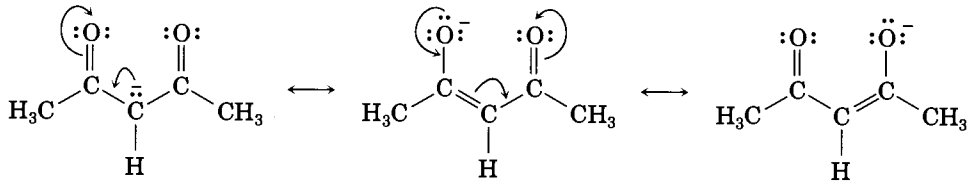


2,4-pentanodiona

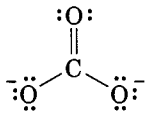
El anión 2,4-pentanodiona tiene un par de electrones sin compartir y una carga negativa formal en el átomo central de carbono, con un enlace C=O a su izquierda. El agrupamiento O=C–C:$^-$ es característico de los agrupamientos para los que se pueden trazar dos estructuras de resonancia:



Así como hay un enlace C=O a la izquierda del par no compartido, hay un segundo enlace C=O a la derecha; por lo tanto,podemos trazar un total de tres estructuras de resonancia para el anión 2,4-pentanodiona:



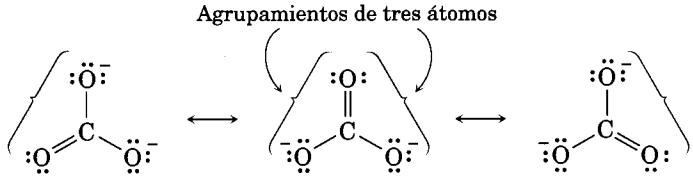
Problema de práctica 2.2 Dibuje tres estructuras de resonancia para el ion carbonato, CO_3^{2-}.



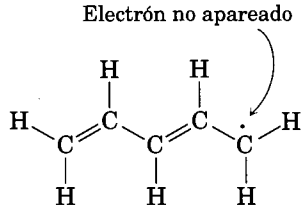
Ion carbonato

Estrategia Se deben buscar agrupamientos de tres átomos que contengan un enlace múltiple junto a un átomo con un orbital *p*. A continuación, se intercambian las posiciones del enlace múltiple y de los electrones del orbital *p*. En el ion carbonato, cada uno de los oxígenos con enlace sencillo, sus pares de electrones sin compartir respectivos y con carga negativa, está junto al doble enlace C=O, lo que da lugar al agrupamiento O=C–O:$^-$.

Solución Si se intercambia la posición del doble enlace y del par no compartido de electrones en cada agrupamiento, se generan tres estructuras de resonancia:



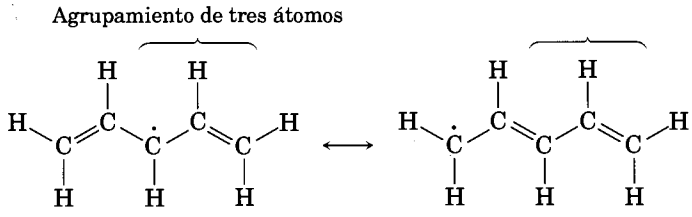
Problema de práctica 2.3 Trace tres formas de resonancia para el radical pentadienilo. Un *radical* es una sustancia que contiene un solo electrón no apareado en uno de sus orbitales y se indica con un punto (·).



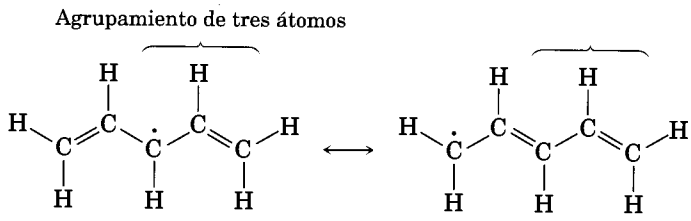
Radical pentadienilo

Estrategia Hay que encontrar los agrupamientos de tres átomos que contengan un enlace múltiple junto a un orbital *p*.

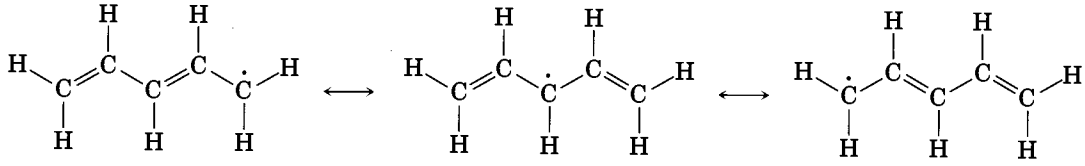
Solución El electrón no apareado está en un átomo de carbono junto a un enlace C=C, con lo que se da un agrupamiento característico de tres átomos que tiene dos formas de resonancia:



En la segunda forma de resonancia, el electrón no apareado queda junto a otro doble enlace, produce otro agrupamiento de tres átomos y da origen a otra forma de resonancia:



Por consiguiente, las tres formas de resonancia del radical pentadienilo son:



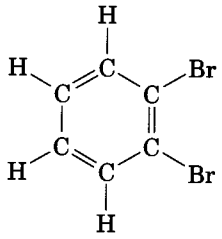
Problema 2.9 Trace la cantidad indicada de estructuras de resonancia, para cada una de las especies siguientes:

(a) El ion nitrato, NO_3^- (3)

(b) El catión alilo, $H_2C=CH-CH_2^+$ (2)

(c) El ácido hidrazoico, $:N\equiv\overset{+}{N}-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{N}}-H$ (2)

(d) (2)



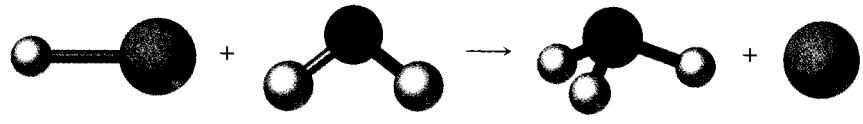
***orto*-Dibromobenceno**

2.7 Ácidos y bases: la definición de Brønsted-Lowry

Hay otro concepto importante relacionado con la electronegatividad y la polaridad: la *acidez* y la *basicidad*. Pronto veremos que el comportamiento ácido-base de las moléculas orgánicas contribuye a explicar gran parte de su química. Con base en su curso de química general, recuerde que hay dos definiciones de uso frecuente de la acidez, la *definición de Brønsted-Lowry* y la *de Lewis*. En esta sec-

ción y en las tres que siguen examinaremos la definición de Brønsted-Lowry; después, explicaremos la definición de Lewis en la sección 2.11.

Un **ácido de Brønsted-Lowry** es una sustancia que dona, da o cede un ion hidrógeno (H^+); una **base de Brønsted-Lowry** es una sustancia que recibe o acepta un ion hidrógeno. (Con frecuencia, se usa el nombre *protón* como sinónimo de H^+ porque al perder su electrón de valencia, sólo queda el núcleo del átomo de hidrógeno, que es un protón.) Cuando se disuelve cloruro de hidrógeno gaseoso en agua, por ejemplo, sucede una reacción ácido-base. Una molécula polar de HCl dona un protón y una molécula de agua lo acepta, con lo que se forman los iones hidronio, H_3O^+, y cloruro, Cl^-.



$HCl(g) + H_2O(l) \longrightarrow H_3O^+(ac) + Cl^-(ac)$

Ácido **Base** **Ácido conjugado** **Base conjugada**

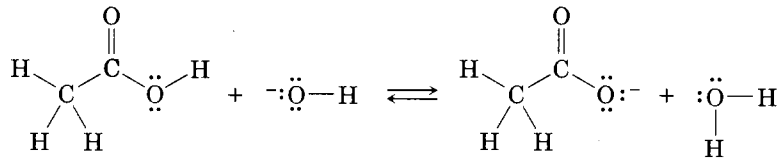
El ion hidronio es el producto que resulta cuando la base H_2O gana un protón y se llama **ácido conjugado** de la base; el ion cloruro resulta de la pérdida de un protón por parte del ácido HCl y se llama **base conjugada** del ácido. Otros ácidos minerales comunes, como el H_2SO_4 y el HNO_3, se comportan en forma parecida, igual ocurre con los ácidos orgánicos, como el ácido acético, CH_3COOH.

En forma general,

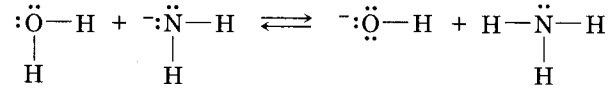
$$H{-}A + :B \rightleftharpoons A:^- + H{-}B^+$$

Ácido **Base** **Ácido conjugado** **Base conjugada**

Por ejemplo:



Ácido **Base** **Base conjugada** **Ácido conjugado**



Ácido **Base** **Base conjugada** **Ácido conjugado**

Observe que el agua puede funcionar *tanto* como un ácido *como* una base, según las circunstancias. En su reacción con el HCl, el agua es una base que acep-

ta un protón y forma el ion hidronio, H_3O^+. Sin embargo, en su reacción con un ion amida, $^-NH_2$, es un ácido que dona un protón y da lugar al amoniaco, NH_3, y al ion hidróxido, HO^-.

Problema 2.10 El ácido nítrico, HNO_3, reacciona con el amoniaco, NH_3, para formar nitrato de amonio. Escriba la reacción y diga cuál es el ácido, la base, el ácido conjugado y la base conjugada producidos.

2.8 Fuerza de ácidos y bases

Los ácidos se caracterizan por su capacidad de donar H^+. Los más fuertes, como el HCl, reaccionan casi por completo con el agua, mientras que los más débiles, como el acético, CH_3COOH, apenas lo hacen. La fuerza exacta de un ácido, HA, en solución acuosa, se describe con la constante de equilibrio K_{eq} de su disociación de equilibrio. Con base en la química general, recuerde, que los corchetes [ ] que encierran una sustancia indican que la concentración de esa especie se expresa en moles por litro, M.

$$HA + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$$

$$K_{eq} = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA][H_2O]}$$

En la solución acuosa diluida que suele usarse para medir la acidez, la concentración del agua, $[H_2O]$, permanece casi constante, aproximadamente igual a 55.6 M. Por consiguiente, se puede reformular la ecuación de equilibrio con una nueva cantidad, llamada **constante de acidez**, K_a. Esta constante, para cualquier ácido HA generalizado, es igual a la constante de equilibrio de disociación del ácido multiplicada por la concentración molar del agua pura, 55.6 M:

$$HA + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$$

$$K_a + K_{eq}[H_2O] = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

Los ácidos más fuertes tienen sus equilibrios hacia la derecha, por lo que sus constantes de acidez son mayores, mientras que los ácidos más débiles los tienen hacia la izquierda y sus constantes de acidez son menores. El intervalo de valores de K_a para los distintos ácidos es enorme; va desde más o menos 10^{15} para los más fuertes hasta unos 10^{-60} para los más débiles. En términos generales, la K_a de los ácidos inorgánicos comunes, como el H_2SO_4, HNO_3 y HCl, se encuentra en el intervalo de 10^2 a 10^9, y en el intervalo de 10^{-5} a 10^{-15} para los ácidos orgánicos. Conforme obtenga más experiencia en los capítulos posteriores, desarrollará un sentido aproximado de cuáles ácidos son "fuertes" y cuáles son "débiles" (recuerde que estos términos siempre son relativos).

Las fuerzas de los ácidos suelen expresarse con valores de pK_a, más que con valores de K_a; pK_a es el logaritmo decimal negativo de K_a:

$$pK_a = -\log K_a$$

Un ácido *más fuerte* (de mayor K_a) tiene *menos* pK_a; a la inversa, un ácido *más débil* (menor K_a) tiene pK_a *mayor*. En la tabla 2.3 se ven los pK_a de algunos ácidos comunes, en orden de su fuerza. En el apéndice B aparece una tabla más detallada.

TABLA 2.3 Fuerza relativa de algunos ácidos comunes y de sus bases conjugadas

	Ácido	Nombre	pK_a	Base conjugada	Nombre	
Ácido más débil	CH_3CH_2OH	Etanol	16.00	$CH_3CH_2O^-$	Ion etóxico	Base más fuerte
	H_2O	Agua	15.74	HO^-	Ion hidróxido	
	HCN	Ácido cianhídrico	9.31	CN^-	Ion cianuro	
	CH_3COOOH	Ácido acético	4.76	CH_3COO^-	Ion acetato	
	HF	Ácido fluorhídrico	3.45	F^-	Ion fluoruro	
	HNO_3	Ácido nítrico	−1.3	NO_3^-	Ion nitrato	
Ácido más fuerte	HCl	Ácido clorhídrico	7.0	Cl^-	Ion cloruro	Base más débil

Observe que el valor de pK_a de la tabla 2.3 para el agua es 15.74, que resulta del siguiente cálculo: la K_a de cualquier ácido en el agua es la constante de equilibrio, K_{eq}, de la disociación del ácido, multiplicada por la concentración molar del agua pura. Para la disociación ácida del agua,

$$H_2O + H_2O \rightleftharpoons OH^- + H_3O^+$$

$$K_{eq} = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O]^2} \quad \text{y} \quad K_a = K_{eq} \times [H_2O] = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

El numerador de esta expresión es la constante de producto iónico, que para el agua es $K_w = 1.0 \times 10^{-14}$, y el denominador es $[H_2O] = 55.6$ M. Por consiguiente,

$$K_a = \frac{1.0 \times 10^{-14}}{55.6} = 1.80 \times 10^{-16} \quad \text{y} \quad pK_a = 15.74$$

Observe también en la misma tabla que hay una relación inversa entre la fuerza de un ácido y la fuerza de su base conjugada. Para comprender esta relación, imagine lo que sucede con el hidrógeno ácido en una reacción: un *ácido fuer-*

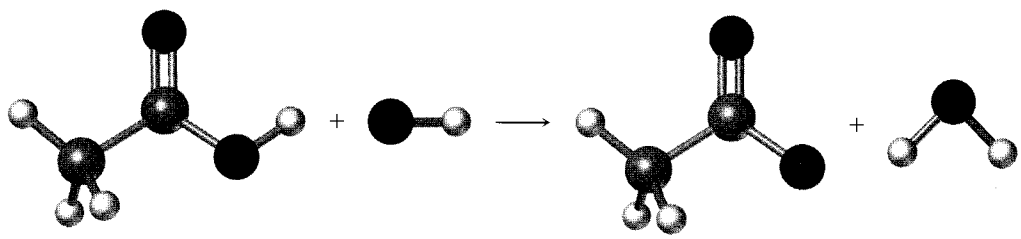
te pierde con facilidad un H^+, lo que significa que su base conjugada tiene poca afinidad hacia el H^+ y, en consecuencia, es una *base débil*. Un *ácido débil* pierde un H^+ con dificultad, lo que quiere decir que su base conjugada tiene gran afinidad para el H^+ y, por lo tanto, es una *base fuerte*. Por ejemplo, el hecho que el HCl sea un ácido fuerte, supone que el Cl^- no retiene al H^+ con firmeza, por lo cual es una base débil. Sin embargo, el agua es un ácido débil, porque el OH^- *sí* retiene al H^+ con fuerza y es una base fuerte.

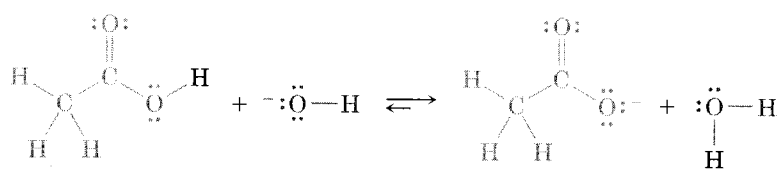
Problema 2.11 El ácido fórmico, HCOOH, tiene $pK_a = 3.75$, y el ácido pícrico, $C_6H_3N_3O_7$, $pK_a = 0.38$. ¿Cuál es el más fuerte?

Problema 2.12 El ion amida, H_2N^-, es una base mucho más fuerte que el ion hidróxido, HO^-. ¿Cuál cree que sea un ácido más fuerte, el NH_3 o el H_2O? Explique por qué.

2.9 Predicción de reacciones ácido-base a partir de valores de pK_a

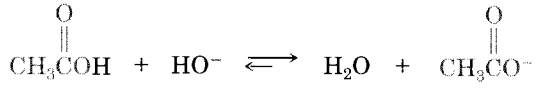
Las listas de valores de pK_a como las de la tabla 2.3 y del apéndice B son muy útiles para pronosticar si se efectuará determinada reacción ácido-base. Por ejemplo, los datos de la tabla 2.3 indican que el ácido acético ($pK_a = 4.76$) es un ácido más fuerte que el agua ($pK_a = 15.74$). Esto quiere decir que el ion hidróxido tiene mayor afinidad por el H^+ que el ion acetato y que el OH^- aceptará al H^+ del CH_3COOH para obtener CH_3COO^- y H_2O. En general, *un ácido con menor* pK_a *reaccionará con la base conjugada de un ácido con mayor* pK_a.





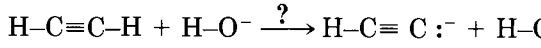
Ácido acético ($pK_a = 4.76$) **Ion hidróxido** **Ion acetato** **Agua** ($pK_a = 15.74$)

Otra forma de predecir la reactividad ácido–base es recordar que los productos de esa reacción deben ser más estables que los reactivos. En otras palabras, el ácido producido tiene que ser más débil y menos reactivo que el ácido inicial, y la base producida, más débil y menos reactiva que la base inicial. En la reacción del ácido acético con el ion hidróxido, por ejemplo, el ácido conjugado producto, H_2O, es más débil que el ácido inicial, CH_3COOH, y la base conjugada producto, CH_3COO^-, es más débil que la base inicial, OH^-.



Ácido más fuerte	Base más fuerte	Ácido más débil	Base más débil

Problema de práctica 2.4 El pK_a del agua es 15.74, y el del acetileno es 25. ¿Cuál es el ácido más fuerte? ¿El ion hidróxido reacciona con el acetileno?



Estrategia Al comparar dos ácidos, el que tiene menor pK_a es el más fuerte. Por consiguiente, el agua es un ácido más fuerte que el acetileno y cede H^+ con más facilidad.

Solución Como el agua es un ácido más fuerte y cede H^+ con más facilidad que el acetileno, el ion HO^- debe tener menos afinidad para el H^+ que el ion $HC{\equiv}C{:}^-$. En otras palabras, el anión del acetileno es una base más fuerte que el ion hidróxido y la reacción no se efectuará como está escrita.

Problema de práctica 2.5 De acuerdo con los datos de la tabla 2.3, el ácido acético tiene pK_a = 4.76. ¿Cuál es su K_a?

Estrategia Como pK_a es el logaritmo negativo de K_a, es necesario usar una calculadora capaz de determinar antilogaritmos. Se teclea el valor de pK_a (4.76), se cambia el signo (−4.76) y se determina el antilogaritmo ($\log^{-1}$), que es 1.74×10^{-5}.

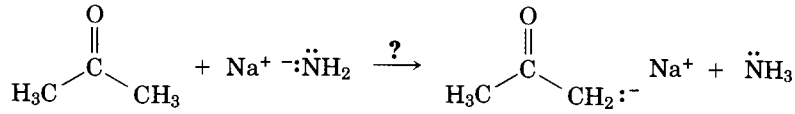
Solución $K_a = 1.74 \times 10^{-5}$.

Problema 2.13 ¿Ocurrirán las reacciones siguientes como están escritas, de acuerdo con los datos de pK_a de la tabla 2.3?

(a) $HCN + CH_3COO^- Na^+ \xrightarrow{?} Na^+ {}^-CN + CH_3COOH$

(b) $CH_3CH_2OH + Na^+ {}^-CN \xrightarrow{?} CH_3CH_2O^- Na^+ + HCN$

Problema 2.14 El amoniaco, NH_3, tiene $pK_a \approx 36$, y la acetona, $pK_a \approx 19$. ¿Se presentará la reacción siguiente?



Acetona

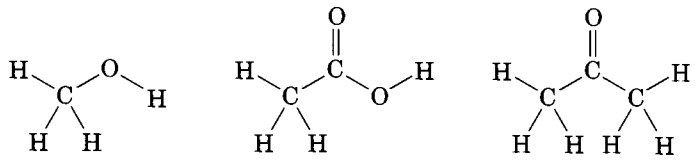
Problema 2.15 ¿Cuál es la K_a del HCN, si su $pK_a = 9.31$?

2.10 Ácidos y bases orgánicas

Muchas de las reacciones que veremos en los capítulos que siguen comprenden ácidos y bases orgánicas. Aunque es demasiado temprano para entrar en los detalles de esos procesos, al avanzar en su estudio de la química orgánica tenga presentes estas generalidades.

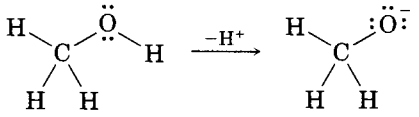
Los ácidos orgánicos son de dos clases principales: los que, como el alcohol metílico y el ácido acético, tienen un átomo de hidrógeno enlazado con un átomo de oxígeno (O–H), y los que, como la acetona, contienen un átomo de hidrógeno enlazado con un átomo de carbono vecino a un doble enlace C=O (O=C–C–H).

Algunos ácidos orgánicos

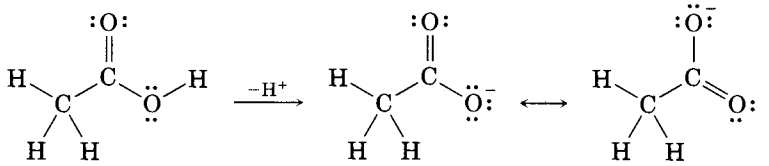


Alcohol metílico ($pK_a = 15.54$) | **Ácido acético** ($pK_a = 4.76$) | **Acetona** ($pK_a = 19.3$)

El alcohol metílico contiene un enlace O–H y es un ácido débil; el ácido acético también contiene un enlace O–H y es un ácido algo más fuerte. En ambos casos, la acidez se debe a que la base conjugada resultante de la pérdida del H^+ se estabiliza porque su carga negativa se encuentra en el átomo de oxígeno, muy electronegativo. Además, la base conjugada del ácido acético está estabilizada por resonancia (Sec. 2.4).

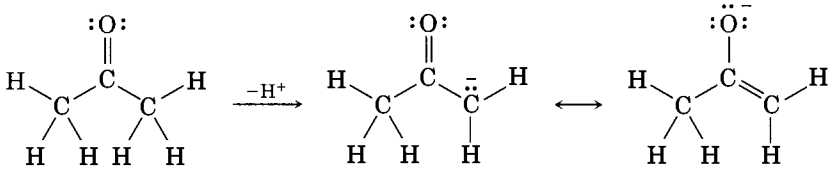


El anión se estabiliza por tener carga negativa en el átomo altamente electronegativo.



El anión se estabiliza por tener carga negativa en un átomo muy electronegativo y por la resonancia.

La acidez de la acetona se debe a que la base conjugada, derivada de la pérdida del H^+, está estabilizada por resonancia (Sec. 2.5). Además, una de las formas de resonancia estabiliza la carga negativa porque la pone en un átomo electronegativo de oxígeno.

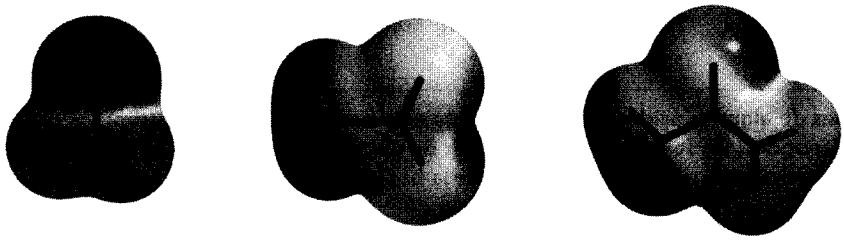


El anión se estabiliza por resonancia y por tener carga negativa en un átomo muy electronegativo.

En la figura 2.4 se ven los mapas de potencial electrostático de las bases conjugadas del alcohol metílico, el ácido acético y la acetona. Como era de esperarse, las tres sustancias muestran una cantidad apreciable de carga negativa en el oxígeno.

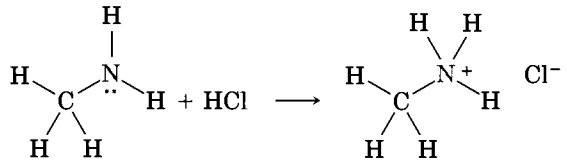
FIGURA 2.4 ▼

Mapas de potencial electrostático de las bases conjugadas de (a) alcohol metílico, (b) ácido acético y (c) acetona. Los átomos de oxígeno portan gran parte de la carga negativa que hay en las tres bases.



(a) CH_3O^- (b) $CH_3CO_2^-$ (c) $CH_3COCH_2^-$

En contraste con los ácidos orgánicos, las bases orgánicas pertenecen a una clase principal. Suelen contener un átomo de nitrógeno con un par de electrones sin compartir, por lo que se comportan como el amoniaco, NH_3. Por ejemplo, la metilamina reacciona con el HCl tal como el amoniaco:

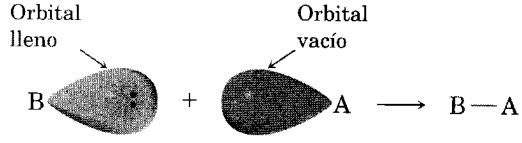


Metilamina
(una base orgánica)

2.11 Ácidos y bases: la definición de Lewis

La definición de acidez de Brønsted-Lowry —que describimos en las cuatro secciones anteriores— abarca todos los compuestos que contienen hidrógeno. Sin embargo, la *definición de Lewis* de ácidos y bases tiene más aplicación, porque no se limita a compuestos que ganan o pierden protones. Un **ácido de Lewis** es una

sustancia que *acepta un par de electrones;* una **base de Lewis** es una sustancia que *dona un par de electrones.* Ácido y base comparten el par donado en un enlace covalente.



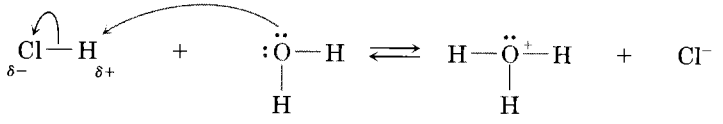
Base de Lewis **Ácido de Lewis**

Ácidos de Lewis y el formalismo de la flecha curva

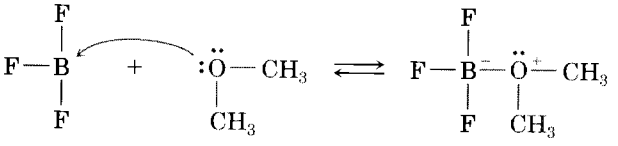
El hecho de que un ácido de Lewis deba aceptar un par de electrones significa que debe tener un orbital vacío de baja energía, o bien un enlace polar con el hidrógeno, para donar H^+ (que tiene un orbital 1*s* vacío). Así, la definición de acidez de Lewis es mucho más amplia que la de Brønsted-Lowry e incluye muchas otras especies, además del H^+. Por ejemplo, varios cationes metálicos, como el Mg^{2+}, son ácidos de Lewis porque aceptan un par de electrones cuando generan un enlace con una base. De igual modo, los compuestos de los elementos del grupo 3A, como el BF_3 y el $AlCl_3$ son ácidos de Lewis porque tienen orbitales de valencia sin llenar y pueden aceptar pares de electrones de bases de Lewis (Fig. 2.5). De manera similar, muchos compuestos de metales de transición, como el $TiCl_4$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$ y $SnCl_4$, son ácidos de Lewis.

FIGURA 2.5 ▼

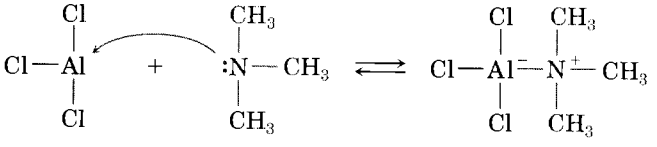
Reacciones de algunos ácidos de Lewis con algunas bases de Lewis. Los primeros aceptan un par de electrones; las segundas donan un par de electrones no enlazantes. Observe cómo se indica el movimiento de los electrones *desde* la base de Lewis *hasta* el ácido de Lewis mediante flechas curvas.



Cloruro de hidrógeno (ácido de Lewis) **Agua (base de Lewis)** **Ion hidronio**



Trifluoruro de boro (ácido de Lewis) **Éter dimetílico (base de Lewis)**



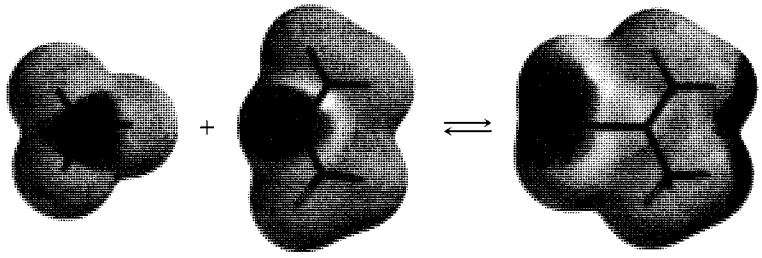
Tricloruro de aluminio (ácido de Lewis) **Trimetilamina (base de Lewis)**

Vea con atención las reacciones ácido-base de la figura 2.5 y note cómo se ilustran. En la primera reacción, el agua, una base de Lewis, usa un par de electrones para retirar al H^+ de la molécula polar de HCl. En las dos reacciones restantes, una base de Lewis dona un par de electrones a un orbital vacío de valencia de un átomo de boro o de aluminio. En las tres reacciones, la dirección de transferencia del par de electrones —de la base de Lewis rica en electrones al ácido de Lewis pobre en electrones— se indica con flechas curvas, igual que la dirección de los electrones al pasar de una estructura de resonancia a otra (Sec. 2.5). Una flecha curva siempre indica que un par de electrones se mueve *desde* el átomo de la cola de la flecha *hacia* el que está en la punta de la flecha.

El movimiento de los electrones en las reacciones ácido-base de Lewis se visualiza con claridad en los mapas de potencial electrostático. Por ejemplo, en la reacción del trifluoruro de boro con el éter dimetílico, el átomo de oxígeno del éter se hace más positivo y el boro se vuelve más negativo porque se transfiere la densidad electrónica y se establece el enlace B–O (Fig. 2.6).

FIGURA 2.6 ▼

Mapas de potencial electrostático del trifluoruro de boro, éter dimetílico y su producto de reacción de ácido–base de Lewis. El átomo de oxígeno se hace más positivo, y el boro, más negativo, ya que la densidad electrónica se transfiere y se forma el enlace B–O.



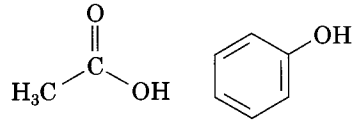
Trifluoruro de boro **Éter dimetílico** **Producto de reacción ácido–base de Lewis**

A continuación se presentan otros ejemplos de ácidos de Lewis:

Algunos ácidos de Lewis

Algunos donadores neutros de protones:

H_2O HCl HBr HNO_3 H_2SO_4



Un ácido carboxílico **Un fenol** CH_3CH_2OH **Un alcohol**

Algunos cationes:

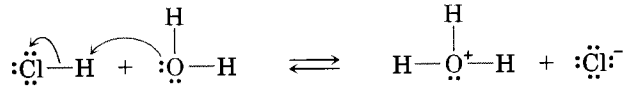
Li^+ Mg^{2+} Br^+

Algunos compuestos metálicos:

$AlCl_3$ BF_3 $TiCl_4$ $FeCl_3$ $ZnCl_2$

Bases de Lewis

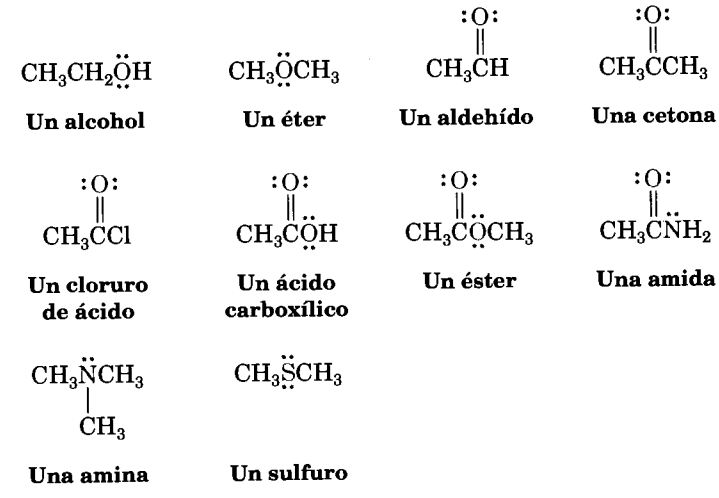
La definición de una base según Lewis, como compuesto con un par de electrones enlazantes que puede usar para formar un enlace con un ácido de Lewis, se parece a la definición de Brønsted-Lowry. Así, el H_2O, con sus dos pares de electrones no enlazantes (pares no compartidos) en el oxígeno, funciona como una base de Lewis al donar un par de electrones a un H^+ para formar el ion hidronio, H_3O^+:



Ácido **Base de Lewis** **Ion hidronio**

En un sentido más general, la mayor parte de los compuestos orgánicos oxigenados y nitrogenados son bases de Lewis porque también tienen pares de electrones no compartidos. Un compuesto con oxígeno divalente posee dos pares de electrones sin compartir; uno con nitrógeno trivalente, un par no compartido. En los siguientes ejemplos advierta que algunos compuestos pueden funcionar tanto como ácidos como bases, igual que el agua. Por ejemplo, los alcoholes y los ácidos carboxílicos funcionan como ácidos cuando ceden un H^+, pero como bases cuando su átomo de oxígeno acepta un H^+.

Algunas bases de Lewis

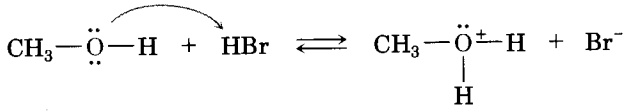


Un alcohol **Un éter** **Un aldehído** **Una cetona**

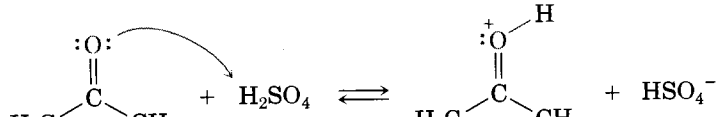
Un cloruro de ácido **Un ácido carboxílico** **Un éster** **Una amida**

Una amina **Un sulfuro**

Por ejemplo:

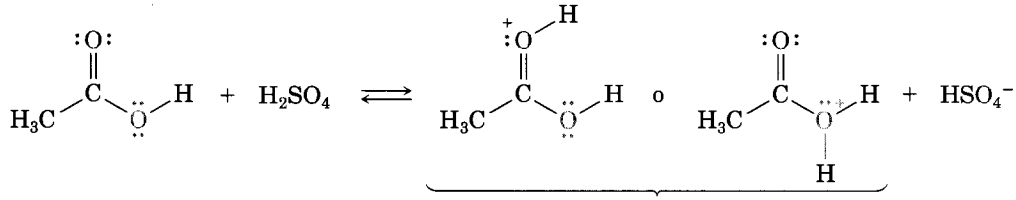


Alcohol metílico (base) **Bromuro de hidrógeno (ácido)** **Bromuro de metiloxonio**



Acetona (base) **Ácido sulfúrico**

En la lista anterior de bases de Lewis observe que algunos compuestos —como los ácidos carboxílicos, los ésteres y las amidas— tienen más de un átomo con un par de electrones no compartidos; por lo tanto, pueden reaccionar en más de un sitio. Por ejemplo, se puede protonar al ácido acético en el átomo de oxígeno con doble enlace o en el que tiene enlace sencillo:



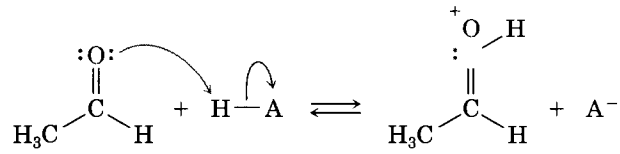
Ácido acético (base) **Ácido sulfúrico** **Ácido acético protonado**

Reaction normally occurs only once in such instances, and the more stable of the two possible protonation products is formed. For acetic acid, protonation occurs on the doubly bonded oxygen.

Problema de práctica 2.6 Use flechas curvas para indicar la forma en que el acetaldehído actúa como base de Lewis.

Estrategia Una base de Lewis dona o cede un par de electrones a un ácido de Lewis. En consecuencia, hay que ubicar los pares de electrones no compartidos en el acetaldehído y usar una flecha curva para indicar su movimiento hacia el átomo de H del ácido.

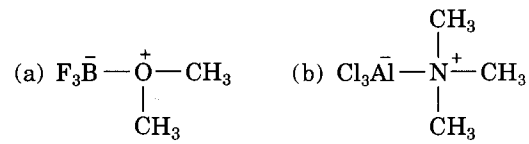
Solución El átomo de oxígeno del acetaldehído tiene dos pares de electrones sin compartir, que puede donar a un ácido de Lewis como el H^+.



Acetaldehído

Problema 2.16 Use flechas curvas para indicar cómo las especies de la parte (a) pueden actuar como base de Lewis en su reacción con HCl, e indique cómo las especies de la parte (b) pueden funcionar como ácidos de Lewis en su reacción con el OH^-.
(a) CH_3CH_2OH, $HN(CH_3)_2$, $P(CH_3)_2$, $P(CH_3)_3$ (b) H_3C^+, $B(CH_3)_3$, $MgBr_2$

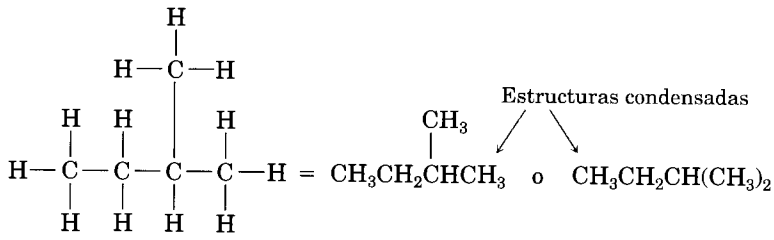
Problema 2.17 Explique por qué los siguientes productos de reacción ácido-base tienen las cargas indicadas (para esto, calcule las cargas formales):



2.12 Trazo de estructuras químicas

En las estructuras de Kekulé que hemos trazado hasta ahora, una línea entre átomos representa los dos electrones de un enlace covalente. Esas estructuras se han usado durante muchos años y son un lenguaje químico universal. Puede haber dos químicos en países distintos que no comprendan su respectiva lengua materna; pero para ellos una estructura química significa lo mismo.

La mayoría de los químicos orgánicos trazan muchas estructuras cada día y pronto encuentran que es tedioso indicar cada enlace y átomo. Por ejemplo, la vitamina A, $C_{20}H_{30}O$ tiene 51 enlaces químicos que unen a los 51 átomos. Este compuesto se puede representar indicando cada enlace y átomo, pero esto es algo tardado, y el dibujo resultante es difícil de leer. Así pues, los químicos han inventado varios métodos taquigráficos para representar las estructuras. En las **estructuras condensadas** no se muestran los enlaces sencillos carbono–hidrógeno y carbono–carbono, sino que se sobreentienden. Si un átomo de carbono tiene tres hidrógenos enlazados con él, se escribe CH_3; si son dos hidrógenos los enlazados, se escribe CH_2, y así sucesivamente. Por ejemplo, el compuesto 2-metilbutano se representa como sigue:



2-Metilbutano

Observe que los enlaces horizontales entre los carbonos no se ilustran en las estructuras condensadas; las unidades CH_3, CH_2 y CH tan sólo se ponen una al lado de la otra pero, para mayor claridad, se muestra el enlace carbono–carbono vertical en la primera estructura condensada. Observe también que en la segunda estructura condensada, las dos unidades de CH_3 fijas al carbono de CH se agrupan en la forma $(CH_3)_2$.

Todavía es más fácil usar **estructuras de esqueleto** (también conocidas como estructuras de ángulo o de palillos), como las que se ven en la tabla 2.4. Las reglas para trazarlas son simples:

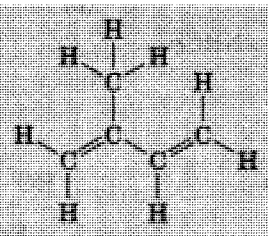
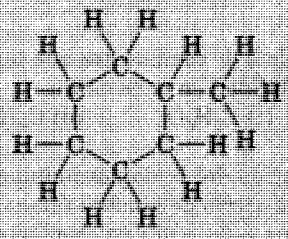
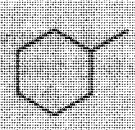
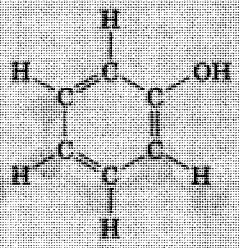
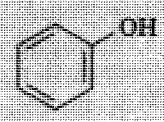
REGLA 1 Por lo general no se ilustran los átomos de carbono. En vez de ello, se supone que hay un átomo de carbono en la intersección de dos rayas (enlaces) y al final de cada raya. A veces, se indica un átomo de carbono para dar énfasis o mayor claridad.

REGLA 2 No aparecen los átomos de hidrógeno enlazados con los carbonos. Puesto que el carbono siempre tiene valencia 4, se agrega mentalmente la cantidad correcta de átomos de hidrógeno a cada carbono.

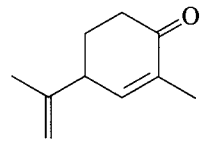
REGLA 3 Se incluye todo átomo que no sea de carbono ni de hidrógeno.

La tabla 2.4 muestra algunos ejemplos de cómo aplicar esas reglas.

TABLA 2.4 Estructuras de Kekulé y de esqueleto de algunos compuestos

Compuestos	Estructura de Kekulé	Estructura de esqueleto
Isopreno, C_5H_8		
Metilciclohexano, C_7H_{14}		
Fenol, C_6H_6O		

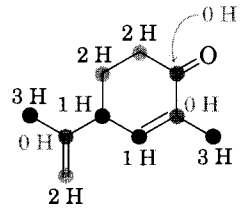
Problema de práctica 2.7 La carvona, sustancia que da lugar al olor de la menta, tiene esta estructura. Indique cuántos hidrógenos están enlazados a cada carbono e ilustre la fórmula molecular de la carvona.



Carvona

Estrategia El extremo de una raya representa un átomo de carbono con tres hidrógenos, CH_3; una intersección de dos rayas, un átomo de carbono con dos hidrógenos, CH_2; una intersección de tres rayas es un átomo de carbono con un hidrógeno, CH, y una intersección de cuatro rayas es un átomo de carbono sin hidrógenos enlazados.

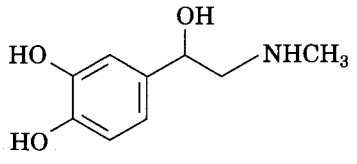
Solución



Carvona, $C_{10}H_{14}O$

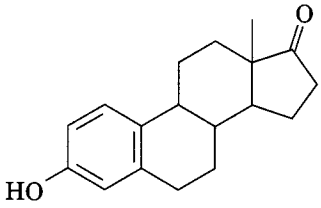
Problema 2.18 Diga cuántos hidrógenos están enlazados con cada carbono en los compuestos que siguen y muestre la fórmula molecular de cada uno.

(a)



Adrenalina

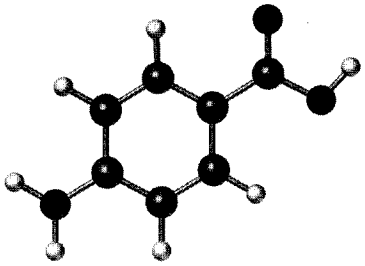
(b)



Estrona (una hormona)

Problema 2.19 Proponga estructuras de esqueleto de compuestos que tengan las fórmulas moleculares siguientes (hay más de una posibilidad en cada caso):
(a) C_5H_{12} (b) C_2H_7N (c) C_3H_6O (d) C_4H_9Cl

Problema 2.20 La siguiente es una representación del ácido *para*-aminobenzoico (PABA, del inglés *para-aminobenzoic acid*), ingrediente activo de muchos filtros solares. Indique las posiciones de los enlaces múltiples y trace una estructura de esqueleto (gris claro = C, gris oscuro = O, Negro = N y blanco = H).



2.13 Modelos moleculares

La química orgánica es una ciencia tridimensional y, con frecuencia, la forma de la molécula es primordial en la determinación de las reacciones de un compuesto. Se dispone de muchos programas de cómputo que pueden ayudar a visualizar moléculas, girándolas y manipulándolas en la pantalla. Otra técnica útil es usar modelos moleculares. Con la práctica puede aprender muchas relaciones espaciales, aun viendo sólo dibujos bidimensionales, pero no hay como elaborar un modelo molecular y girarlo con las manos para obtener diferentes perspectivas.

Existen muchas clases de modelos, algunos relativamente poco costosos y todo mundo debe tener acceso a un conjunto de modelos al estudiar este libro. Los *modelos de espacio relleno* son mejores para examinar el poblamiento en el interior de una molécula, pero por lo general los *modelos de bolas y palillos* son los menos costosos y más durables para uso estudiantil. La figura 2.7 ilustra dos clases de modelos de la molécula de ácido acético, CH_3COOH.

FIGURA 2.7 ▼

Modelos moleculares del ácido acético, CH_3COOH. (a) Espacio relleno, (b) bolas y palillos.



(a) (b)

Problema 2.21 Construya un modelo molecular del etano, $H_3C - CH_3$. Véalo en dirección del enlace C–C para visualizar las relaciones entre los hidrógenos en los carbonos diferentes y trace una representación tridimensional.

QUÍMICA EN ACCIÓN

Alcaloides: bases naturales

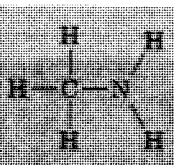
El amoniaco, NH_3, es una base débil y, como ésta, existe una gran cantidad de compuestos orgánicos nitrogenados —es decir, que contienen nitrógeno, llamados *aminas*— que son bases débiles. En los primeros años de la química orgánica, las aminas básicas derivadas de fuentes naturales se llamaban "álcali vegetal", pero hoy se conocen como *alcaloides*. El estudio de los alcaloides produjo gran parte del ímpetu en el desarrollo de la química orgánica en el siglo XIX, y todavía hoy es un campo fascinante de investigación.

La estructura de los alcaloides varía mucho, desde las sencillas hasta las inmensamente complicadas. Por ejemplo, el olor del pescado descompuesto se debe a la metilamina, pariente sencillo del amoniaco, en que un grupo CH_3 orgánico sustituye a uno de los hidrógenos del NH_3. De hecho, el uso del jugo de limón, que es ácido, para enmascarar el olor del pescado, es una simple reacción ácido–base.



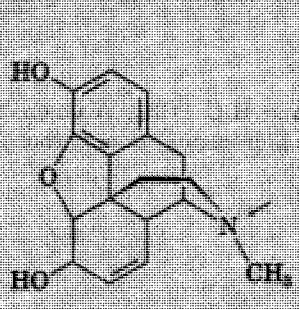
¡No se coman! El hongo mortal *Amanita muscaria* contiene muscarina y otros alcaloides tóxicos.

(continúa) ▶

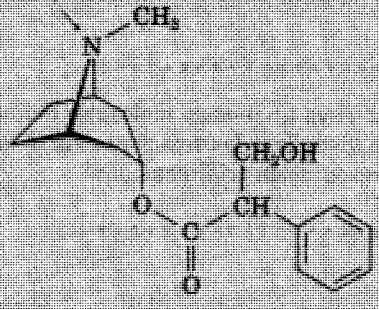


Metilamina
(se encuentra en el pescado descompuesto)

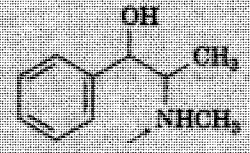
Muchos alcaloides tienen marcadas propiedades biológicas y buena parte de los agentes farmacológicos de hoy se derivan de aminas naturales. Por ejemplo, la morfina y los alcaloides afines, del opio de la amapola, se usan para aliviar el dolor; la atropina, de la planta *Atropa belladonna*, llamada comúnmente belladona, se usa como agente antiespasmódico en el tratamiento de la colitis, y la efedrina, de la planta china *Ephedra sinica*, se usa como broncodilatador y descongestivo.



Morfina



Atropina



Efedrina

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

ácido conjugado, 51
ácido de Brønsted-Lowry, 51
ácido de Lewis, 57
base conjugada, 51
base de Brønsted-Lowry, 51
base de Lewis, 57
carga formal, 43
constante de acidez (K_a), 52

Con frecuencia, las moléculas orgánicas tienen **enlaces covalentes polares** porque comparten electrones en forma asimétrica debido a diferencias de **electronegatividad** de sus átomos. Por ejemplo, un enlace carbono–cloro es polar porque el cloro atrae a los electrones compartidos más que el carbono. Los enlaces carbono–hidrógeno son relativamente no polares. Muchas moléculas, en conjunto, también son polares debido a los efectos acumulados de enlaces polares individuales y pares de electrones no compartidos. La polaridad de una molécula se mide por su **momento dipolar**, μ.

Para indicar la presencia de **cargas formales** en átomos o moléculas se usan signos más (+) y menos (−). La asignación de cargas formales a átomos específicos es una técnica de contabilidad que permite rastrear a los electrones de valencia en torno a un átomo.

No es posible representar algunas sustancias —como el nitrometano, el benceno y el ion acetato— mediante una sola estructura de Lewis o de rayas, por lo que hay que considerarlas como un **híbrido de resonancia** de dos o más estructuras, ninguna de las cuales es correcta por ella misma. La única diferencia en-

dipolar, 44
efecto inductivo, 38
electronegatividad (EN), 36
enlace covalente polar, 36
estructura condensada, 62
estructura de esqueleto, 62
formas de resonancia, 44
híbrido de resonancia, 45
momento dipolar (μ), 38

tre dos formas de resonancia está en la ubicación de sus electrones π o no enlazantes. Los núcleos conservan su lugar en ambas estructuras.

La acidez y la basicidad están muy relacionadas con la polaridad y la electronegatividad. Un **ácido de Brønsted-Lowry** es un compuesto que puede donar o ceder un protón (ion hidrógeno, H^+); una **base de Brønsted-Lowry** es un compuesto que puede aceptar un protón. La fuerza de un ácido o base de Brønsted-Lowry se expresa con su **constante de acidez,** o con pK_a, el logaritmo decimal negativo de dicha constante. Mientras mayor es el pK_a, el ácido es más débil. La definición de Lewis relativa a ácidos y bases es más útil. Un **ácido de Lewis** es un compuesto con un orbital vacío de baja energía que puede aceptar un par de electrones; como ejemplos tenemos el BF_3, el $AlCl_3$ y el H^+. Una **base de Lewis** es un compuesto que puede donar un par de electrones no compartidos (por ejemplo, NH_3 y H_2O). La mayor parte de las moléculas orgánicas que contienen oxígeno y nitrógeno son bases de Lewis.

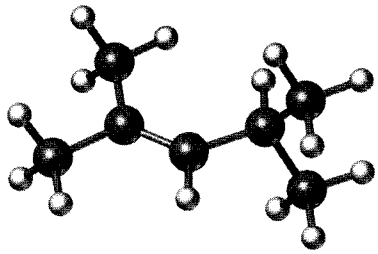
Se acostumbra describir las moléculas orgánicas mediante estructuras condensadas o con estructuras de esqueleto. En las **estructuras condensadas**, los enlaces carbono–carbono y carbono–hidrógeno no se indican. En las **estructuras de esqueleto** sólo se muestran los enlaces, no los átomos. Se supone que un átomo de carbono está en los extremos de las líneas y en sus intersecciones (o enlaces); la cantidad correcta de átomos de hidrógeno se lleva en la cabeza.

Visualización de la química

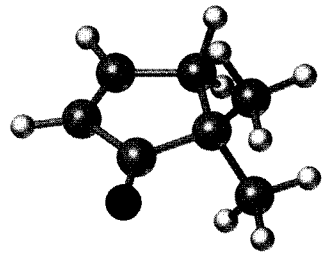
(Los problemas 2.1 a 2.21 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

2.22 Convierta cada uno de los modelos siguientes en una estructura de esqueleto. Sólo se indican las conexiones entre los átomos, no así los enlaces múltiples (gris claro = C, negro = O, gris oscuro = N, blanco = H).

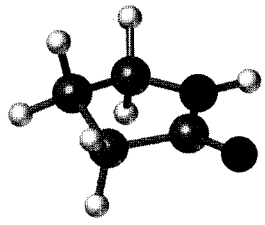
(a)



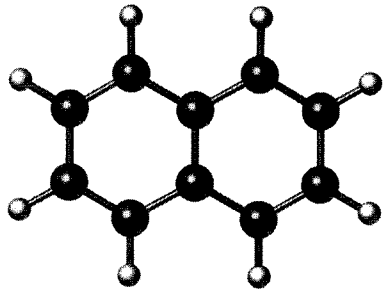
(b)



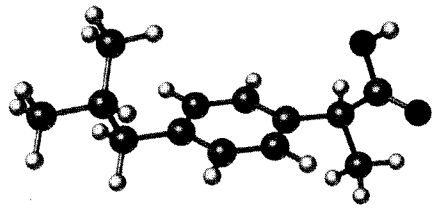
(c)



2.23 Agregue los enlaces múltiples en el modelo siguiente del naftaleno, $C_{10}H_8$ (gris = C, blanco = H). ¿Cuántas estructuras de resonancia tiene el naftaleno?



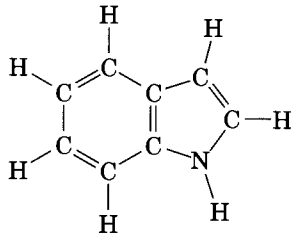
2.24 La siguiente es una representación del ibuprofén, analgésico común que se vende en las farmacias. Indique las posiciones de los enlaces múltiples y trace una estructura de esqueleto (gris claro = C, negro = O, blanco = H).



Problemas adicionales

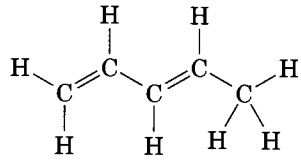
2.25 Convierta las estructuras que siguen en dibujos de esqueleto.

(a)



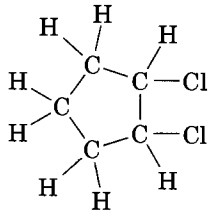
Indol

(b)



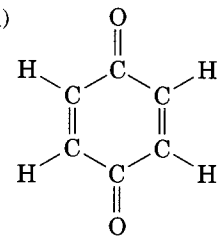
1,3-Pentadieno

(c)



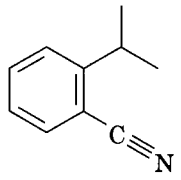
1,2-Diclorociclopentano

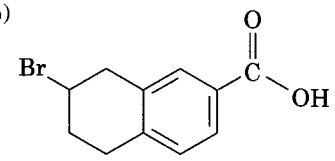
(d)

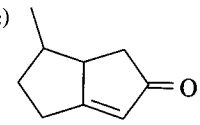


Quinona

2.26 Cite la cantidad de átomos de hidrógeno enlazados con cada átomo de carbono en las sustancias siguientes y escriba la fórmula molecular de cada una:

(a) 

(b) 

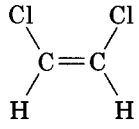
(c) 

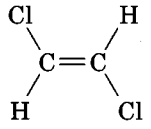
2.27 Identifique el elemento más electronegativo en cada una de las moléculas que siguen:
(a) CH_2FCl (b) $FCH_2CH_2CH_2Br$ (c) $HOCH_2CH_2NH_2$ (d) CH_3OCH_2Li

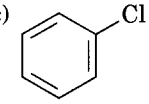
2.28 Use la tabla de electronegatividad (Fig. 2.2) para pronosticar qué enlace de cada uno de los conjuntos siguientes es más polar:
(a) H_3C–Cl o Cl–Cl (b) H_3C–H o H–Cl
(c) HO–CH_3 o $(CH_3)_3Si$–CH_3 (d) H_3C–Li o Li–OH

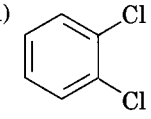
2.29 Indique la dirección de la polaridad del enlace en cada compuesto del problema 2.28.

2.30 ¿Cuál de estas moléculas tiene momento dipolar? Indique la dirección esperada de cada momento.

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

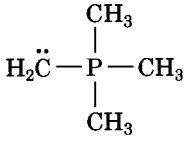
2.31 El fosgeno, $Cl_2C{=}O$, tiene menor momento dipolar que el formaldehído, $H_2C{=}O$. Explique por qué.

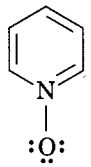
2.32 El momento dipolar del HCl es 1.08 D y la longitud del enlace H−Cl es 136 pm. ¿Cuál es el carácter iónico porcentual del enlace H−Cl?

2.33 El fluorometano (CH_3F, μ = 1.81 D) tiene menor momento dipolar que el clorometano (CH_3Cl, μ = 1.87 D) aun cuando el flúor es más electronegativo que el cloro. Explique por qué.

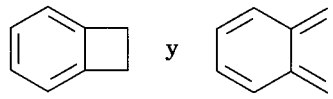
2.34 Calcule las cargas formales en los átomos escritos en gris.

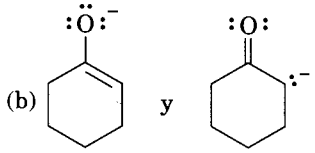
(a) $(CH_3)_2\ddot{O}BF_3$ (b) $H_2\ddot{C}-N{\equiv}N:$ (c) $H_2C{=}N{=}\ddot{N}:$

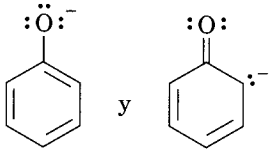
(d) $:\ddot{O}{=}\ddot{O}-\ddot{O}:$ (e) 

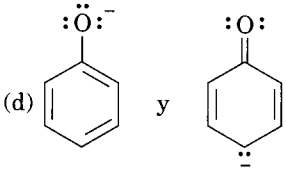
(f) 

2.35 ¿Cuál de los siguientes pares de estructuras representa formas de resonancia?

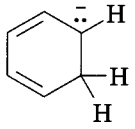
(a)  y

(b) 

(c)  y

(d)  y

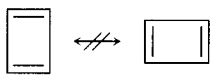
2.36 Trace todas las estructuras de resonancia que pueda para estas especies:

(a) $H_3C-\overset{\displaystyle :O:}{\overset{\|}{C}}-\ddot{C}H_2^-$ (b) 

(c) $H_2\ddot{N}-\overset{\displaystyle :NH_2}{\overset{|}{C}}=\overset{+}{N}H_2$ (d) $H_3C-\ddot{S}-\overset{+}{C}H_2$

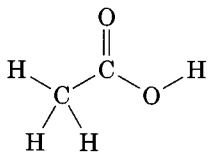
(e) $H_2C=CH-CH=CH-\overset{+}{C}H-CH_3$

2.37 El ciclobutadieno tiene molécula rectangular, con dos dobles enlaces más cortos, y dos enlaces sencillos más largos. ¿Por qué las estructuras que siguen *no* representan formas de resonancia?



2.38 Los alcoholes pueden reaccionar como ácidos o bases débiles, de igual forma que el agua. Indique la reacción del alcohol metílico, CH_3OH, con un ácido fuerte como el HCl, y con una base fuerte, como Na^+ o $^-NH_2$.

2.39 El hidrógeno del O–H del ácido acético es mucho más ácido que cualquiera de los hidrógenos de C–H. Explique por qué.



Ácido acético

2.40 ¿Cuáles de las sustancias de abajo es probable que actúen como ácidos de Lewis y cuáles como bases de Lewis?

(a) $AlBr_3$ (b) $CH_3CH_2NH_2$ (c) BH_3
(d) HF (e) CH_3SCH_3 (f) $TiCl_4$

2.41 Trace una estructura de Lewis, de punto por electrón, para cada una de las moléculas del problema 2.40; muestre todos los pares de electrones no compartidos que haya.

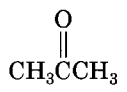
2.42 Complete estas ecuaciones ácido-base:

(a) $CH_3OH + H_2SO_4 \rightleftharpoons ?$
(b) $CH_3OH + NaNH_2 \rightleftharpoons ?$
(c) $CH_3NH_3^+Cl^- + NaOH \rightleftharpoons ?$

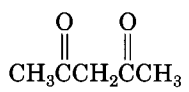
2.43 Asigne cargas formales a los átomos, en cada una de las moléculas siguientes:

(a) $H_3C-\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\ddot{N}}}}}-\ddot{O}:$ (b) $H_3C-\ddot{N}-N\equiv N:$ (c) $H_3C-\ddot{N}=N=\ddot{N}:$

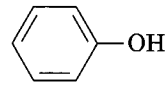
2.44 Clasifique las sustancias que siguen por acidez creciente:



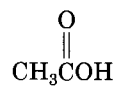
Acetona
(pK_a = 19.3)



2,4-Pentanodiona
(pK_a = 9)



Fenol
(pK_a = 9.9)

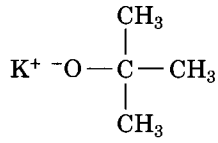


Ácido acético
(pK_a = 4.76)

2.45 ¿Cuál, si es que la hay, de las cuatro sustancias del problema 2.44 es un ácido suficientemente fuerte como para reaccionar casi por completo con NaOH? (El pK_a del H_2O es 15.74.)

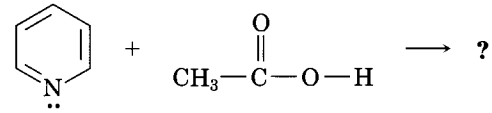
2.46 El ion amonio (NH_4^+, pK_a = 9.25) tiene menos pK_a que el ion metilamonio ($CH_3NH_3^+$, pK_a = 10.66). ¿Cuál es la base más fuerte, el amoniaco (NH_3) o la metilamina (CH_3NH_2)? Explique por qué.

2.47 ¿El anión *ter*-butóxido es una base suficientemente fuerte como para reaccionar con el agua? En otras palabras, ¿puede prepararse una solución de *ter*-butóxido de potasio en agua? El pK_a del alcohol *ter*-butílico es de unos 18.



***Ter*-Butóxido de potasio**

2.48 Pronostique la estructura del producto que se forma en la reacción de la piridina —base orgánica— con el ácido acético —ácido orgánico— y trace flechas curvas para indicar la dirección del movimiento de los electrones.



Piridina **Ácido acético**

2.49 Calcule los valores de K_a a partir de estos pK_a:
(a) Acetona, pK_a = 19.3 (b) Ácido fórmico, pK_a = 3.75

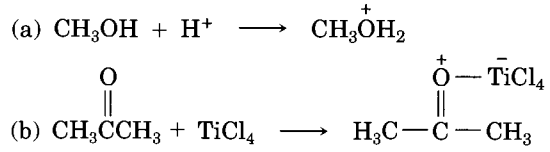
2.50 Calcule valores de pK_a a partir de las K_a siguientes:
(a) Nitrometano, $K_a = 5.0 \times 10^{-11}$ (b) Ácido acrílico, $K_a = 5.6 \times 10^{-5}$

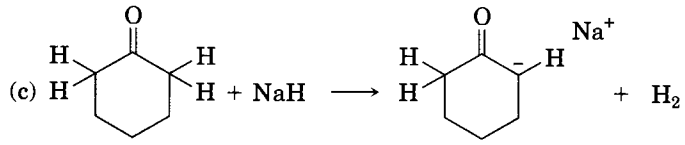
2.51 ¿Cuál es el pH de una solución 0.050 M de ácido fórmico? (Véase el problema 2.49.)

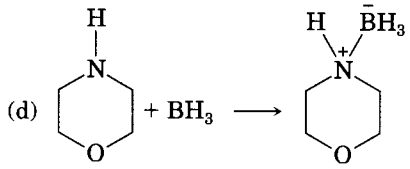
2.52 El bicarbonato de sodio, $NaHCO_3$, es la sal de sodio del ácido carbónico (H_2CO_3), pK_a = 6.37. ¿Cuál(es) de las sustancias del problema 2.44 reacciona(n) con esta sal?

2.53 Suponga que tiene dos botellas sin etiqueta y que una contiene fenol (pK_a = 9.9) y la otra, ácido acético (pK_a = 4.76). De acuerdo con su respuesta al problema 2.52, proponga un medio sencillo para averiguar qué hay en cada botella.

2.54 Identifique los ácidos y las bases en las reacciones siguientes:

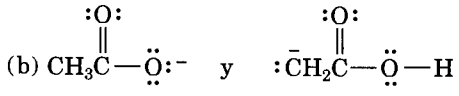


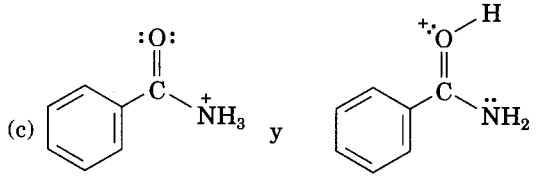
(c) 

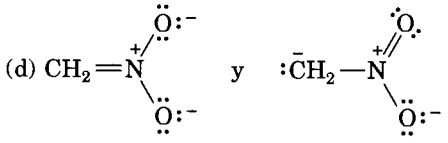
(d) 

2.55 ¿Cuál(es) de estos pares representa(n) estructuras de resonancia?

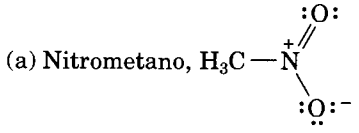
(a) $CH_3C{\equiv}\overset{+}{N}{-}\ddot{O}:^{-}$ y $CH_3\overset{+}{C}{=}\ddot{N}{-}\ddot{O}:^{-}$

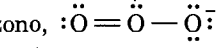
(b) 

(c) 

(d) 

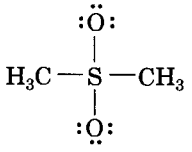
2.56 Trace todas las estructuras de resonancia para las especies siguientes, agregando las cargas formales correctas a cada una:

(a) Nitrometano, 

(b) Ozono, 

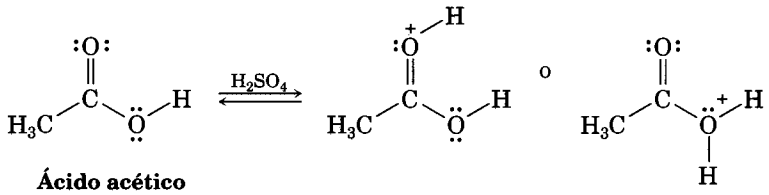
(c) Diazometano, $H_2C{=}\overset{+}{N}{=}\ddot{N}:$

2.57 La dimetil sulfona tiene un momento dipolar μ = 4.4 D. Calcule las cargas formales presentes en el oxígeno y el azufre y sugiera una geometría de la molécula consistente con el momento dipolar observado.



Dimetil sulfona

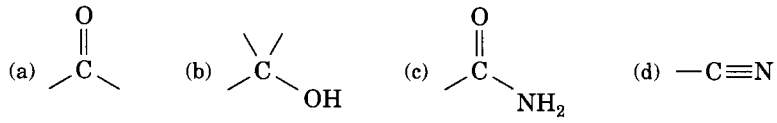
2.58 En la sección 2.11 dijimos que se puede protonar el ácido acético con H_2SO_4, sea en su oxígeno de doble enlace o en su oxígeno de enlace sencillo. Trace estructuras de resonancia de los productos posibles, para explicar por qué el producto de la protonación del oxígeno del doble enlace es más estable.



Ácido acético

Perspectiva

2.59 Las moléculas orgánicas se pueden clasificar de acuerdo con los *grupos funcionales* que contienen. Un grupo funcional es un conjunto de átomos con una reactividad química característica. Emplee los valores de electronegatividad de la figura 2.2 para predecir la polaridad de los grupos funcionales que siguen (véase la Sec. 3.1).

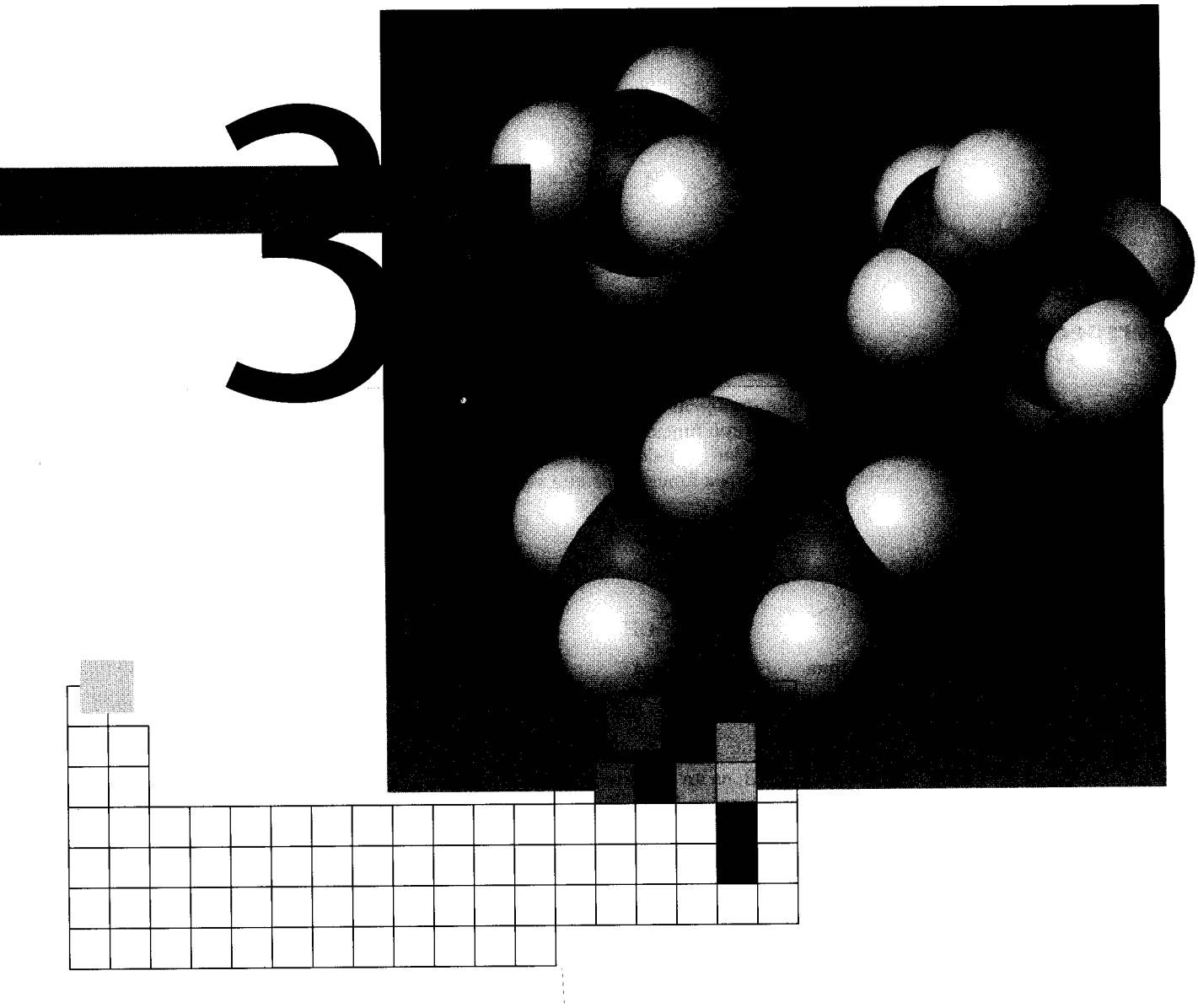


Cetona **Alcohol** **Amida** **Nitrilo**

2.60 El fenol, C_6H_5OH, es un ácido más fuerte que el alcohol metílico, CH_3OH, aun cuando ambos contienen un grupo O—H. Trace las estructuras de los aniones que resultan de la pérdida del H^+ del fenol y del alcohol metílico; use estructuras de resonancia para explicar la diferencia de acidez. (Vea la Sec. 17.3.)



Fenol (pK_a = 9.89) **Alcohol metílico (pK_a = 15.54)**



Compuestos orgánicos: alcanos y cicloalcanos

Según *Chemical Abstracts*, publicación que resume y clasifica la literatura química, hay más de 18 millones de compuestos orgánicos conocidos. Cada uno tiene propiedades físicas propias, como punto de fusión y punto de ebullición, así como una reactividad química peculiar.

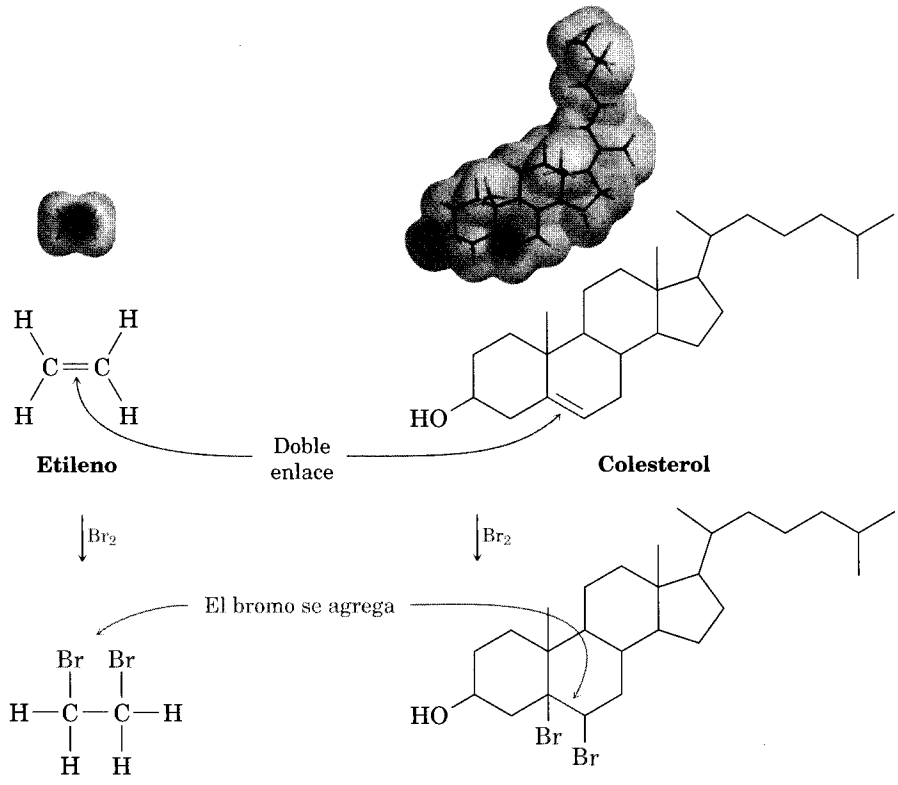
A lo largo de muchos años de experiencia se ha visto que los compuestos orgánicos se pueden clasificar en familias, de acuerdo con sus características estructurales, y que los miembros de determinada familia suelen tener comportamientos químicos parecidos. En lugar de manejar 18 millones de compuestos con reactividad aleatoria, hay algunas docenas de familias cuya química se puede predecir razonablemente. En el resto del libro estudiaremos la química de familias específicas; comenzaremos en este capítulo con la familia más sencilla, la de los *alcanos*.

3.1 Grupos funcionales

Las características estructurales que hacen posible clasificar los compuestos por su reactividad se llaman *grupos funcionales.* Un **grupo funcional** es un conjunto de átomos en una molécula, que tiene un comportamiento químico característico. Químicamente, un grupo funcional dado se comporta casi igual en cada molécula de la que forma parte. Por ejemplo, uno de los grupos funcionales más sencillos es el doble enlace carbono–carbono. El etileno, el compuesto más simple con un doble enlace, participa en reacciones muy similares a las del colesterol, que es una molécula mucho más complicada, pero que también contiene un doble enlace. Por ejemplo, ambos reaccionan con el Br_2 y dan productos en que se ha agregado un átomo de Br a cada carbono del doble enlace (Fig. 3.1). Este ejemplo es característico: *la química de toda molécula orgánica, sin importar su tamaño y complejidad, está determinada por los grupos funcionales que contiene.*

FIGURA 3.1

Reacciones del etileno y del colesterol con el bromo. En ambas moléculas, los mapas de potencial electrostático muestran pautas parecidas de carga para el grupo funcional de doble enlace carbono–carbono. En consecuencia, el bromo reacciona igual en ambos casos. En este caso, el tamaño y la complejidad del resto de las moléculas no es importante.



Examine con cuidado la tabla 3.1, donde aparecen muchos de los grupos funcionales comunes, con ejemplos de su ocurrencia. Algunos grupos sólo tienen dobles o triples enlaces carbono–carbono; otros poseen átomos de halógeno y otros más incluyen oxígeno, nitrógeno o azufre. Le aconsejamos familiarizarse con las estructuras de los grupos que aparecen en esa tabla, para que los pueda reconocer al verlos de nuevo. Gran parte de la química que estudiaremos será la de estos grupos funcionales.

TABLA 3.1 Estructura de algunos de los grupos funcionales más comunes

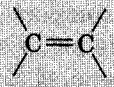
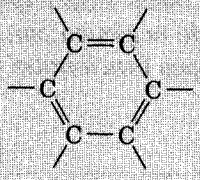
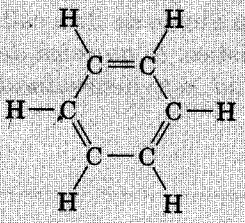
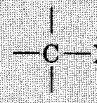
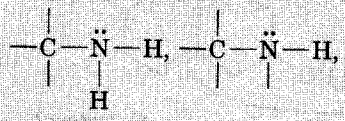
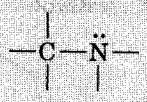
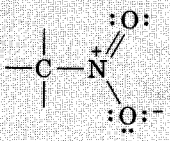
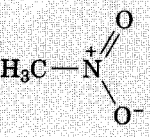
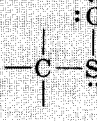
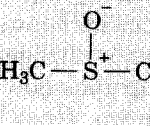
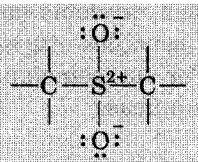
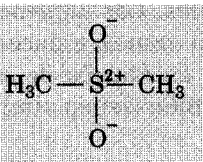
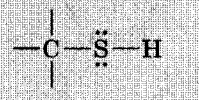
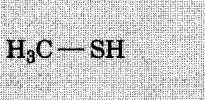
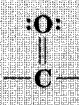
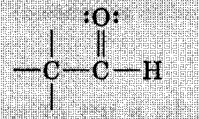
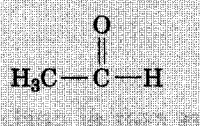
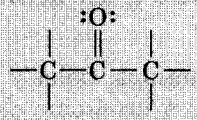
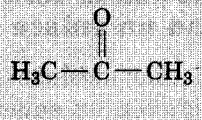
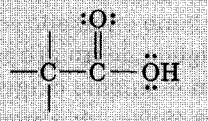
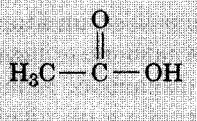
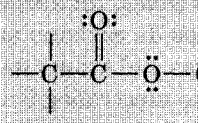
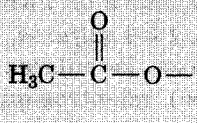
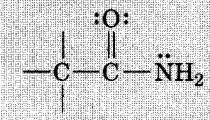
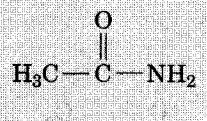
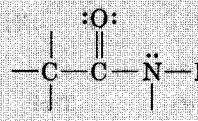
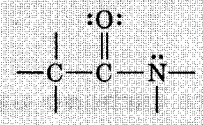
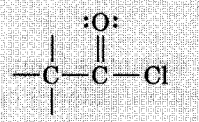
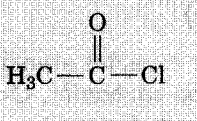
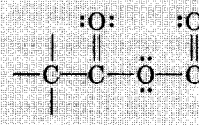
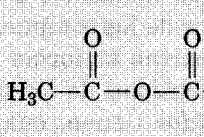
Nombre de la familia	Estructura del grupo funcional[a]	Ejemplo sencillo	Terminación del nombre
Alcanos	(Contiene sólo enlaces sencillos C—H y C—C)	CH_3CH_3	*-ano* Etano
Alquenos		$H_2C{=}CH_2$	*-eno* Eteno (etileno)
Alquinos	$-C{\equiv}C-$	$H-C{\equiv}C-H$	*-ino* Etino (acetileno)
Arenos			Ninguna Benceno
Halogenuros	 (X = F, Cl, Br, I)	H_3C-Cl	Ninguna Clorometano
Alcoholes		H_3C-O-H	*-ol* Metanol
Éteres		$H_3C-O-CH_3$	*éter* Éter dimetílico
Aminas	 	H_3C-NH_2	*-amina* Metilamina
Nitrilos		$H_3C-C{\equiv}N$	*-nitrilo* Etanonitrilo (acetonitrilo)
Nitro			Ninguna Nitrometano
Sulfuros		$H_3C-S-CH_3$	*sulfuro* Sulfuro de dimetilo
Sulfóxidos			*sulfóxido* Sulfóxido de dimetilo

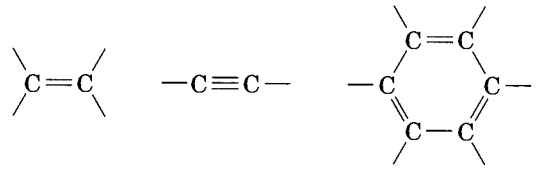
TABLA 3.1 (Continuación)

Nombre de la familia	Estructura del grupo funcional[a]	Ejemplo sencillo	Terminación del nombre
Sulfonas			*sulfona* Dimetil sulfona
Tioles			*-tiol* Metanotiol
Carbonilos			
Aldehídos			*-al* Etanal (acetaldehído)
Cetonas			*-ona* Propanona (acetona)
Ácidos carboxílicos			*-ácido oico* Ácido etanoico (ácido acético)
Ésteres			*-oato* Etanoato de metilo (acetato de metilo)
Amidas			*-amida* Etanamida (acetamida)
			
			
Cloruros de ácido carboxílico			*-cloruro oílo* Cloruro de etanoílo (cloruro de acetilo)
Anhídridos de ácido carboxílico			*-anhídrido oico* Anhídrido etanoico (anhídrido acético)

[a]Se supone que los enlaces cuyas conexiones no se especifican están fijos a átomos de carbono o hidrógeno en el resto de la molécula.

Grupos funcionales con enlaces carbono–carbono múltiples

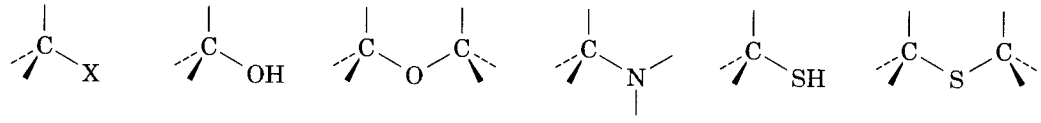
Los alquenos, alquinos y arenos (compuestos aromáticos) contienen enlaces carbono–carbono múltiples. Los *alquenos* presentan un doble enlace, los *alquinos*, un triple enlace, y los *arenos*, enlaces dobles y sencillos que alternan en un anillo de seis miembros de átomos de carbono. Por sus semejanzas de estructura, esos compuestos también tienen similitudes químicas.



Alcano **Alquino** **Areno (anillo aromático)**

Grupos funcionales con el carbono unido a un átomo electronegativo con un enlace sencillo

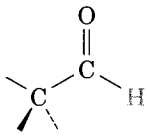
Los halogenuros de alquilo, alcoholes, éteres, aminas, tioles y sulfuros tienen un átomo de carbono unido con un enlace sencillo a un átomo electronegativo. Los *halogenuros de alquilo* poseen un átomo de carbono enlazado con un halógeno; los *alcoholes*, un átomo de carbono enlazado al oxígeno de un grupo hidroxilo (−OH); los *éteres*, dos átomos de carbono enlazados con el mismo oxígeno; las *aminas*, un átomo de carbono enlazado a un nitrógeno; los *tioles*, un átomo de carbono enlazado a un grupo –SH, y los *sulfuros*, dos átomos de carbono enlazados al mismo azufre. En todos los casos, los enlaces son polares y el átomo de carbono tiene carga parcial positiva ($\delta+$), mientras que el átomo electronegativo tiene una carga parcial negativa ($\delta-$).



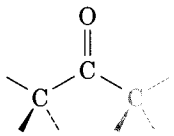
Halogenuro de alquilo **Alcohol** **Éter** **Amina** **Tiol** **Sulfuro**

Grupos funcionales con un doble enlace carbono–oxígeno (grupos carbonilo)

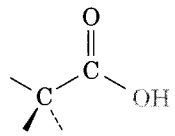
En la tabla 3.1 ponga especial atención en las distintas familias de compuestos que contienen al *grupo carbonilo*, C=O. Los dobles enlaces carbono–oxígeno se encuentran en algunos de los compuestos más importantes de la química orgánica, los cuales se comportan en forma parecida en muchos aspectos, pero difieren dependiendo de la identidad de los átomos enlazados con el carbono del grupo carbonilo. Los *aldehídos* tienen, cuando menos, un hidrógeno enlazado con el C=O; las *cetonas*, dos carbonos enlazados con el C=O; los *ácidos carboxílicos* tienen un grupo –OH enlazado al C=O; los *ésteres*, un oxígeno como el de los éteres enlazado con el C=O; las *amidas*, un nitrógeno de amina enlazado con el C=O; los *cloruros de ácido*, un cloro enlazado con el C=O, etcétera.



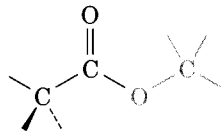
Aldehído



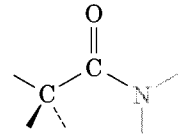
Cetona



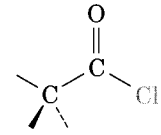
Ácido carboxílico



Éster

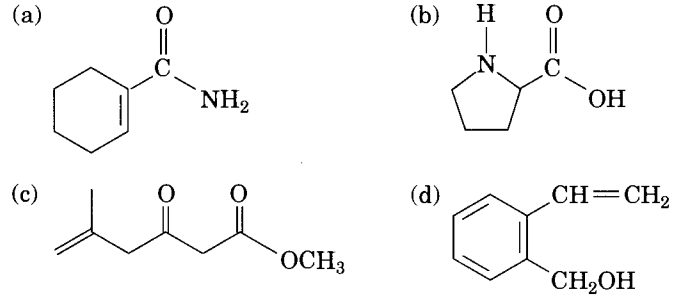


Amida



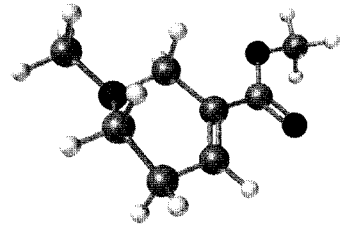
Cloruro de ácido

Problema 3.1 Identifique los grupos funcionales en cada una de las moléculas:



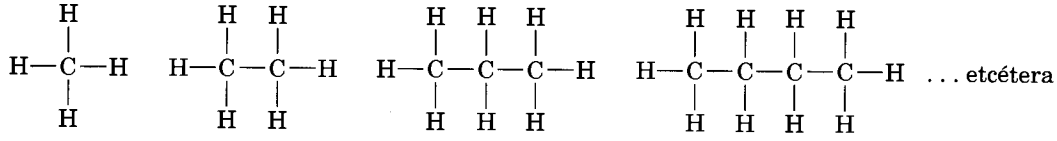
Problema 3.2 Proponga estructuras para moléculas simples con los grupos funcionales siguientes:
(a) Alcohol (b) Anillo aromático (c) Ácido carboxílico
(d) Amina (e) Cetona y amina a la vez (f) Dos enlaces dobles

Problema 3.3 Identifique los grupos funcionales en la perspectiva que sigue de la molécula de arecolina, sustancia que se usa en veterinaria para controlar las lombrices. Convierta la perspectiva en una estructura de rayas y en una fórmula molecular (gris claro = C, gris oscuro = O, blanco = H).



3.2 Alcanos e isómeros de alcanos

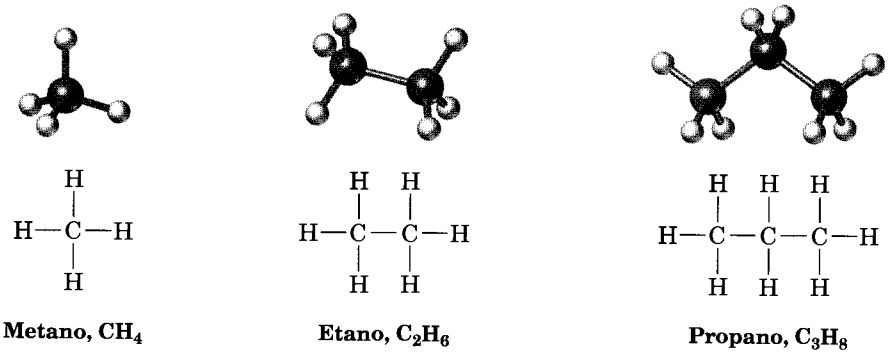
En la sección 1.8 vimos que el enlace sencillo carbono–carbono es consecuencia del traslape σ (de frente) de orbitales sp^3 del carbono. Si imaginamos la unión de tres, cuatro, cinco o más átomos de carbono con enlaces C–C sencillos, podremos generar la gran familia de moléculas llamada de los *alcanos*.



Metano **Etano** **Propano** **Butano**

Los **alcanos** se suelen denominar *hidrocarburos saturados:* **hidrocarburos** porque sólo contienen carbono e hidrógeno; **saturados** porque sólo presentan enlaces sencillos C–C y C–H, por lo que contienen la cantidad máxima de hidrógenos por carbono. Su fórmula general es C_nH_{2n+2}, donde n es un entero. Los alcanos también se conocen como compuestos **alifáticos**, nombre derivado de *aleiphas*, que en griego significa "grasa". Más adelante veremos que las grasas animales contienen largas cadenas de carbono parecidas a las de los alcanos.

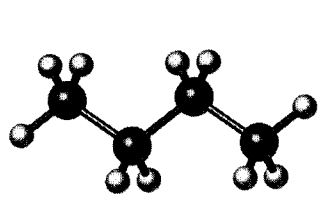
Trate de imaginarse las formas en que se pueden combinar el carbono y el hidrógeno para formar alcanos. Con un carbono y cuatro hidrógenos, sólo es posible que haya una estructura: el metano, CH_4; de igual manera, nada más hay una combinación posible con dos carbonos y seis hidrógenos: el etano, CH_3CH_3, y una combinación posible de tres carbonos con ocho hidrógenos (propano, $CH_3CH_2CH_3$). Sin embargo, si se combinan cantidades mayores de carbonos e hidrógenos, el resultado puede ser más de una clase de moléculas. Por ejemplo, hay *dos* sustancias cuya fórmula es C_4H_{10}: los cuatro carbonos pueden estar en una fila (butano) o ramificarse (isobutano). De igual forma, se puede ver que hay tres moléculas de C_5H_{12}, y así sucesivamente, en alcanos mayores.

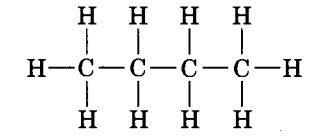


Metano, CH_4 **Etano, C_2H_6** **Propano, C_3H_8**

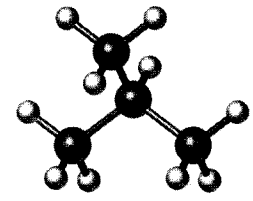
Los compuestos como el butano y el pentano, cuyos carbonos están unidos formando una cadena, se llaman **alcanos de cadena recta**, o **alcanos normales**. Los compuestos como el 2-metilpropano (isobutano), el 2-metilbutano y el 2, 2-dimetilpropano, cuyas cadenas de carbonos se ramifican, se denominan **alcanos de cadena ramificada**. La diferencia entre las dos clases es que se puede trazar una recta que una los carbonos de un alcano de cadena abierta sin regresar en el trazo ni despegar el lápiz del papel. Sin embargo, para un alcano de cadena ramificada hay que volver por el trazo o levantar el lápiz, para trazar una línea que una todos los carbonos.

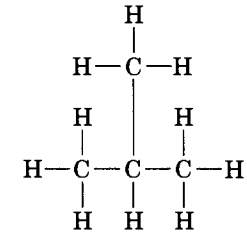
C_4H_{10}





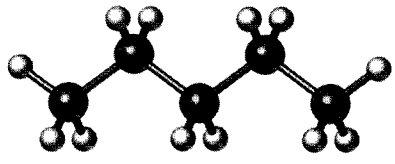
Butano

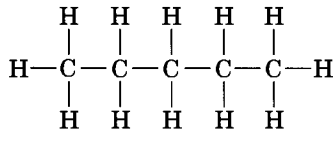




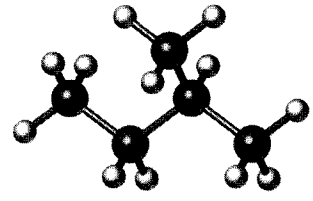
Isobutano
(2-metilpropano)

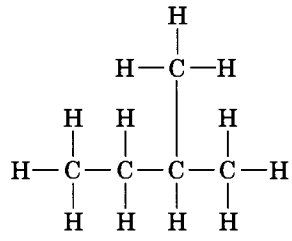
C_5H_{12}



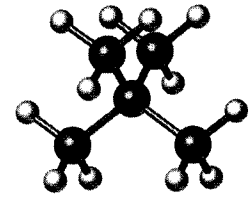


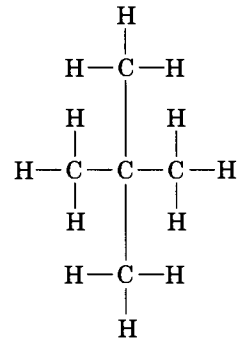
Pentano





2-metilbutano





2,2-Dimetilpropano

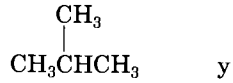
Los compuestos como las dos moléculas de C_4H_{10} y las tres moléculas de C_5H_{12}, que tienen la misma fórmula pero sus estructuras son diferentes, se llaman *isómeros*, del griego *isos* y *meros*, que quiere decir "hechos de las mismas partes". Los **isómeros** son compuestos con las mismas cantidades y clases de átomos, pero difieren en la manera en que éstos se ordenan. Compuestos como el butano y el isobutano, cuyos átomos están unidos de modo distinto, se denominan **isómeros constitucionales** o **isómeros de constitución**. Veremos poco más adelante que hay otras posibles clases de isómeros, aun entre compuestos cuyos átomos están conectados en el mismo orden. Como se ve en la tabla 3.2, la cantidad de isómeros posibles de alcanos aumenta abrumadoramente a medida que se incrementa la cantidad de átomos de carbono.

TABLA 3.2 Cantidad de isómeros de alcanos

Fórmula	Cantidad de isómeros	Fórmula	Cantidad de isómeros
C_6H_{14}	5	$C_{10}H_{22}$	75
C_7H_{16}	9	$C_{15}H_{32}$	4,347
C_8H_{18}	18	$C_{20}H_{42}$	366,319
C_9H_{20}	35	$C_{30}H_{62}$	4,111,846,763

El isomerismo o isomería constitucional no se limita a los alcanos; se presenta con mucha frecuencia en química orgánica. Los isómeros de constitución pueden tener distintos esqueletos de átomos de carbono (como el isobutano y el butano), grupos funcionales diferentes (como en el alcohol etílico y el éter dimetílico) o diversas ubicaciones del grupo funcional en la cadena, como en la isopropil amina y en la propil amina). Sea cual sea la razón del isomerismo, los isómeros constitucionales siempre son compuestos distintos, con propiedades diferentes pero con la misma fórmula.

Distintos esqueletos de carbono C_4H_{10}



2-metilpropano (isobutano)

y $CH_3CH_2CH_2CH_3$

Butano

Diversos grupos funcionales C_2H_6O

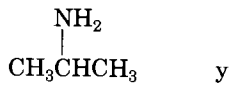
CH_3CH_2OH

Alcohol etílico

y CH_3OCH_3

Éter dimetílico

Posición diferente de los grupos funcionales C_3H_9N



Isopropil amina

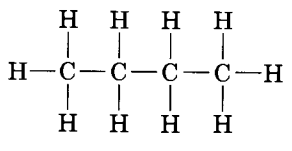
y $CH_3CH_2CH_2NH_2$

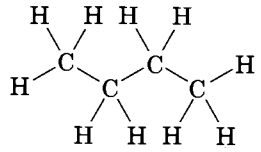
Propilamina

Determinado alcano se puede representar en muchas formas. Por ejemplo, el alcano de cadena recta y cuatro carbonos llamado butano se puede ilustrar con cualquiera de las estructuras de la figura 3.2. Estas estructuras no suponen determinada geometría tridimensional para el butano; sólo indican las conexiones

FIGURA 3.2

Algunas representaciones del butano, C_4H_{10}. La molécula es igual, sin importar cómo se dibuje. Estas estructuras sólo suponen que el butano tiene una cadena continua de cuatro átomos de carbono; no indican determinada geometría.





$CH_3—CH_2—CH_2—CH_3$ $CH_3CH_2CH_2CH_3$ $CH_3(CH_2)_2CH_3$

entre los átomos. En la práctica se acostumbra referirse al butano con la estructura condensada $CH_3CH_2CH_2CH_3$, o simplemente como *n*-C_4H_{10}, donde la *n* representa al butano *normal*, o de cadena recta.

Los nombres de los alcanos de cadena recta se asignan de acuerdo con la cantidad de átomos de carbono en la cadena, como se ve en la tabla 3.3. Con excepción de los primeros cuatro compuestos —metano, etano, propano y butano—, cuyos nombres tienen raíces históricas, los nombres de los alcanos se basan en números en griego. Se agrega el sufijo *ano* a la terminación de cada nombre para indicar que la molécula es de un alcano. Así, el pent*ano* es el alcano de cinco carbonos; el hex*ano*, el alcano de seis carbonos, etc. Pronto veremos que estos nombres son la base de la nomenclatura de los demás compuestos orgánicos, por lo que hay que memorizar los primeros 10.

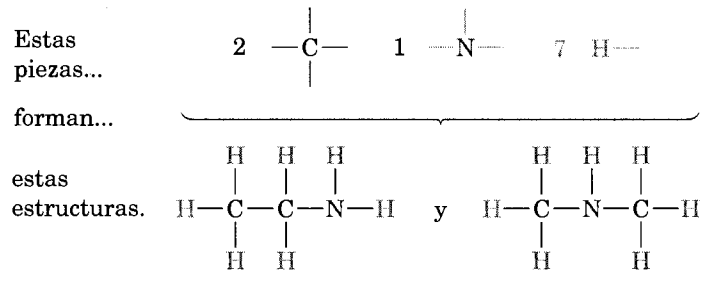
TABLA 3.3 Nombres de alcanos de cadena recta

Cantidad de carbonos (*n*)	Nombre	Fórmula (C_nH_{2n+2})	Cantidad de carbonos (*n*)	Nombre	Fórmula (C_nH_{2n+2})
1	Metano	CH_4	9	Nonano	C_9H_{20}
2	Etano	C_2H_6	10	Decano	$C_{10}H_{22}$
3	Propano	C_3H_8	11	Undecano	$C_{11}H_{24}$
4	Butano	C_4H_{10}	12	Dodecano	$C_{12}H_{26}$
5	Pentano	C_5H_{12}	13	Tridecano	$C_{13}H_{28}$
6	Hexano	C_6H_{14}	20	Icosano	$C_{20}H_{42}$
7	Heptano	C_7H_{16}	21	Henicosano	$C_{21}H_{44}$
8	Octano	C_8H_{18}	30	Triacontano	$C_{30}H_{62}$

Problema de práctica 3.1 Proponga estructuras para dos isómeros que tengan la fórmula C_2H_7N.

Estrategia Sabemos que el carbono forma cuatro enlaces, el nitrógeno tres y el hidrógeno uno. Primero escribiremos los átomos de carbono y después usaremos una combinación de tanteos e intuición para armar el rompecabezas.

Solución Hay dos estructuras isoméricas. Una tiene la unión C–C–N y la otra, la conexión C–N–C.



Problema 3.4 Trace las estructuras de los cinco isómeros del C_6H_{14}.

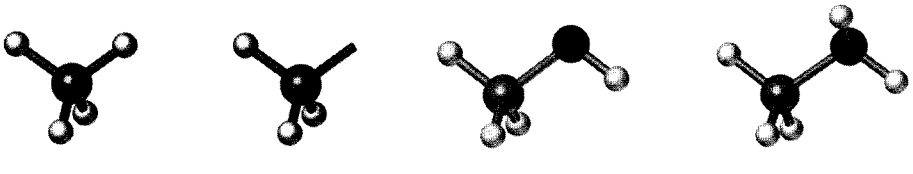
Problema 3.5 Hay siete isómeros constitucionales que tienen la fórmula $C_4H_{10}O$. Trace todas las fórmulas que pueda.

Problema 3.6 Proponga estructuras que coincidan con las descripciones siguientes:
(a) Dos ésteres isoméricos con la fórmula $C_5H_{10}O_2$
(b) Dos nitrilos isoméricos con la fórmula C_4H_7N

Problema 3.7 ¿Cuántos isómeros tienen estas estructuras?
(a) Alcoholes con fórmula C_3H_8O (b) Bromoalcanos con fórmula C_4H_9Br

3.3 Grupos alquilo

Si se quita un átomo de hidrógeno a un alcano, la estructura parcial que queda se llama **grupo alquilo**. Observe que los grupos alquilo no son compuestos estables por ellos mismos, sino *partes* de compuestos mayores. Los nombres de los grupos se forman cambiando la terminación *ano* del alcano primitivo, por la terminación *ilo*. Por ejemplo, al quitar un hidrógeno del metano, CH_4, se produce un grupo *metilo*, $-CH_3$, y si se quita un hidrógeno al etano, CH_3CH_3, se genera un grupo *etilo*, $-CH_2CH_3$. Igualmente, al quitar un átomo de hidrógeno del carbono extremo de cualquier *n*-alcano se produce la serie de grupos alquilo de cadena recta que se ve en la tabla 3.4. Al combinar un grupo alquilo con cualquiera de los grupos funcionales mencionados, se pueden generar y dar nombre a muchos miles de compuestos. Por ejemplo:



Metano **Grupo metilo** **Alcohol metílico (metanol)** **Metilamina**

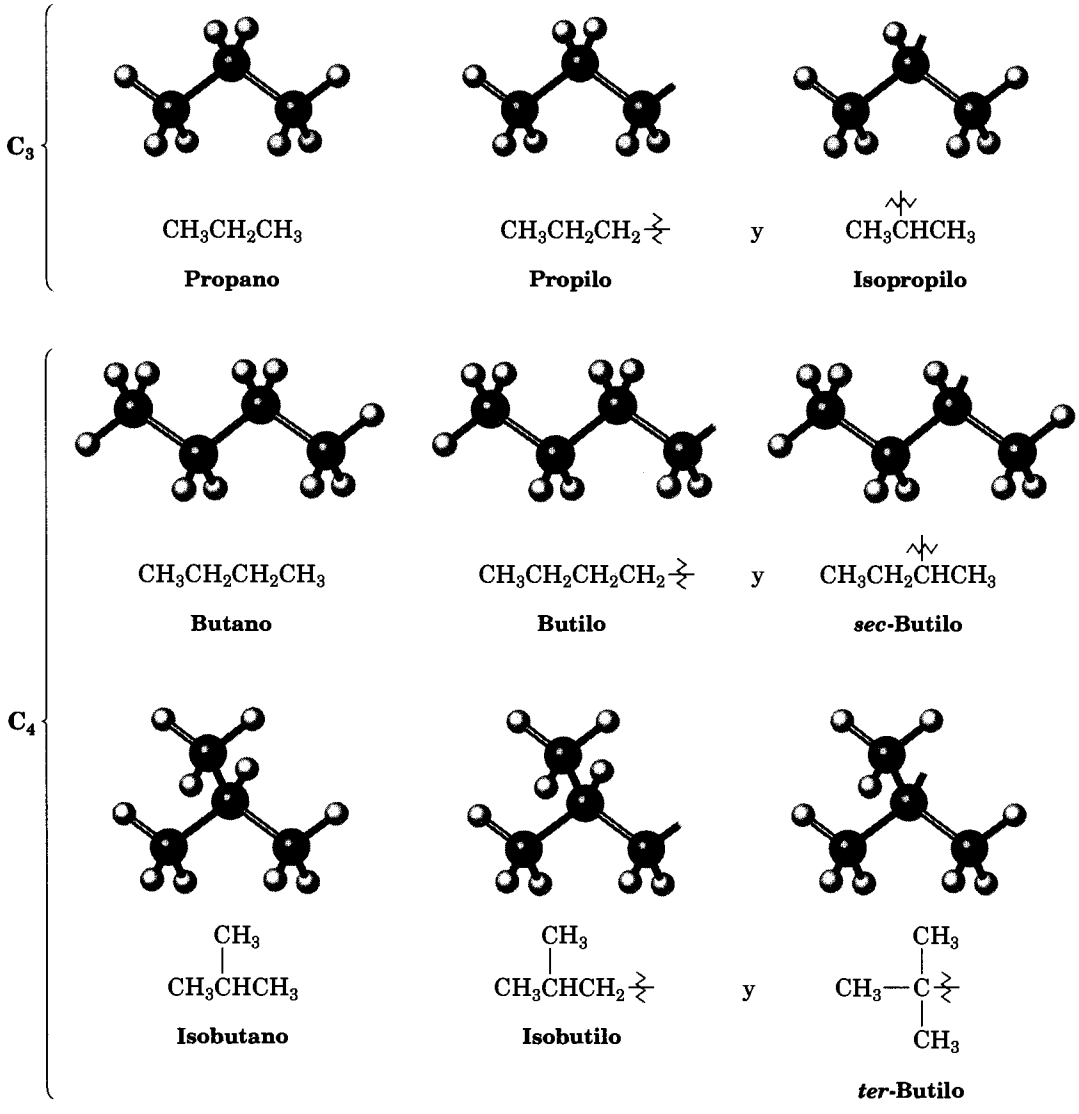
TABLA 3.4 Algunos grupos alquilo de cadena recta

Alcano	Nombre	Grupo alquilo	Nombre (abreviatura)
CH_4	Metano	$-CH_3$	Metilo (Me)
CH_3CH_3	Etano	$-CH_2CH_3$	Etilo (Et)
$CH_3CH_2CH_3$	Propano	$-CH_2CH_2CH_3$	Propilo (Pr)
$CH_3CH_2CH_2CH_3$	Butano	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	Butilo (Bu)
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	Pentano	$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	Pentilo, o amilo

Así como los grupos alquilo de cadena recta se generan quitando un hidrógeno de un carbono *extremo*, los grupos alquilo ramificados se generan eliminando un átomo de hidrógeno de un carbono *interno*. Son posibles dos grupos alquilo de tres carbonos y cuatro grupos alquilo con cuatro carbonos (Fig. 3.3).

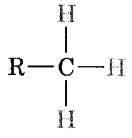
FIGURA 3.3 ▼

Generación de grupos alquilo de cadena recta y de cadena ramificada a partir de los *n*-alcanos.

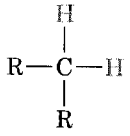


Una palabra más acerca de la nomenclatura de los alquilos: los prefijos *sec* (de secundario) y *ter* (de terciario) que se usan en los grupos alquilo con C_4 en la figura 3.3, indican el grado de la sustitución del alquilo en el átomo de carbono

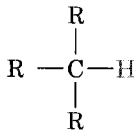
ramificado. Hay cuatro grados posibles de sustitución de carbonos con alquilo: 1° (primario), 2° (secundario), 3° (terciario) y 4° (cuaternario):



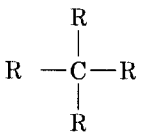
El carbono *primario* (1°) está enlazado a otro átomo de carbono



El carbono *secundario* (2°) está enlazado a dos átomos de carbono

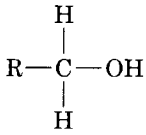


El carbono *terciario* (3°) está enlazado a tres átomos de carbono

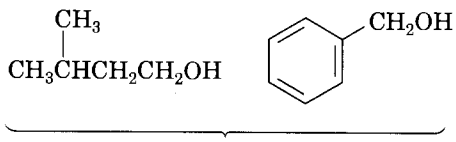


El carbono *cuaternario* (4°) está enlazado a cuatro átomos de carbono

El símbolo **R** que se usó aquí y se usará en todo el texto representa un grupo orgánico *genèralizado*. Este grupo R puede significar metilo, etilo, propilo o cualquiera de una gran diversidad. Imagine que R representa el **R**esto de la molécula —que no nos ocupamos de especificar porque no es importante—. Los términos *primario*, *secundario*, *terciario* y *cuaternario* se usan en forma rutinaria en la química orgánica y hay que dominar su significado. Por ejemplo, si hubiera que decir "el producto de la reacción es un alcohol primario" estaríamos hablando de la clase general de compuestos que tiene un grupo funcional alcohol (–OH) enlazado a un átomo de carbono, que a su vez está enlazado a un grupo R: $R–CH_2–OH$.

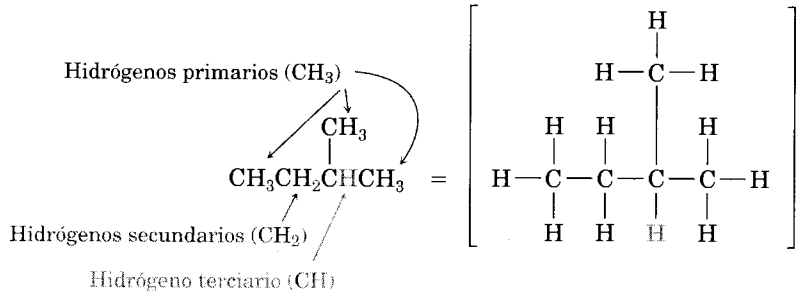


Clase general de los alcoholes primarios, RCH_2OH



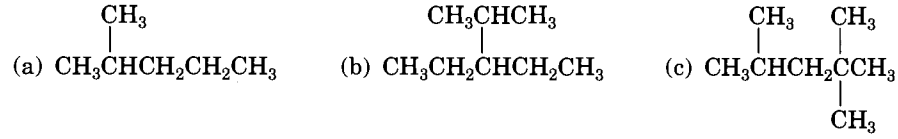
Ejemplos específicos de alcoholes primarios, RCH_2OH

También es preciso considerar que los átomos de hidrógeno son primarios, secundarios o terciarios. Los átomos de hidrógeno primario están fijos a carbonos primarios (RCH_3); los hidrógenos secundarios, a carbonos secundarios (R_2CH_2), y los hidrógenos terciarios, a carbonos terciarios (R_3CH). Naturalmente, no existen hidrógenos cuaternarios. (¿Por qué?)



Problema 3.8 Trace los ocho grupos alquilo con cinco carbonos (isómeros de pentilo).

Problema 3.9 Identifique los átomos de carbono primarios, secundarios y terciarios en las moléculas que siguen.



Problema 3.10 Identifique los átomos de hidrógeno primarios, secundarios y terciarios en las moléculas del problema 3.9.

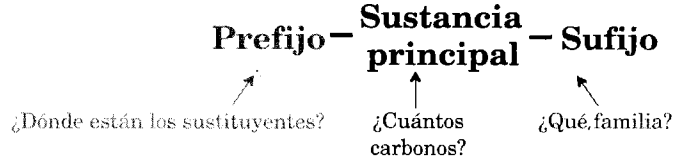
Problema 3.11 Trace las estructuras de los alcanos que coincidan con las descripciones siguientes:
(a) Un alcano con dos carbonos terciarios.
(b) Un alcano que contenga un grupo isopropilo.
(c) Un alcano que tenga un carbono cuaternario y uno secundario.

3.4 Nomenclatura de los alcanos

Antes, cuando se conocían relativamente pocas sustancias orgánicas puras, los compuestos nuevos adquirían su nombre de acuerdo con el antojo de su descubridor. Así, la urea, CH_4N_2O, es una sustancia cristalina aislada de la orina; la morfina, $C_{17}H_{19}NO_3$ es un analgésico (combate al dolor) cuyo nombre se deriva del de Morfeo, el dios griego de los sueños, y el ácido barbitúrico es un tranquilizante, al que su descubridor dio el nombre de su amiga, Bárbara.

A medida que la química orgánica se desarrollaba lentamente en el siglo XIX, igual ocurrió con la cantidad de compuestos y la necesidad de contar con un método sistemático para denominarlos. El sistema de nomenclatura que usaremos en este libro es el inventado por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry*).

Un nombre de sustancia tiene tres partes en este sistema: prefijo, sustancia principal y sufijo. La sustancia principal indica una parte central de la molécula y dice cuántos átomos hay en ella; el sufijo identifica la familia de grupo funcional al que pertenece la molécula y el prefijo se refiere a los lugares de los grupos funcionales y demás sustituyentes en la sustancia principal.

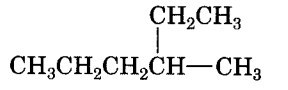


Al describir los grupos funcionales en los capítulos siguientes, presentaremos las reglas aplicables de la IUPAC para su nomenclatura. Además, en el apéndice A al final del libro se muestra un panorama de la nomenclatura en química orgánica y se indica cómo nombrar compuestos con más de un grupo funcional. Por el momento veamos cómo se dan los nombres de los alcanos de cadena ramificada.

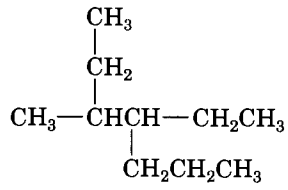
Es posible denominar los alcanos de cadena ramificada, excepto los más complicados, siguiendo cuatro pasos; se necesita otro más para unos cuantos compuestos.

PASO 1 Determinar cuál es el hidrocarburo principal.

(a) Hallar la *cadena continua más larga de átomos de carbono* presente en la molécula y usar el nombre de esa cadena como el nombre de la sustancia principal. Puede ser que la cadena más larga no sea evidente, por la manera en que está escrita, por lo que quizá haya que "dar vueltas en la trayectoria".

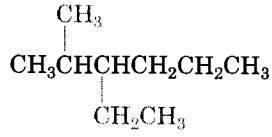


Nombre como hexano sustituido



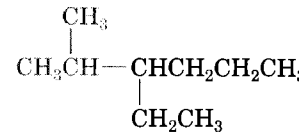
Nombre como heptano sustituido

(b) Si hay dos cadenas distintas con igual longitud, se toma como sustancia principal la que tenga la mayor cantidad de puntos de ramificación:



Nombre como hexano con *dos* sustituyentes

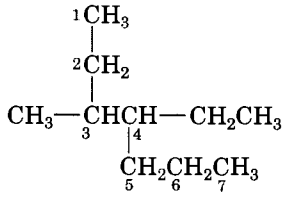
Y NO



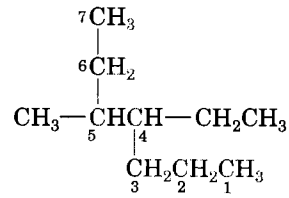
como hexano con *un* sustituyente

PASO 2 Numerar los átomos de la cadena principal.

(a) Se numera cada átomo de carbono en la cadena de la sustancia principal a partir del extremo *más cercano al punto de ramificación*:

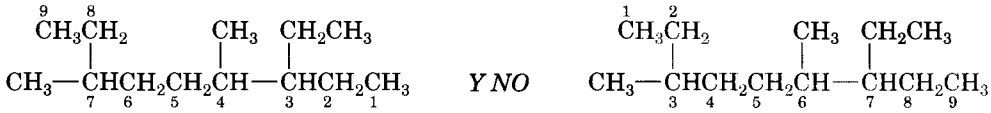


Y NO



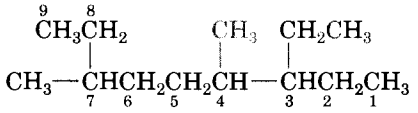
La primera ramificación está en el C3, cuando el sistema de numeración es el correcto, no en el C4.

(b) Si hay ramificaciones a distancias iguales de ambos extremos de la cadena de la sustancia principal, la numeración comienza en el extremo más cercano al *segundo* punto de ramificación:



PASO 3 **Identificar y numerar a los sustituyentes.**

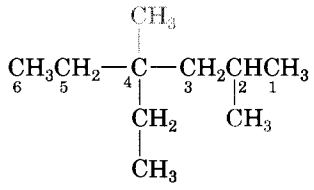
(a) Se asigna un número a cada sustituyente, de acuerdo con su punto de fijación a la cadena principal:



Nombre como nonano

Sustituyentes: En C3, CH_2CH_3 (3-etil)
En C4, CH_3 (4-metil)
En C7, CH_3 (7-metil)

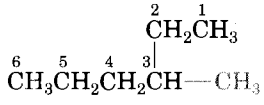
(b) Si hay dos sustituyentes en el mismo carbono, se les asigna el mismo número. Debe haber tantos números en el nombre como sustituyentes haya en la molécula.



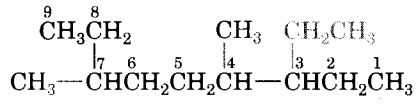
Nombre como hexano

Sustituyentes: En C2, CH_3 (2-metil)
En C4, CH_3 (4-metil)
En C4, CH_2CH_3 (4-etil)

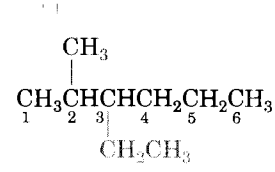
PASO 4 **Escribir el nombre en una sola palabra.** Se usan guiones para separar los distintos prefijos y comas para separar los números. Si hay dos o más sustituyentes distintos, se citan en orden alfabético. Si hay dos o más sustituyentes idénticos, se usa uno de los prefijos multiplicadores *di, tri, tetra*, etc. Sin embargo, no se deben emplear para fines de alfabetización. A continuación se presentan los nombres completos de algunos de los ejemplos que hemos visto:



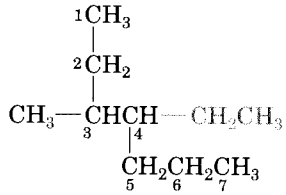
3-Metilhexano



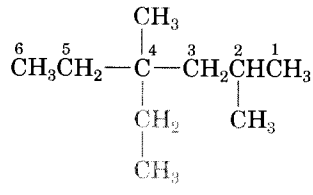
3-Etil-4,7-dimetilnonano



3-Etil-2-metilhexano

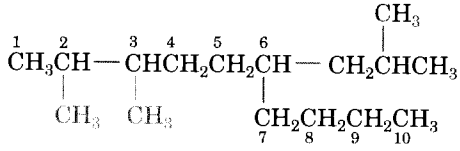


4-Etil-3-metilheptano



4-Etil-2,4-dimetilhexano

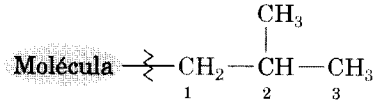
En algunos casos se hace necesario un quinto paso. A veces sucede que un sustituyente de la cadena principal tiene subramificaciones:



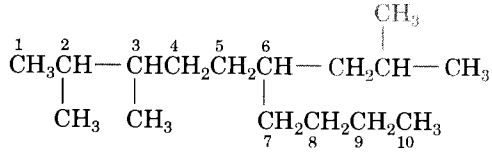
Nombre como un decano trisustituido 2,3,6

En este caso, el sustituyente en el C6 es una unidad de cuatro carbonos con una subramificación. Para dar el nombre completo del compuesto hay que denominar primero al sustituyente.

PASO 5 **Denominar al sustituyente complejo como si fuera un compuesto.** Para el compuesto anterior, el sustituyente complejo es un grupo propilo sustituido:

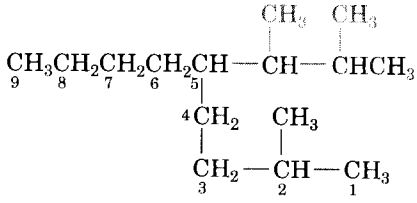


Se comienza a numerar *en el punto de fijación* a la cadena principal, y así se ve que el sustituyente complejo es un grupo 2-metilpropilo. Para evitar confusiones, se anota el nombre del sustituyente en orden alfabético entre paréntesis (incluyendo cualquier prefijo numérico), en el nombre de la molécula completa:

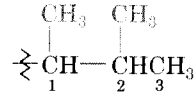


2,3-Dimetil-6-(2-metilpropil)decano

Otro ejemplo:



5-(1,2-Dimetilpropil)-2-metil



5-(1,2-Dimetilpropil)-

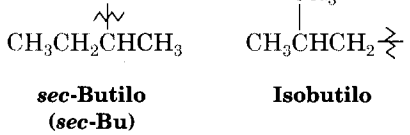
Por razones históricas, algunos de estos grupos alquilo más simples y de cadena ramificada tienen nombres no sistemáticos, o *comunes*, como se dijo antes.

1. El grupo alquilo con tres carbonos:



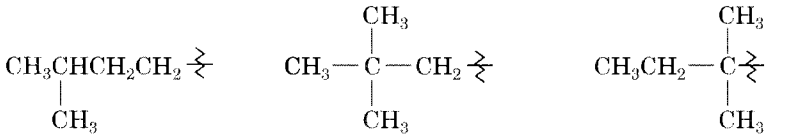
Isopropilo (*i*-Pr)

2. Los grupos alquilo con cuatro carbonos:



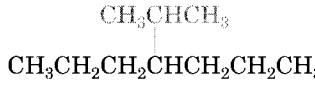
***sec*-Butilo (*sec*-Bu)** **Isobutilo** ***ter*-Butilo (*t*-Butilo o *t*-Bu)**

3. Los grupos alquilo con cinco carbonos:



Isopentilo, también llamado isoamilo (*i*-amilo) **Neopentilo** ***ter*-Pentilo o *ter*-amilo (*t*-amilo)**

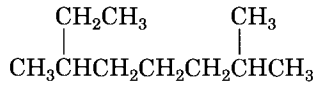
Los nombres comunes de estos grupos alquilo simples están tan enraizados en las publicaciones químicas que la IUPAC los permite. Así, es correcto usar 4-(1-metiletil)heptano *o* 4-isopropilheptano para el compuesto que sigue. No hay sino que memorizar esos nombres comunes; por fortuna no son muchos.



4-(1-Metiletil)heptano o 4-Isopropilheptano

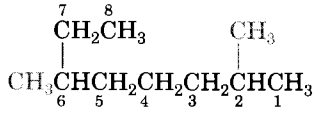
Cuando se escribe un nombre de alcano, el prefijo *iso* sin guión se considera parte del nombre del grupo alquilo, para fines de alfabetización, no así los prefijos *sec* y *ter*, con guión. Por tanto, el isopropilo y el isobutilo se alfabetizan a partir de la *i*; pero *sec*-butilo y *ter*-butilo, a partir de la *b*.

Problema de práctica 3.2 ¿Cuál es el nombre IUPAC de este alcano?



Estrategia Se encuentra la cadena continua de carbonos más larga en la molécula y se usa como nombre de la sustancia principal. A continuación se nombran y numeran los sustituyentes.

Solución La molécula tiene una cadena de ocho carbonos (octano) con dos metilos sustituyentes. (Hay que girar las esquinas para verlo.) Al numerar a partir del extremo más cercano al primer sustituyente metilo, se ve que los metilos están en C2 y en C6, y que el nombre es 2,6-dimetiloctano.

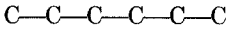


2,6-Dimetiloctano

Problema de práctica 3.3 Trace la estructura del 3-isopropil-2-metilhexano.

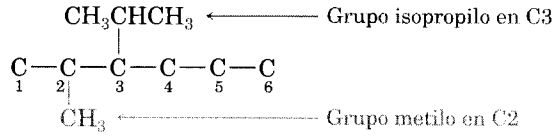
Estrategia Es la inversa a la del problema de práctica 3.2. Fijémonos en el nombre de la sustancia principal (hexano) y tracemos su estructura de carbonos. A continuación identifiquemos los sustituyentes y fijémoslos en su lugar.

Solución Se traza la sustancia principal (hexano):

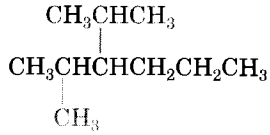


Hexano

A continuación, se colocan los sustituyentes (3-isopropilo y 2-metilo) en los carbonos adecuados:



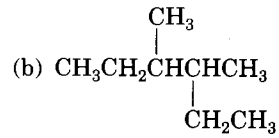
Por último, se agregan los hidrógenos que completan la estructura:

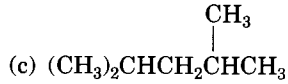


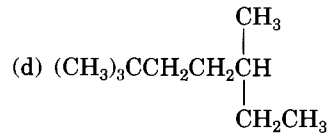
3-Isopropil-2-metilhexano

Problema 3.12 Dé nombres IUPAC a los compuestos siguientes:

(a) Los 3 isómeros del C_5H_{12}

(b) 

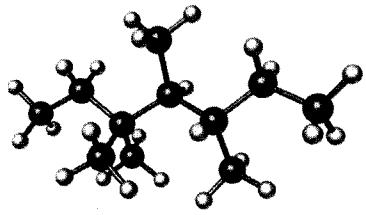
(c) 

(d) 

Problema 3.13 Trace las estructuras correspondientes a estos nombres IUPAC:
(a) 3,4-Dimetilnonano (b) 3-Etil-4,4-dimetilheptano
(c) 2,2-Dimetil-4-propiloctano (d) 2,2,4-Trimetilpentano

Problema 3.14 Denomine los ocho grupos alquilo de cinco carbonos que dibujó en el problema 3.8.

Problema 3.15 Cite el nombre IUPAC del hidrocarburo que sigue y convierta la figura en una estructura de esqueleto, de rayas y ángulos o de palillos (gris = C, blanco = H):



3.5 Propiedades de los alcanos

A veces, los alcanos se conocen como **parafinas**, palabra derivada del latín *parum affinis*, que quiere decir "poca afinidad". Este término describe muy bien su comportamiento, porque muestran poca afinidad química hacia otras sustancias y son químicamente inertes a la mayor parte de los reactivos de laboratorio. Sin embargo, sí reaccionan con el oxígeno, el cloro y algunas otras sustancias, en condiciones adecuadas.

La reacción con el oxígeno se efectúa durante la combustión, en un motor o en un horno, cuando el alcano se usa como combustible. Se forman dióxido de carbono y agua como productos y se libera una gran cantidad de calor. Por ejemplo, el metano (gas natural) reacciona con el oxígeno de acuerdo con la ecuación

$$CH_4 + 2O_2 \longrightarrow CO_2 + 2H_2O + 890 \text{ kJ/mol } (213 \text{ kcal/mol})$$

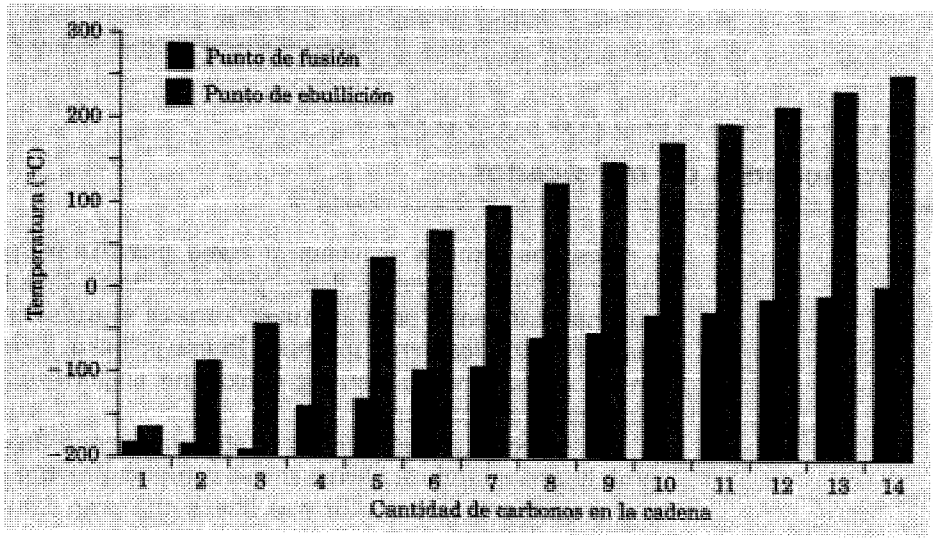
La reacción de un alcano con Cl_2 se lleva a cabo cuando se irradia una mezcla de ellos con luz ultravioleta (representada por $h\nu$, donde ν es la letra griega "nu" o "ny"). Según las cantidades relativas de los dos reactivos y el tiempo que transcurra, sucede una sustitución secuencial de los átomos de hidrógeno del alcano por átomos de cloro, que origina una mezcla de productos clorados. Por ejemplo, el metano reacciona con el Cl_2 y produce una mezcla de CH_3Cl, CH_2Cl_2, $CHCl_3$ y CCl_4. En la sección 5.3 describiremos los detalles de esta reacción.

$$\begin{aligned} CH_4 + Cl_2 &\xrightarrow{h\nu} CH_3Cl + HCl \\ &\xrightarrow{Cl_2} CH_2Cl_2 + HCl \\ &\xrightarrow{Cl_2} CHCl_3 + HCl \\ &\xrightarrow{Cl_2} CCl_4 + HCl \end{aligned}$$

Los puntos de ebullición y de fusión de los alcanos aumentan gradualmente en función de sus pesos moleculares (Fig. 3.4), debido a la presencia de las *fuerzas de van der Waals* débiles entre las moléculas. Estas fuerzas intermoleculares, que sólo actúan a distancias muy pequeñas, aparecen por la distribución electrónica en una molécula de alcano, que aunque es uniforme en el tiempo, es propensa a *no serlo* en determinado momento. Al azar, un lado de una molécula puede tener un ligero exceso de electrones, en comparación con el lado opuesto, lo que da a la molécula un momento dipolar temporal. Este dipolo temporal en una molécula hace que una molécula cercana adopte un dipolo temporal opuesto; el resultado es la inducción de una pequeña atracción eléctrica entre las dos (Fig. 3.5).

FIGURA 3.4 ▼

Gráfica de los puntos de fusión y de ebullición en función de los átomos de carbono para los alcanos del C_1 al C_{14}. Hay un incremento constante al aumentar el tamaño de la molécula.

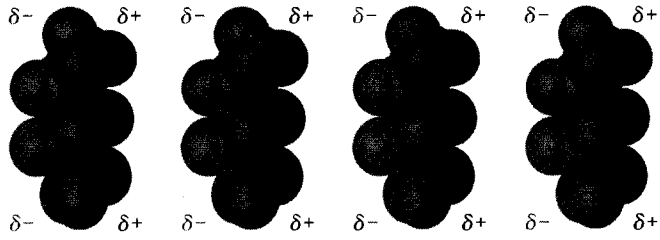


Los dipolos moleculares temporales tienen una existencia efímera y cambian constantemente, pero el efecto acumulado sobre una cantidad enorme de ellos produce fuerzas de atracción suficientes para hacer que una sustancia permanezca en sus estados líquido o sólido. Sólo cuando se suministra la energía suficiente para superar esas fuerzas se funde el sólido o hierve el líquido. Como es de esperarse, las fuerzas de van der Waals se incrementan al aumentar el tamaño de la molécula; esto explica los puntos de fusión y de ebullición más altos de los alcanos más grandes.

Otro efecto interesante que hay en los alcanos es que a mayor ramificación, más bajo resulta el punto de ebullición. Así, el pentano no tiene ramificaciones y hierve a 36.1 °C, el isopentano (2-metilbutano) tiene una ramificación y hierve a 27.85 °C, y el neopentano (2,2-dimetilpropano) presenta dos ramificaciones y hierve a 9.5 °C. De igual manera, el octano hace ebullición a 125.7 °C y el isooctano (2,2,4-trimetilpentano), a 99.3 °C. Los alcanos ramificados tienen un punto de ebullición más bajo porque son algo más esféricos que los alcanos de cadena recta, tienen menores áreas superficiales y, en consecuencia, menores fuerzas de van der Waals.

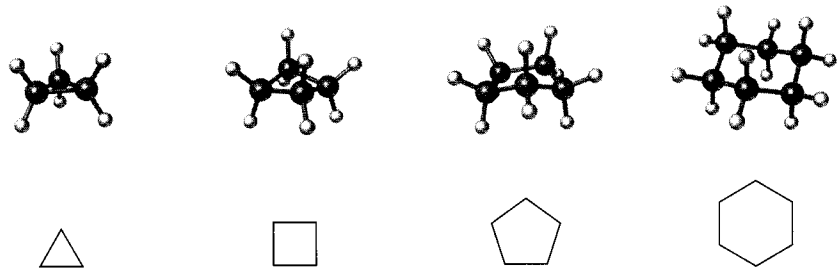
FIGURA 3.5 ▼

Las fuerzas de atracción de van der Waals se producen por dipolos temporales en las moléculas, como se ve en estos modelos de relleno de espacio del pentano.



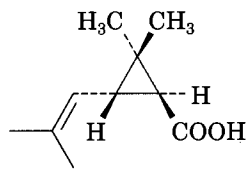
3.6 Cicloalcanos

Sólo hemos mencionado alcanos de cadena abierta, pero desde hace más de un siglo se conoce la existencia de compuestos con *anillos* de átomos de carbono. Esos compuestos se llaman **cicloalcanos** o **compuestos alicíclicos** (de **ali**fático y **cíclico**). Como los cicloalcanos consisten en anillos de unidades $-CH_2-$, tienen la fórmula general $(CH_2)_n$ —o sea C_nH_{2n}— y se representan con polígonos en las estructuras de esqueleto:



Ciclopropano **Ciclobutano** **Ciclopentano** **Ciclohexano**

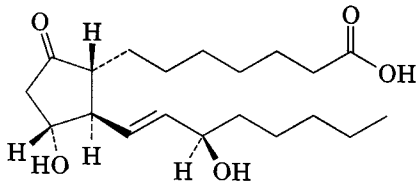
Los compuestos alicíclicos con muchos y distintos tamaños de anillo abundan en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido crisantémico contiene un anillo de tres miembros (de ciclopropano). Hay varios ésteres de este ácido en la naturaleza, como los componentes insecticidas activos de las flores de crisantemo:



Ácido crisantémico

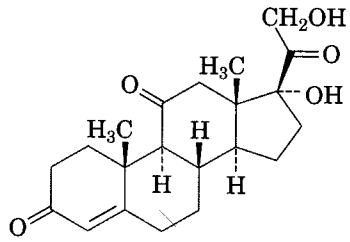
Las *prostaglandinas*, como la PGE_1, contienen un anillo de cinco miembros (de ciclopentano). Son hormonas potentes que controlan una gran variedad de

funciones fisiológicas en los seres humanos, incluyendo el agregamiento de plaquetas hemáticas, la dilatación bronquial y la inhibición de las secreciones gástricas.



Prostaglandina E_1 (PGE_1)

Los *esteroides,* como la cortisona, contienen cuatro anillos unidos; tres de ellos son de seis miembros (de ciclohexano) y uno de cinco (de ciclopentano). En las secciones 27.7 y 27.8 describiremos los esteroides con más detalle.

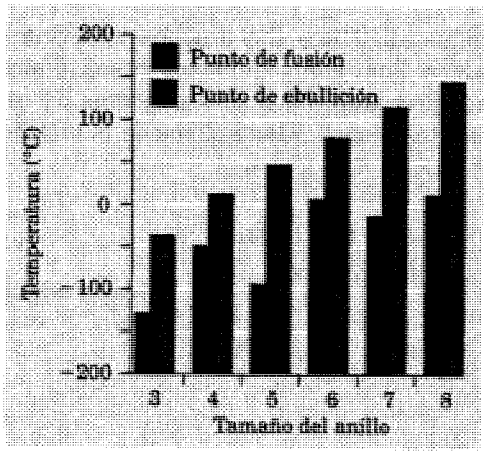


Cortisona

Los puntos de fusión y de ebullición de algunos cicloalcanos simples y no sustituidos se ven en la figura 3.6. Los pesos moleculares crecientes afectan irregularmente los puntos de fusión, debido a que las diversas formas de los cicloalcanos alteran la eficiencia con que sus moléculas se empacan y forman cristales. Sin embargo, los puntos de ebullición sí muestran un aumento regular, en función del peso molecular.

FIGURA 3.6 ▼

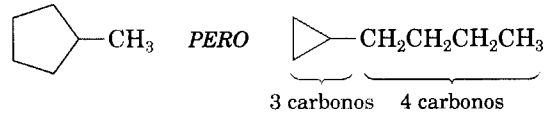
Puntos de fusión y de ebullición de los cicloalcanos, ciclo-$(CH_2)_n$.



3.7 Nomenclatura de los cicloalcanos

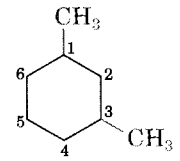
Las reglas para denominar a los cicloalcanos sustituidos son similares a las que se aplican a los alcanos de cadena abierta. Para la mayor parte de los compuestos sólo hay dos:

REGLA 1 **Determinar la sustancia principal.** Se cuenta la cantidad de átomos de carbono en el anillo y en la cadena sustituyente más larga. Si la primera es igual o mayor que la segunda, el nombre del compuesto es de un cicloalcano sustituido con alquilos. Si ocurre a la inversa (la cantidad de átomos de carbono en el sustituyente mayor es mayor que en el anillo), el nombre del compuesto es el de un alcano sustituido con cicloalquilo. Por ejemplo:

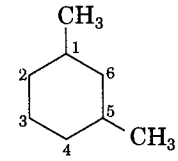


Metilciclopentano **1-Ciclopropilbutano**

REGLA 2 **Numerar los sustituyentes.** Para los cicloalcanos sustituidos con alquilos y halogenuro, se toma un punto de fijación como C1 y se numeran los sustituyentes en el anillo de tal manera que el *segundo* sustituyente tenga el número más bajo posible. Si continúa la ambigüedad, se numera de tal modo que el *tercero* o *cuarto* sustituyente tenga el número más bajo posible, hasta encontrar un punto de diferencia.

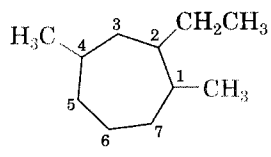


Y NO

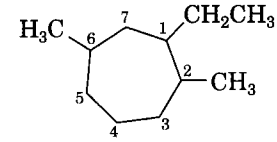


1,3-Dimetilciclohexano **1,5-Dimetilciclohexano**

Menor Mayor



Y NO

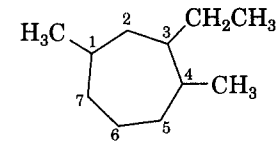


2-Etil-1,4-dimetilciclohexano

Menor Menor

1-Etil-2,6-dimetilcicloheptano

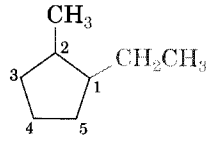
Mayor



3-Etil-1,4-dimetilcicloheptano

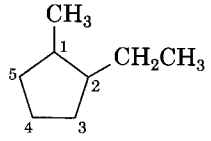
Mayor

(a) Cuando hay dos o más grupos alquilo distintos que puedan recibir los mismos números, se numeran por orden alfabético:



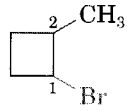
1-Etil-2-metilciclopentano

Y NO



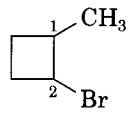
2-Etil-1-metilciclopentano

(b) Si hay halógenos, se manejan igual que los grupos alquilo:



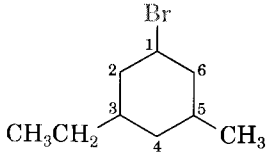
1-Bromo-2-metilciclobutano

Y NO

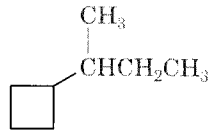


2-Bromo-1-metilciclobutano

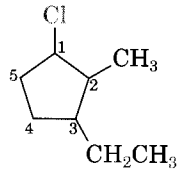
A continuación siguen algunos ejemplos adicionales:



1-Bromo-3-etil-5-metil-ciclohexano

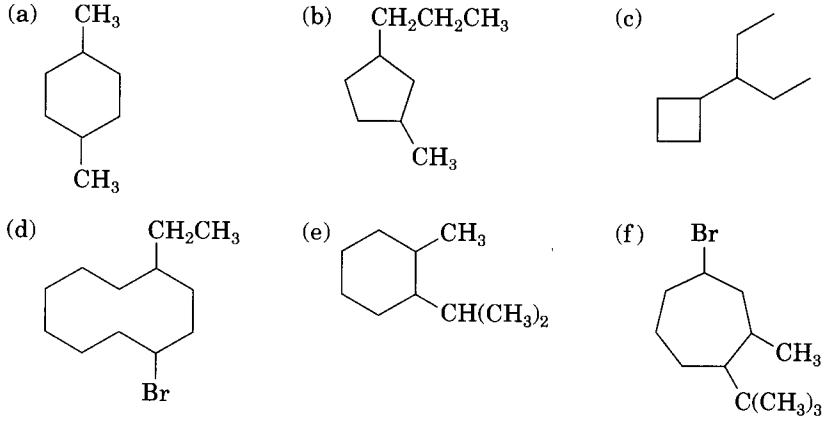


(1-Metilpropil)ciclobutano (o *sec*-Butilciclobutano)



1-Cloro-3-etil-2-metil-ciclopentano

Problema 3.16 Asigne los nombres IUPAC a estos cicloalcanos:



Problema 3.17 Trace las estructuras correspondientes a los nombres IUPAC que siguen:

(a) 1,1-Dimetilcicloоctano (b) 3-Ciclobutilhexano

(c) 1,2-Diclorociclopentano (d) 1,3-Dibromo-5-metilciclohexano

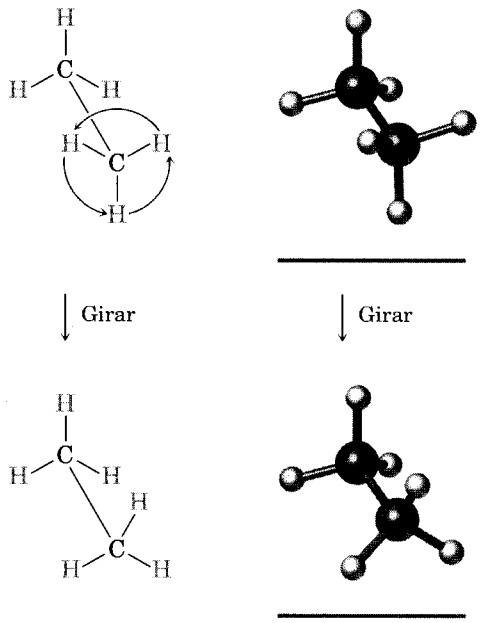
3.8 Isomería *cis–trans* en cicloalcanos

En muchos aspectos, la química de los cicloalcanos es como la de los alcanos acíclicos de cadena abierta. Ambas clases son no polares y bastante inertes. Sin embargo, tienen algunas diferencias importantes.

Una de ellas es que los cicloalcanos son menos flexibles que sus contrapartes de cadena abierta. Para ver lo que esto significa, imagine la naturaleza de un enlace sencillo carbono–carbono. De acuerdo con la sección 1.7, los enlaces σ tienen simetría cilíndrica. En otras palabras, la intersección de un plano que corta un orbital de enlace sencillo carbono–carbono se ve como un círculo. Debido a esta simetría cilíndrica, es posible la *rotación* en torno a los enlaces carbono–carbono en las moléculas de cadena abierta. Por ejemplo, en el etano la rotación en torno al enlace C–C es libre y las relaciones geométricas de los hidrógenos en un carbono adoptan constantemente las que tienen en el otro (Fig. 3.7).

FIGURA 3.7 ▼

La rotación se efectúa en torno al enlace sencillo carbono–carbono del etano, por la simetría cilíndrica del enlace σ.

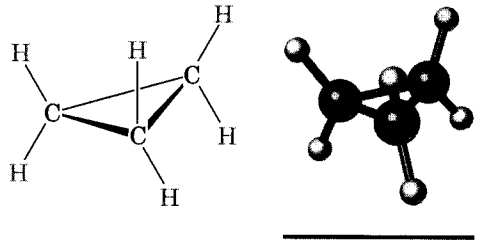


En contraste con la libertad de giro alrededor de los enlaces sencillos en los alcanos de cadena abierta, hay mucho menos libertad en los cicloalcanos. Por ejemplo, la molécula del ciclopropano debe ser rígida y plana (tres puntos definen un plano). No puede haber rotación en torno al enlace carbono–carbono alguno en el ciclopropano, sin romper el anillo (Fig. 3.8).

Los cicloalcanos más grandes tienen cada vez más libertad de giro; los anillos muy grandes, de C_{25} o más, son tan móviles que casi no se distinguen de los alcanos de cadena abierta. No obstante, los movimientos intramoleculares de los anillos de tamaño común (C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7) están muy restringidos.

FIGURA 3.8 ▼

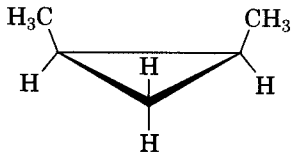
Estructura del ciclopropano. No es posible la rotación en derredor de los enlaces carbono–carbono sin romper el anillo y abrirlo.

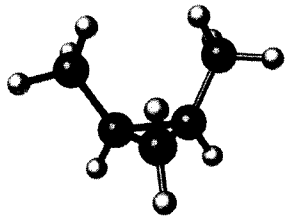


Debido a sus estructuras cíclicas, los cicloalcanos tienen dos caras: una "superior" y otra "inferior", que dan lugar a la posibilidad de isomería en los cicloalcanos sustituidos. Por ejemplo, hay dos isómeros distintos del 1,2-dimetilciclopropano; en uno, los dos metilos se encuentran en la misma cara del anillo; en el otro, hacia las caras opuestas (Fig. 3.9). Ambos isómeros son compuestos estables. Ninguno se puede convertir en el otro sin romper y restablecer enlaces químicos. Construya modelos moleculares para convencerse.

FIGURA 3.9 ▼

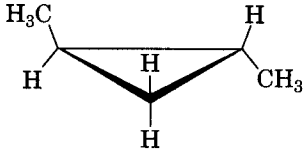
Hay dos isómeros distintos del 1,2-dimetilciclopropano, uno con los grupos metilo en una cara del anillo, y el otro, en las caras opuestas.

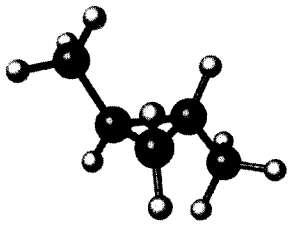




***cis*-1,2-Dimetilciclopropano**

NO se convierten uno en el otro

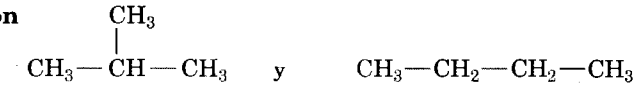




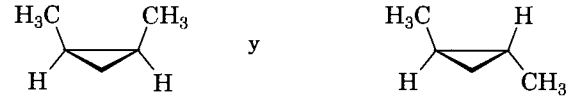
***trans*-1,2-Dimetilciclopropano**

A diferencia de los isómeros de constitución butano e isobutano (Fig. 3.3), que tienen sus átomos unidos en orden distinto, los dos 1,2-dimetilciclopropanos poseen el *mismo* orden de conexiones, pero difieren en la orientación de sus átomos en el espacio. Los compuestos cuyos átomos están conectados en el mismo orden, pero que difieren en su orientación tridimensional, se llaman **estereoisómeros**.

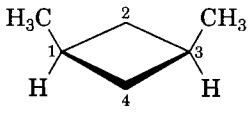
Isómeros de constitución (diferentes conexiones entre los átomos)



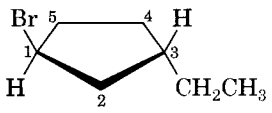
Estereoisómeros (las mismas conexiones, pero geometría tridimensional distinta)



Los 1,2-dimetilciclopropanos son clases especiales de estereoisómeros, llamadas **isómeros cis-trans**. Se usan los prefijos *cis* (en latín, "del mismo lado") y *trans* (del latín "a través") para diferenciarlos. La isomería cis-trans es bastante común en los cicloalcanos sustituidos.

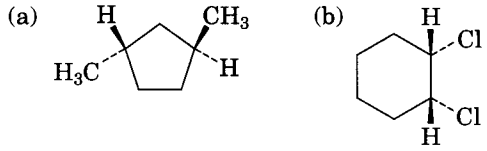


***cis*-1,3-Dimetilciclobutano**



***trans*-1-Bromo-3-etilciclopentano**

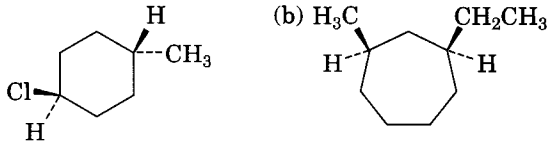
Problema de práctica 3.4 Denomine las sustancias que siguen e indique si son cis o trans:



Estrategia En las figuras anteriores, el anillo está más o menos en el plano de la página; un enlace en forma de cuña está arriba, o adelante de la página, y otro con línea de puntos sale hacia atrás de la misma. Dos sustituyentes son cis si ambos están adelante o atrás de la página; son trans si uno está adelante y el otro atrás.

Solución (a) *trans*-1,3-Dimetilciclopentano (b) *cis*-1,2-Diclorociclohexano

Problema 3.18 Denomine las sustancias que siguen y especifique si son cis o trans:



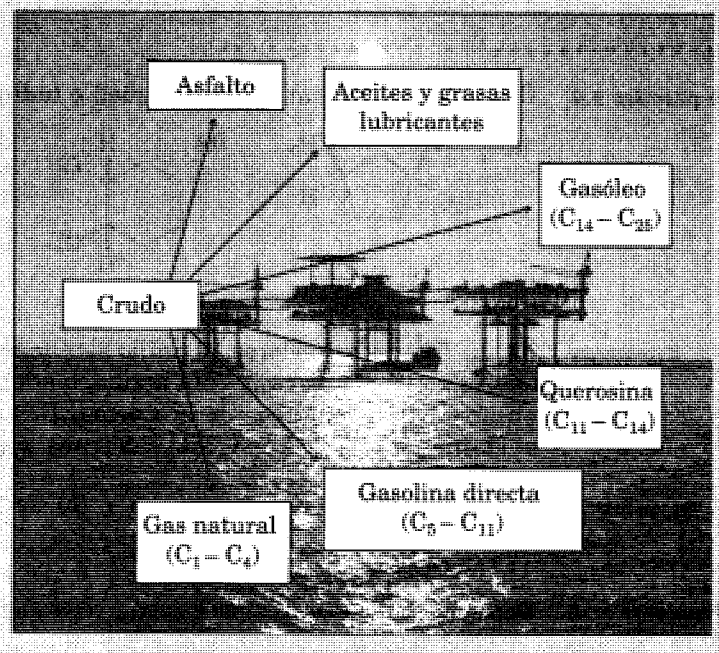
Problema 3.19 Trace las estructuras de estas moléculas:
(a) *trans*-1-Bromo-3-metilciclohexano (b) *cis*-1,2-Dimetilciclopentano
(c) *trans*-1-*ter*-Butil-2-etilciclohexano

QUÍMICA EN ACCIÓN

Gasolina a partir del petróleo

Los depósitos de gas natural y de petróleo son la mayor fuente mundial de alcanos. Se formaron hace millones de años, por la descomposición de materias vegetales y animales, principalmente de origen marino. El *gas natural* está formado principalmente por metano, aunque también contiene etano, propano, butano e isobutano. El *crudo* o *petróleo crudo* es una mezcla compleja de hidrocarburos que hay que refinar separándola en fracciones para poder usarlas.

La *refinación* comienza con la destilación del crudo para obtener tres fracciones principales: gasolina directa (p. eb. 30 a 200 °C), queroseno (p. eb. 175 a 300 °C) y gasóleo (p. eb. 275 a 400 °C). Por último, con destilación a presión reducida se obtienen aceites lubricantes y ceras, y queda un residuo de asfalto o *chapopote*.

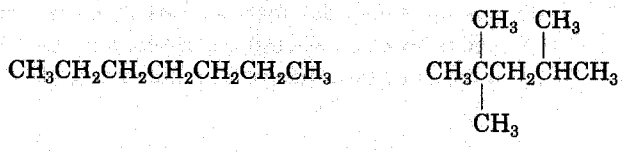


(continúa) ▶

La destilación del crudo sólo es el primer paso en la producción de gasolina. La gasolina directa es un combustible malo, a causa del *cascabeleo* o *golpeteo* del motor. En el motor normal de cuatro tiempos de un automóvil, cuando un pistón baja, succiona una mezcla de combustible y aire, en uno de sus cilindros; después, al subir, el pistón comprime la mezcla. Justo antes del final de la compresión, una bujía enciende la mezcla y hay combustión, con lo que impulsa el pistón hacia abajo y hace girar el cigüeñal.

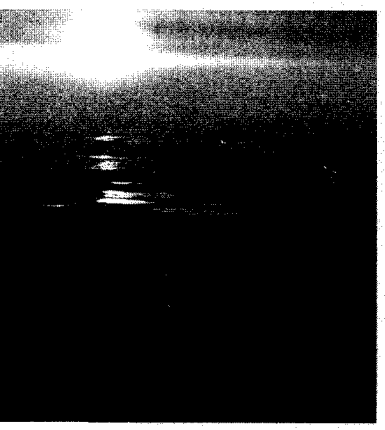
Ahora bien, no todos los combustibles se queman igual. Cuando se usan combustibles malos, la combustión incontrolada puede iniciarse debido a una superficie caliente del cilindro, antes de saltar la chispa de la bujía. Esta preignición, que se manifiesta como un golpeteo en el motor, lo puede destruir al desarrollar fuerzas irregulares sobre el cigüeñal y elevar la temperatura del motor.

El *octanaje* de un combustible es una medida de sus propiedades antidetonantes. Hace mucho se sabe que los hidrocarburos de destilación directa son mucho más propensos a inducir detonaciones en el motor que los compuestos muy ramificados. Al heptano, un combustible especialmente malo, se le asigna un valor básico de 0 octanos; al 2,2,4-trimetilpentano (conocido como isooctano) se le asigna un octanaje de 100.



Heptano
(octanaje = 0)

2,2,4-Trimetilpentano
(octanaje = 100)



Debido a que la gasolina directa tiene un gran porcentaje de alcanos no ramificados y, en consecuencia, es un combustible malo, se han inventado varios métodos para producir combustibles de mayor calidad. Uno de ellos, la *desintegración catalítica* supone tomar la fracción de queroseno, de alto punto de ebullición (C_{11} a C_{14}) y "romperla" en moléculas más pequeñas, adecuadas para usarse en la gasolina. El proceso se lleva a cabo sobre un catalizador de sílice y alúmina, a temperaturas de 400 a 500 °C, y los productos principales son hidrocarburos ligeros, en el intervalo de C_3 a C_5. Esas fracciones pequeñas se recombinan después para producir alcanos C_7 a C_{10} de mayor utilidad.

El crudo que pasa por este oleoducto, desde el declive norte de Alaska, es una mezcla compleja de alcanos y otras sustancias orgánicas.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

alcano, 80
alcano de cadena ramificada, 80
alcano de cadena recta, 80
alcano normal, 80
alicíclico, 95
alifático, 80
cicloalcano, 95
estereoisómeros, 101
grupo alquilo, 84
grupo funcional, 75
hidrocarburo, 80
isómeros, 81
isómeros cis-trans, 101
isómeros de constitución, 81
parafina, 93
saturado, 80

Un **grupo funcional** es un conjunto de átomos dentro de una molécula que tiene una reactividad química característica. Puesto que los grupos funcionales se comportan más o menos igual en todas las moléculas donde se presentan, las reacciones químicas de una molécula orgánica se determinan en gran parte por sus grupos funcionales.

Los **alcanos** son una clase de **hidrocarburos** con la fórmula general C_nH_{2n+2}. No contienen grupos funcionales, son relativamente inertes y pueden ser de cadena recta (**alcanos *normales***) o ramificados. Los nombres de los alcanos se asignan mediante una serie de reglas de nomenclatura de la IUPAC. Los compuestos que tienen la misma fórmula química pero distintas estructuras se llaman **isómeros**. En términos más específicos, los compuestos como el butano y el isobutano, que difieren en los enlaces entre sus átomos, se denominan **isómeros de constitución**.

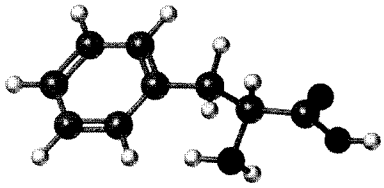
Los **cicloalcanos** contienen anillos de átomos de carbono y su fórmula general es C_nH_{2n}. Aunque es posible la rotación libre en torno a los enlaces sencillos C–C en los alcanos de cadena abierta, esa rotación se reduce mucho o se nulifica en los cicloalcanos. En consecuencia, los cicloalcanos disustituidos pueden ser **isómeros cis-trans**. En el isómero cis, ambos sustituyentes se encuentran en la misma cara del anillo; en cambio, en el isómero trans se hallan hacia las caras opuestas del mismo. Los isómeros cis-trans son tan sólo una clase de **estereoisómeros** —esto es, isómeros que tienen las mismas uniones entre los átomos, pero que difieren en su arreglo tridimensional.

Visualización de la química

(Los problemas 3.1 a 3.19 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

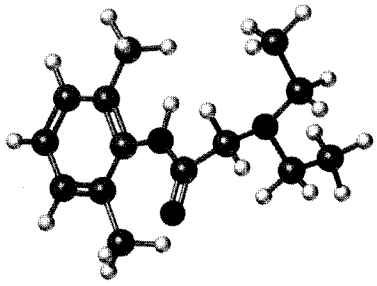
3.20 Identifique los grupos funcionales en las sustancias siguientes y convierta cada figura en una fórmula molecular (gris claro = C, negro = O, gris oscuro = N, blanco = H).

(a)



Fenilalanina

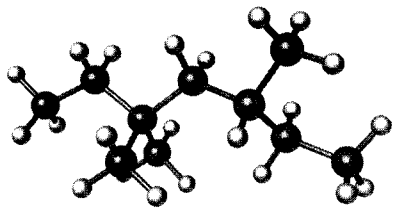
(b)



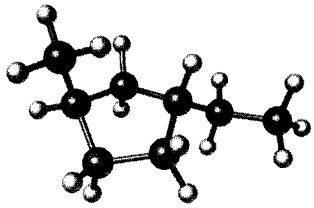
Lidocaína

3.21 Asigne los nombres IUPAC a los hidrocarburos que siguen y convierta cada figura en una estructura de esqueleto (gris oscuro = C, gris claro = Cl, blanco = H).

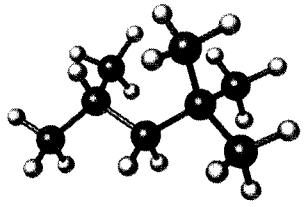
(a)



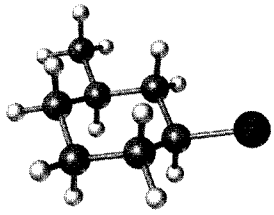
(b)



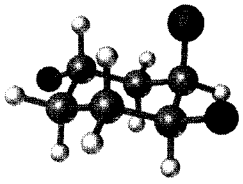
(c)



(d)

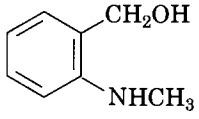


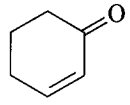
3.22 El derivado siguiente del ciclohexano tiene tres sustituyentes: el negro, el gris claro y el gris oscuro. Identifique cada par de relaciones (negro con gris oscuro, negro con gris claro y gris oscuro con gris claro) como cis o trans.

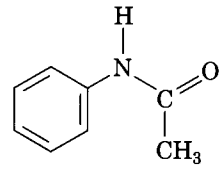


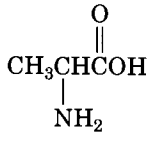
Problemas adicionales

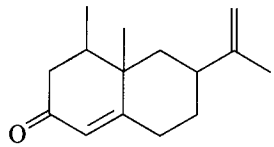
3.23 Localice e identifique los grupos funcionales en estas moléculas:

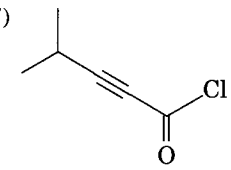
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

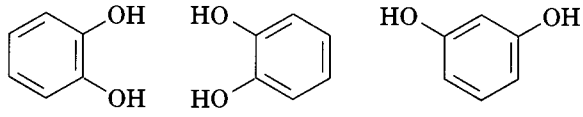
(f) 

3.24 Trace estructuras que concuerden con las descripciones siguientes (hay muchas posibilidades):
(a) Tres isómeros con la fórmula C_8H_{18}
(b) Dos isómeros con la fórmula $C_4H_8O_2$

3.25 Trace las estructuras de los nueve isómeros del C_7H_{16}.

3.26 En cada uno de los conjuntos siguientes, ¿cuáles estructuras representan el mismo compuesto y cuáles a distintos compuestos?

(a) $CH_3CH(Br)\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3$ $(CH_3)_2CHCH(Br)CH_3$ $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$

(b) 

(c) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_2OH}{\underset{|}{C}}HCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3$ $HOCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\underset{\displaystyle CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3$ $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2OH$

3.27 Proponga estructuras que se apeguen a estas descripciones:
(a) Cetona con cinco carbonos
(b) Amida con cuatro carbonos
(c) Éster con cinco carbonos
(d) Aldehído aromático
(e) Cetoéster
(f) Aminoalcohol

3.28 Proponga estructuras de lo siguiente:
(a) Cetona, C_4H_8O
(b) Nitrilo, C_5H_9N
(c) Dialdehído, $C_4H_6O_2$
(d) Bromoalqueno, $C_6H_{11}Br$
(e) Alcano, C_6H_{14}
(f) Cicloalcano, C_6H_{12}
(g) Dieno (dialqueno), C_5H_8
(h) Cetoalqueno, C_5H_8O

3.29 Trace todas las fórmulas que pueda, apegándose a las descripciones que siguen:
(a) Alcoholes con fórmula $C_4H_{10}O$
(b) Aminas con fórmula $C_5H_{13}N$
(c) Cetonas con fórmula $C_5H_{10}O$
(d) Aldehídos con fórmula $C_5H_{10}O$
(e) Ésteres con fórmula $C_4H_8O_2$
(f) Éteres con fórmula $C_4H_{10}O$

3.30 Trace compuestos que contengan lo siguiente:
(a) Alcohol primario
(b) Nitrilo terciario
(c) Bromuro secundario
(d) Alcoholes primarios y secundarios al mismo tiempo
(e) Grupo isopropilo
(f) Carbono cuaternario

3.31 Trace y denomine todos los derivados monobromados del pentano, $C_5H_{11}Br$.

3.32 Trace y asigne nombres a todos los derivados monoclorados del 2,5-dimetilhexano, $C_8H_{17}Cl$.

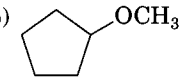
3.33 Pronostique la hibridación del átomo de carbono en cada uno de los grupos funcionales que siguen:
(a) Cetona (b) Nitrilo (c) Ácido carboxílico

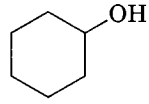
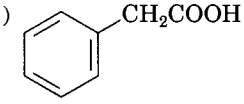
3.34 Trace las estructuras de lo siguiente:
(a) 2-Metilheptano
(b) 4-Etil-2,2-dimetilhexano
(c) 4-Etil-3,4-dimetiloctano
(d) 2,4,4-Trimetilheptano
(e) 3,3-Dietil-2,5-dimetilnonano
(f) 4-Isopropil-3-metilheptano

3.35 Trace la estructura de un compuesto que:
(a) Sólo tenga carbonos primarios y terciarios (b) No tenga carbonos primarios
(c) Posea cuatro carbonos secundarios

3.36 Trace la estructura de un compuesto que:
(a) No tenga hidrógenos primarios (b) Sólo presente hidrógenos primarios y terciarios

3.37 Para cada uno de estos compuestos, trace la fórmula de un isómero que tenga los mismos grupos funcionales:

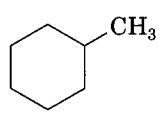
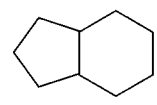
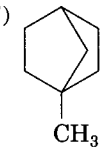
(a) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2Br$ (b)  (c) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}N$

(d)  (e) CH_3CH_2CHO (f) 

3.38 Trace estructuras para estos compuestos:
(a) *trans*-1,3-Dibromociclopentano
(b) *cis*-1,4-Dietilciclohexano
(c) *trans*-1-Isopropil-3-metilcicloheptano
(d) Diciclohexilmetano

3.39 Identifique los tipos de carbono (1°, 2°, 3° o 4°) en las moléculas siguientes:

(a) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_3$ (b) $(CH_3)_2CHCH(CH_2CH_3)_2$ (c) $(CH_3)_3CCH_2CH_2CH(CH_3)_2$

(d)  (e)  (f) 

3.40 Asigne nombres IUPAC a los compuestos siguientes:

(a) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$

(b) $CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_3$

(c) $(CH_3)_2CHC(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$

(d) $CH_3CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$

(e) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2C(CH_3)(CH_3)CH_3$

(f) $(CH_3)_3CC(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$

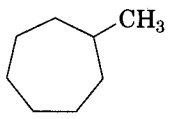
(g) $CH_3CH(CH_2CH_3)CH_2C(CH_2CH_2CH_3)(CH_3)CH_3$

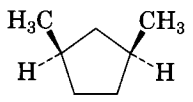
3.41 Diga los nombres de los cinco isómeros del C_6H_{14}.

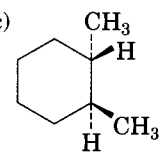
3.42 Explique por qué cada uno de los nombres que siguen es incorrecto:
(a) 2,2-Dimetil-6-etilheptano
(b) 4-Etil-5,5-dimetilpentano
(c) 3-Etil-4,4-dimetilhexano
(d) 5,5,6-Trimetiloctano
(e) 2-Isopropil-4-metilheptano
(f) *cis*-1,5-Dimetilciclohexano

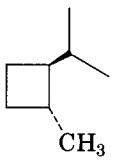
3.43 Proponga estructuras y asigne los nombres IUPAC de lo siguiente:
(a) Dimetilciclooctano
(b) Dietildimetilhexano
(c) Alcano cíclico con tres grupos metilo
(d) Alcano sustituido con 3-metilbutilo

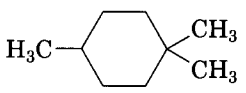
3.44 Diga los nombres IUPAC de estos compuestos:

(a) 

(b) 

(c) 

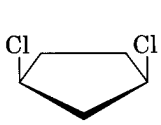
(d) 

(e) 

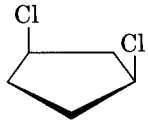
3.45 Trace la fórmula del 1,3,5-trimetilciclohexano con un hexágono que represente al anillo. ¿Cuántos estereoisómeros cis-trans son posibles?

3.46 Diga si estos pares de compuestos son idénticos, isómeros de constitución o estereoisómeros:
(a) *cis*-1,3-Dibromociclohexano y *trans*-1,4-dibromociclohexano
(b) 2,3-Dimetilhexano y 2,5,5-trimetilpentano

(c)



y

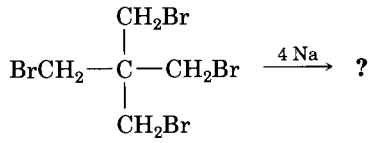


3.47 Trace dos fórmulas de isómeros de constitución del *cis*-1,2-dibromociclopentano.

3.48 Trace una fórmula de estereoisómero del *trans*-1,3-dimetilciclobutano.

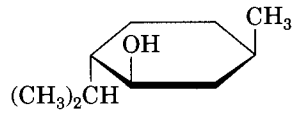
3.49 El ácido málico, $C_4H_6O_5$, se ha aislado de las manzanas. Como este compuesto reacciona con dos equivalentes molares de bases, es un ácido dicarboxílico.
(a) Trace al menos cinco estructuras posibles.
(b) Si el ácido málico es un alcohol secundario, ¿cuál es su estructura?

3.50 El ciclopropano se preparó por primera vez haciendo reaccionar el 1,3-dibromopropano con sodio metálico. Escriba la ecuación de esta reacción y pronostique el producto de la reacción que sigue. ¿Qué geometría cabe esperar que tenga el producto? (Trate de construir un modelo molecular.)



3.51 Los biólogos conocen el formaldehído, $H_2C{=}O$, por su aplicación como conservador de tejidos. Cuando es puro, se *trimeriza* y forma trioxano, $C_3H_6O_3$, que, cosa sorprendente, no tiene grupos carbonilo. Sólo es posible un derivado monobromado ($C_3H_5BrO_3$) del trioxano. Proponga una estructura para el trioxano.

3.52 Hay cuatro isómeros cis-trans del mentol, incluyendo el que se ve abajo. Trace las estructuras de los otros tres.

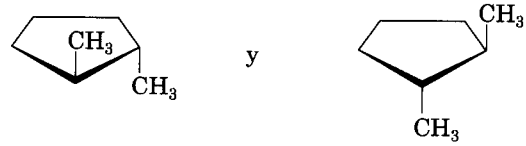


Mentol

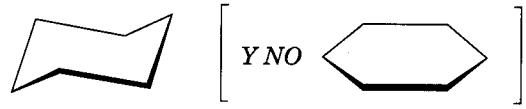
3.53 Trace las estructuras de los cinco cicloalcanos cuya fórmula es C_5H_{10}.

Perspectiva

3.54 Hay dos sustancias distintas cuyo nombre es *trans*-1,2-dimetilciclopentano. Construya modelos moleculares y vea si puede determinar la relación entre ellas. (Consulte la Sec. 9.7.)

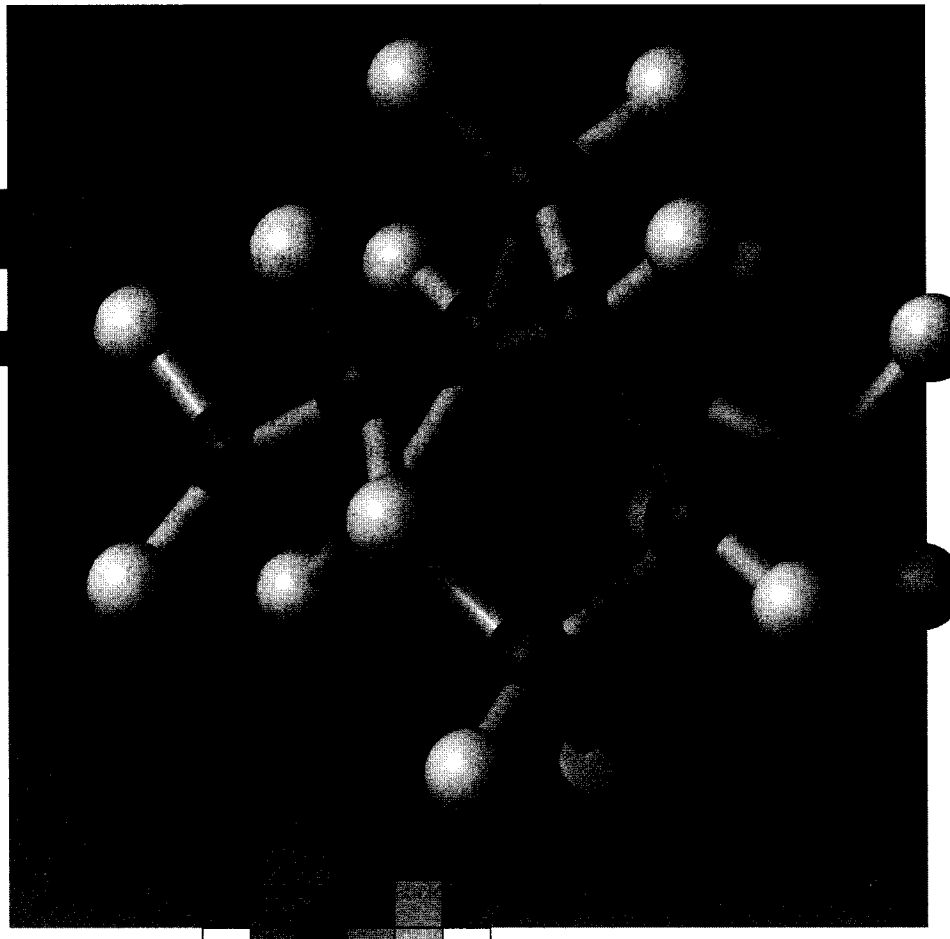


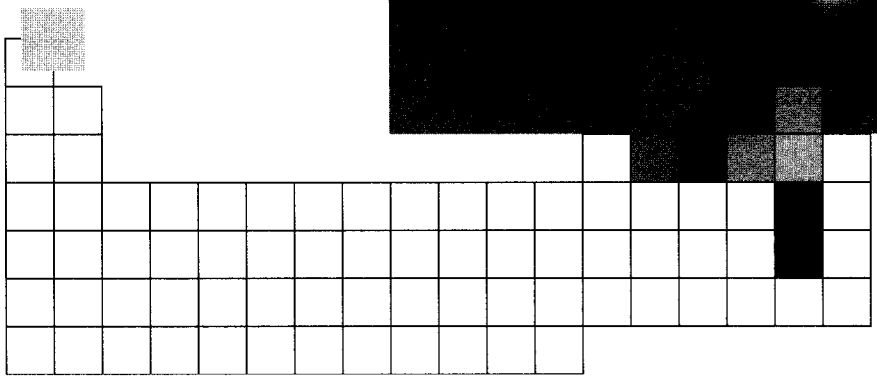
3.55 La estructura del ciclohexano tiene una forma escalonada, como la de una silla, y no es plana. ¿Por qué? (Véanse las secciones 4.6 y 4.9.)



Ciclohexano

4





Estereoquímica de alcanos y cicloalcanos

Hasta este punto, hemos visto las moléculas principalmente en forma bidimensional, sin considerar mucho las consecuencias que suponga el arreglo espacial de los átomos en las moléculas. Ya es tiempo de agregar una tercera dimensión a nuestros estudios. La **estereoquímica** es la rama de la química que se ocupa de los aspectos tridimensionales de las moléculas.

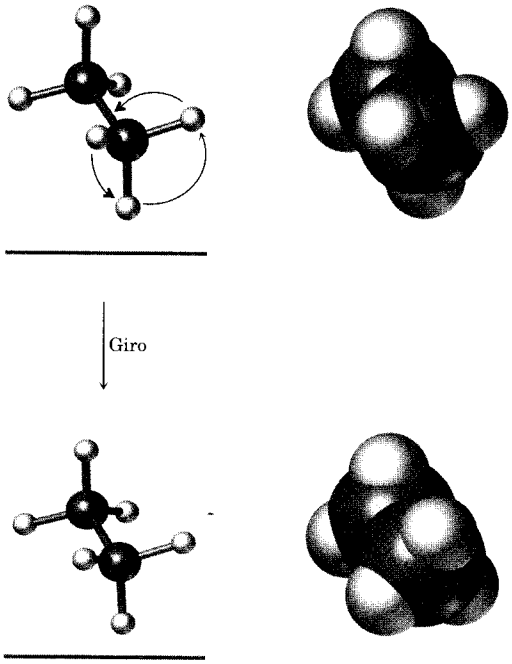
4.1 Conformaciones del etano

En las secciones 1.7 y 1.8 vimos que un átomo de carbono con hibridación sp^3 tiene geometría tetraédrica y que los enlaces carbono–carbono en los alcanos son el resultado del traslape σ de los orbitales sp^3 del carbono. Veamos ahora las consecuencias tridimensionales de tal enlace. ¿Cuáles son las relaciones espaciales entre los hidrógenos en un carbono y los de un carbono vecino? En capítulos posteriores veremos que con frecuencia es fundamental comprender esas relaciones espaciales para entender el comportamiento químico.

Debido a la simetría cilíndrica de los enlaces σ (Sec. 3.8), el traslape de los orbitales en el enlace sencillo C–C del etano es exactamente igual, sean cuales sean las relaciones geométricas entre otros átomos fijos a los carbonos (Fig. 4.1). Los diversos arreglos de los átomos, resultado de la rotación en torno a un enlace sencillo, se llaman **conformaciones**, y una conformación determinada se denomina **confórmero**. A diferencia de los isómeros de constitución —que tienen distintas conexiones entre los átomos—, los diversos confórmeros presentan las

FIGURA 4.1 ▼

Algunas conformaciones del etano. La rotación rápida respecto al enlace sencillo carbono–carbono convierte los distintos confórmeros unos en otros.



mismas uniones de átomos y, por lo general, no se pueden aislar porque se convierten unos en otros con demasiada rapidez.

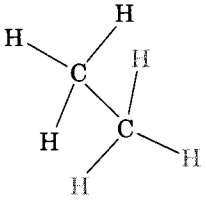
En química, los isómeros de conformación se representan de dos maneras (Fig. 4.2). Las **perspectivas de caballete** ven al enlace carbono–carbono desde un ángulo oblicuo e indican la orientación espacial mostrando todos los enlaces C–H. Las **proyecciones de Newman** lo ven de frente y representan los dos átomos de carbono mediante un círculo. Los enlaces fijos al carbono delantero se indican por medio de líneas que van al centro del círculo, y los enlaces fijos al carbono trasero, con líneas que sólo llegan al perímetro del círculo. La ventaja de las proyecciones de Newman es que su trazo es sencillo y resulta fácil ver las relaciones entre los sustituyentes en los distintos átomos de carbono.

Melvin S. Newman

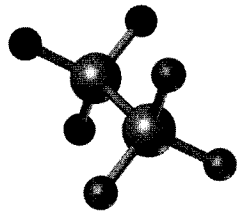
Nació en Nueva York, en 1908, y recibió su doctorado en la Universidad de Yale en 1932. Fue profesor de química en la Universidad Estatal de Ohio, de 1936 a 1973, donde se desarrolló en la investigación y en la docencia de la química. Murió en 1993.

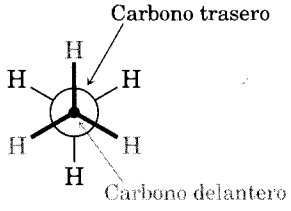
FIGURA 4.2 ▼

Perspectiva de caballete y proyección de Newman del etano. La perspectiva de caballete ve a la molécula desde un ángulo oblicuo; la proyección de Newman, de frente.

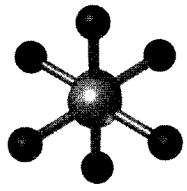


Perspectiva de caballete

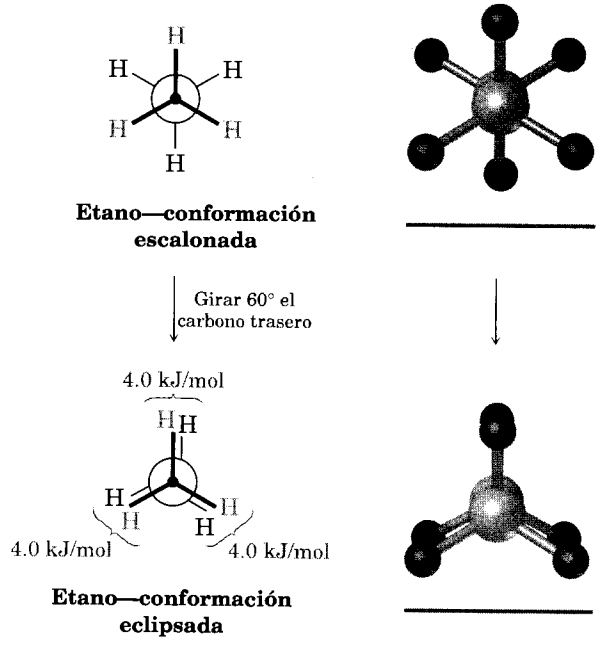




Proyección de Newman



No obstante todo lo que acabamos de decir sobre la simetría del enlace σ, en realidad no se observa que haya una rotación *perfectamente* libre en el etano. Con experimentos se demuestra que hay una pequeña barrera de 12 kJ/mol (2.9 kcal/mol) a la rotación, y que ciertas conformaciones son más estables que otras. La conformación de mínima energía, más estable, es aquella en que los seis enlaces C–H están todo lo separado que les resulta posible; vistos desde el frente en una proyección de Newman parecen **escalonados**. La conformación de máxima energía, que es la menos estable, es aquella en que los seis enlaces C–H se hallan lo más cerca posible: están **eclipsados** en una proyección de Newman. Entre estos dos extremos hay una cantidad infinita de posibilidades.



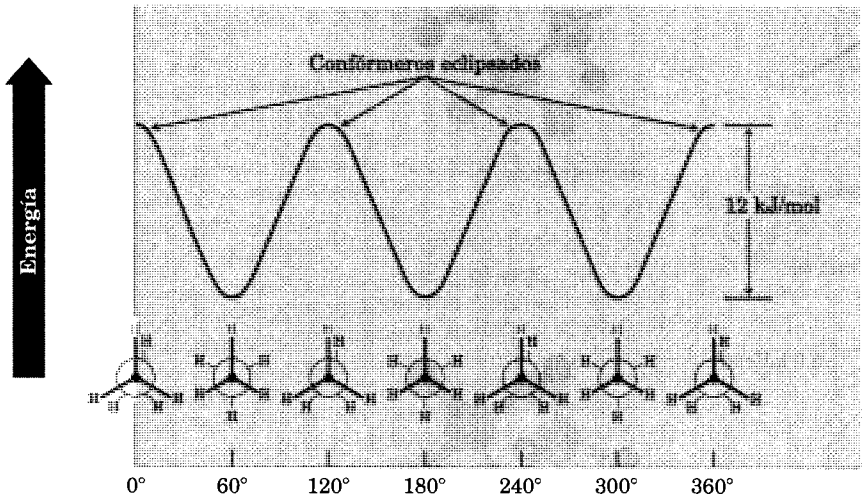
Los 12 kJ/mol de energía adicional presente en la conformación eclipsada del etano se llaman **tensión de torsión**. Su causa fue tema de controversia durante algunos años, pero hoy casi todos creen que dicho esfuerzo se debe a la pequeña repulsión entre las nubes electrónicas de los enlaces C–H, cuando se acercan en el confórmero eclipsado. Los cálculos indican que la distancia entre los hidrógenos es 255 pm en el confórmero escalonado, pero sólo es 229 pm en el eclipsado.

Dado que la tensión total es 12 kJ/mol y responde a tres interacciones eclipsadas iguales hidrógeno–hidrógeno, podemos asignar un valor aproximado de 4.0 kJ/mol (1.0 kcal/mol) a cada interacción. La barrera a la rotación que resulta se puede representar en una gráfica de energía potencial en función del ángulo de rotación entre los enlaces C–H frontal y trasero, vistos de frente (el *ángulo die-*

dro), al girar en círculo completo, de 0° a 360°. Hay mínimos de energía en las conformaciones escalonadas y máximos en las eclipsadas (Fig. 4.3).

FIGURA 4.3 ▼

Gráfica de la energía potencial en función de la rotación de los enlaces del etano. Los confórmeros escalonados tienen 12 kJ/mol menos de energía que los confórmeros eclipsados.



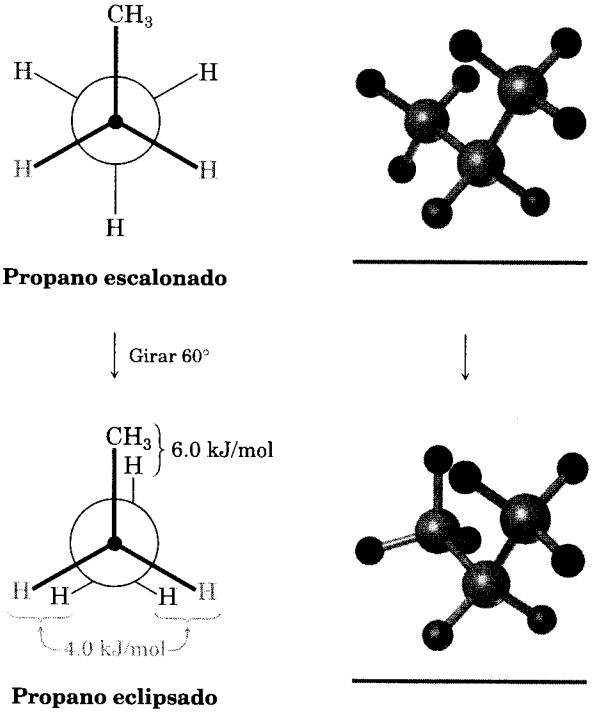
Problema 4.1 Arme un modelo molecular del etano y vea la interconversión de las formas escalonadas y eclipsadas. Mida las distancias H–H en cada caso e intente detectar una diferencia.

4.2 Conformaciones del propano

El propano, el siguiente miembro en la serie de los alcanos, también tiene una barrera de torsión, la cual entorpece la rotación en torno de los enlaces carbono–carbono. Esta barrera es un poco mayor que la del etano; de 14 kJ/mol (3.4 kcal/mol) en comparación de los 12 kJ/mol anteriores. En el confórmero eclipsado del propano hay dos interacciones hidrógeno–hidrógeno del tipo de las del etano, y una más, entre un enlace C–H y uno C–C. Como cada interacción eclipsada hidrógeno–hidrógeno tiene un "costo" de energía de 4.0 kJ/mol, podemos asignar un valor de $14 - (2 \times 4.0) = 6.0$ kJ/mol (1.4 kcal/mol) a la interacción eclipsada entre el enlace C–C y el C–H (Fig. 4.4).

FIGURA 4.4 ▼

Estas proyecciones de Newman del propano muestran las conformaciones escalonada y eclipsada. El confórmero escalonado tiene menos energía, 14 kJ/mol.



Problema 4.2 Grafique la energía potencial en función del ángulo de enlace para el propano; asigne valores a los máximos de energía.

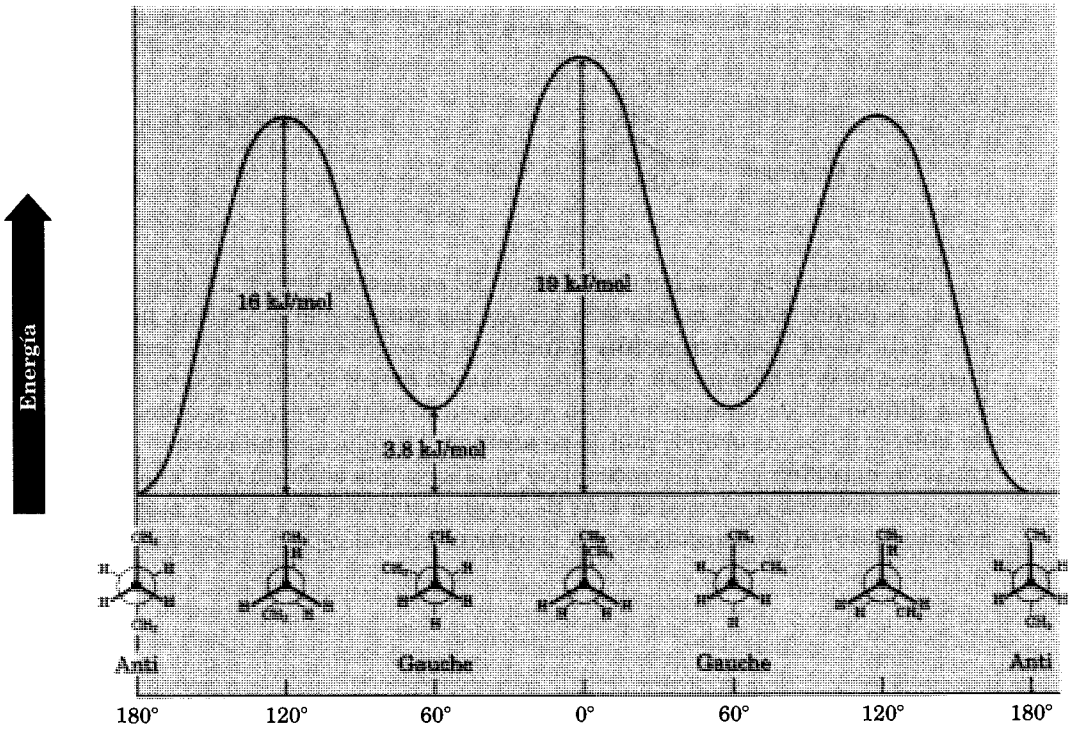
4.3 Conformaciones del butano

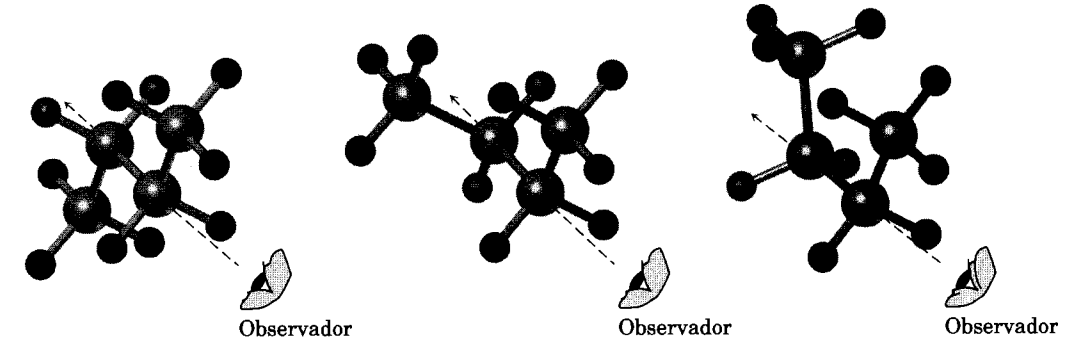
La situación de las conformaciones se complica a medida que el alcano es mayor. Por ejemplo, en el butano la gráfica de energía potencial en función del ángulo de rotación en torno al enlace C2–C3 es la que se ve en la figura 4.5.

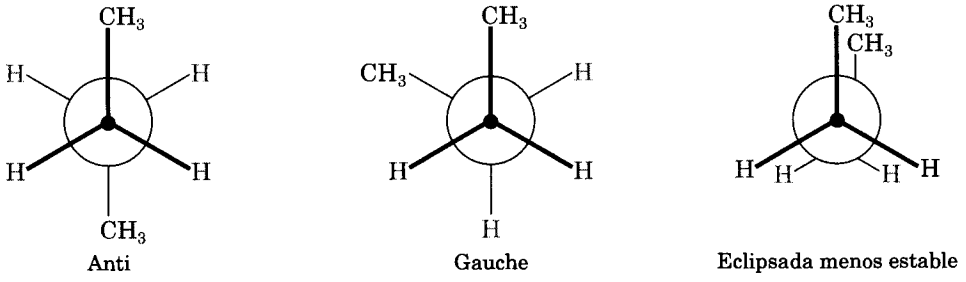
No todas las conformaciones escalonadas del butano tienen la misma energía, como tampoco todas las conformaciones eclipsadas. El arreglo con mínima energía, llamado **conformación anti** es aquel en que los dos grandes grupos metilo están lo más alejados posible: a 180°. Al girar las partes en torno al enlace C2–C3, se llega a una conformación eclipsada en que hay dos interacciones entre metilo e hidrógeno y una interacción entre hidrógeno e hidrógeno. Si asignamos los valores de energía de las interacciones eclipsadas que vimos antes para el eta-

FIGURA 4.5 ▼

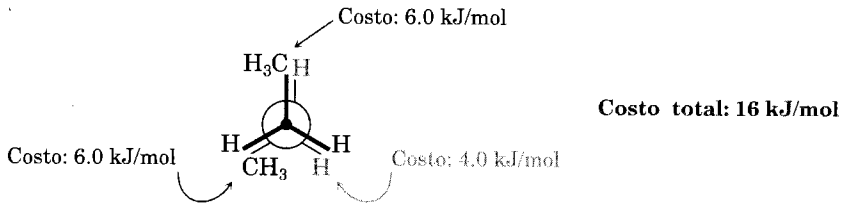
Gráfica de la energía potencial en función del ángulo de rotación del enlace para C2–C3 en el butano. El máximo de energía se presenta cuando dos grupos metilo se eclipsan entre ellos; el mínimo, cuando están separados 180° (posición anti).







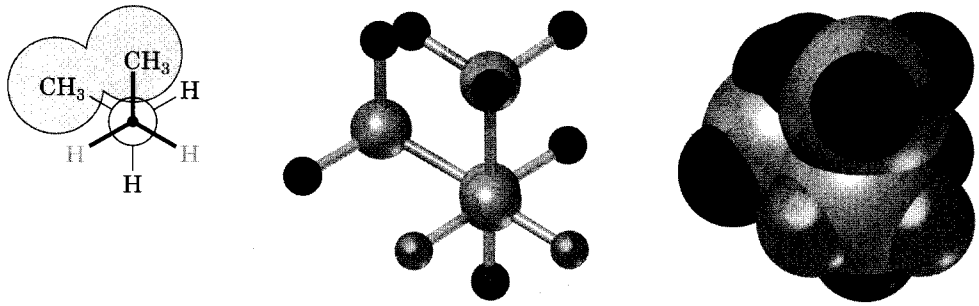
no y el propano, podríamos decir que esta conformación eclipsada debiera tener más tensión que la anti, en 2 × 6.0 kJ/mol (dos interacciones metilo–hidrógeno) más 4.0 kJ/mol (una interacción hidrógeno–hidrógeno), para hacer un total de 16 kJ/mol (3.8 kcal/mol). Esto es exactamente lo que sucede.



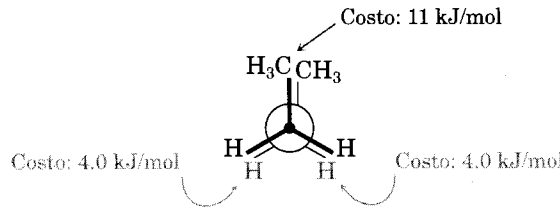
Al continuar la rotación en derredor del enlace, se llega a un mínimo de energía en la conformación escalonada en que los grupos metilo forman un ángulo de 60°. Ésta es la **conformación gauche** y tiene 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol) más energía que la conformación anti, *aun cuando carece de interacciones eclipsadas.* Esta diferencia de energía se debe a que, en la conformación gauche, los átomos de hidrógeno de los grupos metilo se acercan y producen una tensión *estérica.* La **tensión estérica** es la interacción de repulsión que se desarrolla cuando los átomos son forzados a acercarse más de lo que permiten sus radios atómicos. Es el resultado de tratar de obligarlos a ocupar el mismo espacio (Fig. 4.6).

FIGURA 4.6 ▼

Interacción entre átomos de hidrógeno en los grupos metilo del butano gauche. Se produce una tensión estérica porque los grupos metilo se aproximan mucho.



A medida que el ángulo diedro entre los grupos metilo tiende a 0°, se llega a un máximo de energía. Como estos grupos son obligados a acercarse todavía más que en la conformación gauche, se desarrollan cantidades apreciables de tensiones tanto de torsión como estérica. Para esta conformación se ha calculado una energía total de esfuerzo de 19 kJ/mol (4.5 kcal/mol), que nos permite calcular un valor de 11 kJ/mol (2.6 kcal/mol) para la interacción eclipsada metilo–metilo: la tensión total (19 kJ/mol) menos la tensión de dos interacciones eclipsadas hidrógeno–hidrógeno (2 × 4.0 kcal/mol) es igual a 11 kJ/mol.



Costo total: 19 kJ/mol

Después de 0°, la rotación se vuelve imagen especular de la que ya hemos visto. Se llega a otra conformación gauche, otra conformación eclipsada y, por último se vuelve a la conformación anti (Fig. 4.5).

La noción de asignar valores definidos de energía a interacciones específicas dentro de una molécula es muy fructífera, y regresaremos a ella más adelante en este capítulo. En la tabla 4.1 se ve un resumen de lo que hemos explicado hasta ahora.

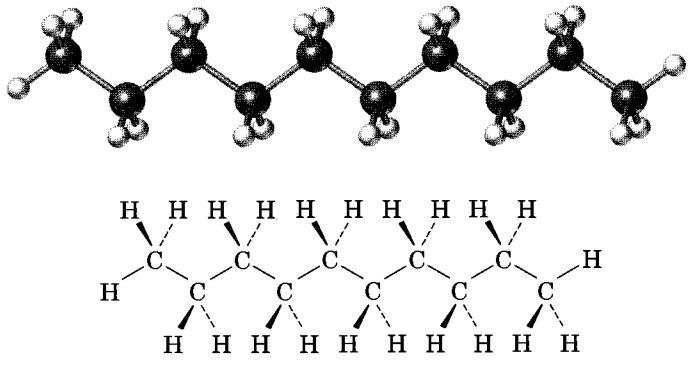
TABLA 4.1 Costo de energía para interacciones en los confórmeros de alcanos

Interacción	Causa	Costo de energía (kJ/mol)	Costo de energía (kcal/mol)
H ↔ H eclipsada	Tensión de torsión	4.0	1.0
H ↔ CH_3 eclipsada	Principalmente tensión de torsión	6.0	1.4
CH_3 ↔ CH_3 eclipsada	Tensión de torsión y estérica	11	2.6
CH_3 ↔ CH_3 gauche	Tensión estérica	3.8	0.9

Los mismos principios que acabamos de explicar para el butano se aplican al pentano, hexano y todos los alcanos superiores. La conformación más favorable para cualquier alcano tiene los enlaces carbono–carbono en arreglos escalonados y los sustituyentes grandes con arreglo anti entre ellos. En la figura 4.7 se aprecia una estructura generalizada de alcano.

FIGURA 4.7

La conformación de alcano más estable es aquella en que todos los sustituyentes están escalonados y los enlaces carbono–carbono tienen arreglo anti, como se ve en este modelo del decano.

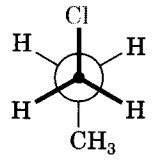


Un último detalle: cuando se dice que determinado confórmero es "más estable" que otro, no queremos dar a entender que la molécula adopte y mantenga sólo la conformación más estable. A temperatura ambiente hay la energía térmica suficiente como para hacerla girar alrededor de los enlaces σ con tal velocidad que todos los confórmeros estarán en equilibrio. Sin embargo, en determinado momento habrá mayor porcentaje de moléculas en la conformación más estable que en alguna menos estable.

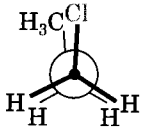
Problema de práctica 4.1 A partir de una vista frontal del enlace C1–C2 del 1-cloropropano, trace las proyecciones de Newman de las conformaciones más y menos estable.

Estrategia Por lo general, la conformación más estable de un alcano sustituido es una escalonada en que los grupos grandes guardan una relación anti. Asimismo, la conformación menos estable suele ser una eclipsada en que los grupos grandes están lo más cerca posible.

Solución



Más estable (escalonada)

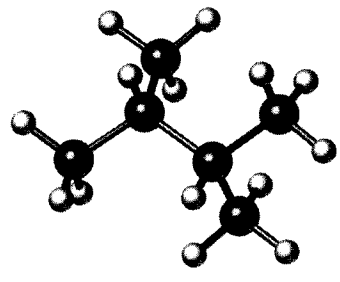


Menos estable (eclipsada)

Problema 4.3 Considere la vista frontal del enlace C2–C1 del 2-metilpropano (isobutano) y:
(a) Trace una proyección de Newman de la conformación más estable.
(b) Dibuje una proyección de Newman de la conformación menos estable.
(c) Grafique la energía en función del ángulo de rotación en torno al enlace C2–C1.
(d) Las interacciones eclipsadas del hidrógeno–hidrógeno e hidrógeno–metilo cuestan 4.0 kJ/mol y 6.0 kJ/mol, respectivamente. Asigne valores relativos a los máximos y los mínimos de su gráfica.

Problema 4.4 Observe de frente el enlace C2–C3 del 2,3-dimetilbutano y trace una proyección de Newman de la conformación más estable.

Problema 4.5 Dibuje una proyección de Newman viendo de frente el enlace C2–C3 de la siguiente conformación del 2,3-dimetilbutano y calcule la energía torsional total (gris = C, blanco = H):



4.4 Conformación y estabilidad de los cicloalcanos: teoría de la tensión de Baeyer

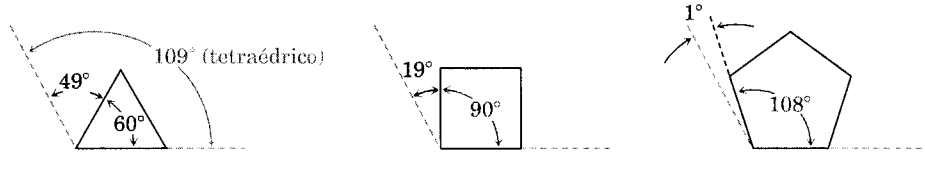
Adolf von Baeyer

Nació en Berlín, en 1835, y recibió su doctorado de la Universidad de Berlín en 1858, cuando trabajaba con Robert Bunsen y August Kekulé. Después de ocupar varios puestos en Berlín y Estrasburgo, fue profesor en Munich de 1875 a 1917, año en que murió. Fue el primero en sintetizar el índigo, colorante azul; también descubrió el primer sedante de barbiturato, al que le dio el nombre de su amiga Bárbara. Ganó el Premio Nobel de Química en 1905.

En las postrimerías del siglo XIX, se conocía la existencia de moléculas cíclicas, pero no eran claras las limitaciones de los tamaños de anillo. Se conocían muchos compuestos con anillos de cinco y seis miembros, mas no se habían preparado con anillos menores ni mayores. Por ejemplo, no se conocían ciclopropanos ni ciclobutanos, a pesar de los esfuerzos por prepararlos.

En 1885 Adolf von Baeyer propuso una interpretación teórica para estas observaciones. Sugirió que, como el carbono prefiere la geometría tetraédrica —con ángulos aproximados de enlace de 109°—, las *tensiones* o *deformaciones* presentes en otros tamaños de anillo que no tengan cinco o seis carbonos podrían anular su existencia. Basó su hipótesis en la sencilla noción geométrica de que un anillo de tres miembros (ciclopropano) debería ser un triángulo equilátero con 60° entre los enlaces; un anillo de cuatro miembros (ciclobutano), un cuadrado con 90° entre los enlaces; un anillo de cinco miembros (ciclopentano), un pentágono regular con ángulos de 108°, etcétera.

Según el análisis de Baeyer, el ciclopropano —con una compresión de ángulo de enlace de 109° − 60° = 49°— debe tener una gran cantidad de *tensión angular* y, en consecuencia, ser muy reactivo. El ciclobutano (109° − 90° = 19° de deformación angular) también tiene que ser muy reactivo, pero el ciclopentano (109° − 108° = 1° de deformación angular) casi no debe sufrir tensiones angulares. El ciclohexano (109° − 120° = −11° de deformación angular) debe tener algo de tensión, pero el cicloheptano (109° − 128° = −19° de deformación angular) y los cicloalcanos superiores, tienen que presentar ángulos de enlace forzados a abrirse demasiado. Al proseguir con estos razonamientos, Baeyer sugirió que los anillos muy grandes tendrían deformaciones imposibles, por lo que no podrían existir.



Ciclopropano **Ciclobutano** **Ciclopentano**

Aunque en lo anterior hay algo de cierto, sobre todo en lo referente a las tensiones angulares en anillos pequeños, se equivocó al creer que no puede haber anillos pequeños ni grandes. Hoy es posible preparar con facilidad anillos de todos tamaños, desde 3 hasta 30 elementos. Sin embargo, el concepto de **tensión angular** o **deformación angular**, inducido en una molécula cuando el ángulo entre dos enlaces se desvía del valor tetraédrico ideal, es muy útil. Veamos los hechos.

4.5 Calores de combustión de cicloalcanos

Para medir la cantidad de tensión en un compuesto, hay que medir la energía total del mismo y restar la cantidad de energía en un compuesto de referencia que

esté libre de esfuerzos. La diferencia debe representar la cantidad de energía adicional en la molécula, debido a la deformación.

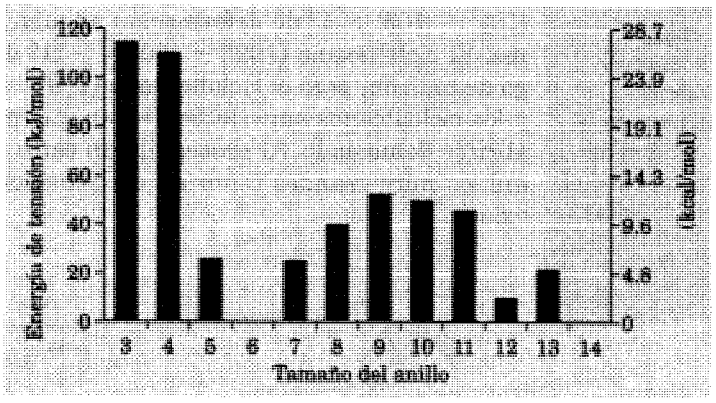
La manera más sencilla de determinar las energías de tensión es medir sus **calores de combustión**, la cantidad de calor liberada cuando el compuesto arde por completo en oxígeno. Cuanto mayor es la energía de tensión que contiene un compuesto, más energía calorífica se libera al quemarlo.

$$(CH_2)_n + \frac{3n}{2} O_2 \longrightarrow nCO_2 + nH_2O + \text{Calor}$$

Como el calor de combustión de un hidrocarburo depende de su tamaño, es necesario buscar calores de combustión por unidad de CH_2. Si se resta un valor de referencia deducido de un alcano acíclico libre de tensión y se multiplica por la cantidad de unidades de CH_2 en el anillo, se obtienen las energías de tensión totales. En la figura 4.8 aparecen los resultados de estos cálculos.

FIGURA 4.8 ▼

Energías de tensión de los cicloalcanos, calculadas a partir de la diferencia entre sus calores de combustión por CH_2 y el calor de combustión del alcano acíclico por CH_2; el resultado se multiplicó por la cantidad de unidades de CH_2 de un anillo. Los anillos pequeños y medianos tienen tensiones, no así los anillos de ciclohexano.



Los datos de la figura 4.8 demuestran que la teoría de Baeyer es incorrecta. Es verdad que el ciclopropano y el ciclobutano tienen grandes tensiones, tal como se anticipaba, pero el ciclopentano presenta más tensión que la esperada y el ciclohexano no la sufre. Para los cicloalcanos de mayores tamaños no hay un aumento regular en los esfuerzos y los anillos con más de 14 carbonos están libres de tensiones. ¿En qué está mal la teoría de Baeyer?

Problema 4.6 La figura 4.8 indica que el ciclopropano está más tensionado que el ciclohexano, en 115 kJ/mol. ¿Cuál de los dos tiene el mayor calor de combustión por gramo?

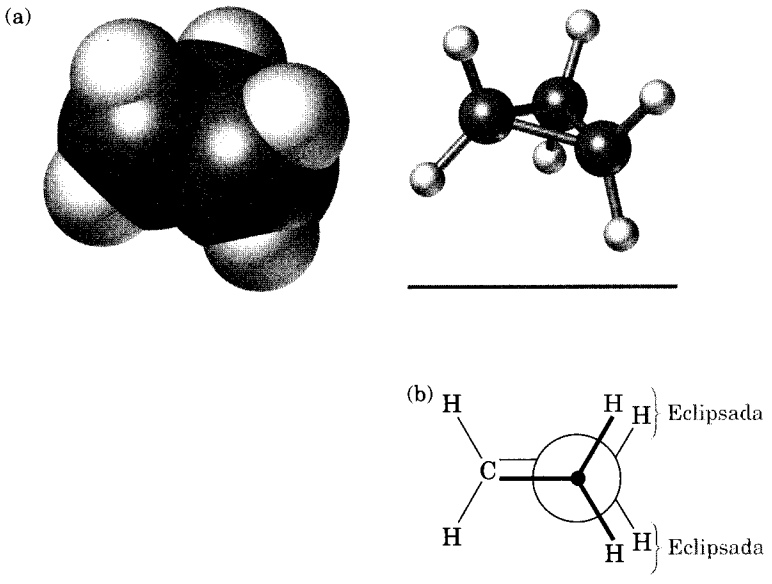
4.6 Naturaleza de la tensión en los anillos

La teoría de Baeyer era incorrecta por una razón muy sencilla: supuso que los anillos son planos. Sin embargo, en realidad la mayor parte de los cicloalcanos *no* son planos; adoptan conformaciones tridimensionales que permiten que los ángulos de enlace sean casi tetraédricos. El concepto de Baeyer relativo a las deformaciones angulares sólo es válido para los anillos de tres y cuatro miembros.

Varios factores, además de la tensión de ángulos, intervienen en la determinación de las formas y energías totales de la tensión de los cicloalcanos. Uno de estos factores es la barrera hacia la rotación del enlace (tensión torsional) que vimos en la sección 4.1, al explicar las conformaciones de los alcanos. Dijimos allí que los alcanos de cadena abierta son más estables en la conformación escalonada y menos en la conformación eclipsada. Para los cicloalcanos es válida una conclusión parecida: hay tensión torsional en ellos si cualquier par de enlaces C–H vecinos eclipsa uno al otro. Por ejemplo, el ciclopropano debe tener una tensión de torsión apreciable, además de la tensión angular, porque los enlaces C–H de los átomos vecinos de carbono están eclipsados (Fig. 4.9). En los cicloalcanos superiores las tensiones de torsión se minimizan porque adoptan conformaciones plegadas no planas.

FIGURA 4.9 ▼

Esta conformación del ciclopropano muestra el eclipsamiento de los enlaces C–H vecinos, el cual da lugar a tensiones de torsión. La parte (b) es una proyección de Newman a lo largo de un enlace C–C.



Además de la tensión angular y de la tensión de torsión, un tercer factor que contribuye a la energía total de tensión en los cicloalcanos es la *tensión estérica.* Al igual que en el butano gauche (Sec. 4.3), dos átomos no enlazados en una molécula se repelen si se acercan demasiado y tratan de ocupar el mismo espacio.

Esas interacciones estéricas no enlazantes tienen particular importancia en la determinación de las conformaciones de energía mínima en los cicloalcanos con anillos de tamaño medio (C_7 a C_{11}).

Ideas clave ▶ En resumen, los cicloalcanos adoptan sus conformaciones de energía mínima debido a una combinación de tres factores:

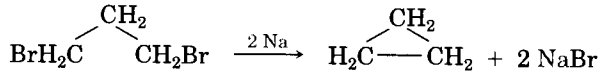
- **Tensión angular:** originada al abrir o cerrar los ángulos entre los enlaces.
- **Tensión torsional:** debido al eclipsamiento de los enlaces en átomos vecinos.
- **Tensión estérica:** ocasionada por las interacciones de repulsión cuando los átomos se acercan demasiado.

Problema 4.7 Cada interacción eclipsada hidrógeno–hidrógeno en el etano cuesta unos 4.0 kJ/mol. ¿Cuántas de esas interacciones hay en el ciclopropano? ¿Qué fracción del total de los 115 kJ/mol (27.5 kcal/mol) de la energía de tensión en el ciclopropano se debe a los esfuerzos de torsión?

Problema 4.8 El *cis*-1,2-dimetilciclopropano tiene mayor calor de combustión que el *trans*-1,2-dimetilciclopropano. ¿Cómo se explica esta diferencia? ¿Cuál de los dos compuestos es más estable?

4.7 Ciclopropano: perspectiva de orbitales

El ciclopropano, un gas incoloro (p. eb. = −33 °C), se preparó por primera vez haciendo reaccionar sodio con 1,3-dibromopropano:



1,3-Dibromopropano **Ciclopropano**

En virtud de que tres puntos (los átomos de carbono) definen un plano, la molécula de ciclopropano debe tener un anillo plano. Supongamos que es simétrica; por lo tanto, también debe tener ángulos de enlace C–C–C de 60°. ¿Cómo puede explicar el modelo de enlace con orbital híbrido esta gran distorsión de ángulos entre enlaces, respecto al valor tetraédrico normal de 109°? La respuesta es que el ciclopropano tiene *enlaces doblados*. En un alcano sin deformar, se logra el enlace máximo cuando dos átomos tienen sus orbitales traslapados y apuntan directamente uno hacia el otro. No obstante, en el ciclopropano los orbitales no pueden hacerlo y sólo se traslapan en un ángulo pequeño. El resultado es que los enlaces del ciclopropano son más débiles y reactivos que los enlaces normales de los alcanos.

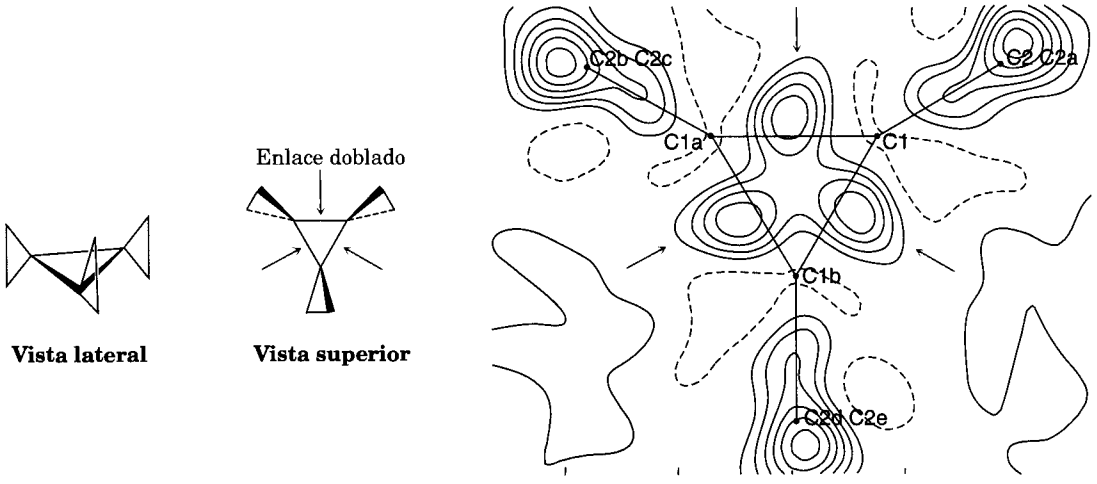


Enlace C–C normal en los alcanos **Enlace C–C doblado en el ciclopropano**

Se han obtenido pruebas espectroscópicas de la existencia de enlaces doblados en los ciclopropanos, mediante estudios cuidadosos de rayos X a bajas temperaturas, con los que se pudo cartografiar la densidad electrónica en las moléculas. Según se aprecia en la figura 4.10, la densidad electrónica de un enlace del ciclopropano se desplaza fuertemente hacia fuera del eje internuclear.

FIGURA 4.10 ▼

Mapa de densidad electrónica obtenido con estudios de rayos X a baja temperatura. Una vista superior de la molécula indica cómo se apartan del eje internuclear las densidades electrónicas en los enlaces del ciclopropano del anillo central.



Vista lateral **Vista superior**

4.8 Conformaciones del ciclobutano y el ciclopentano

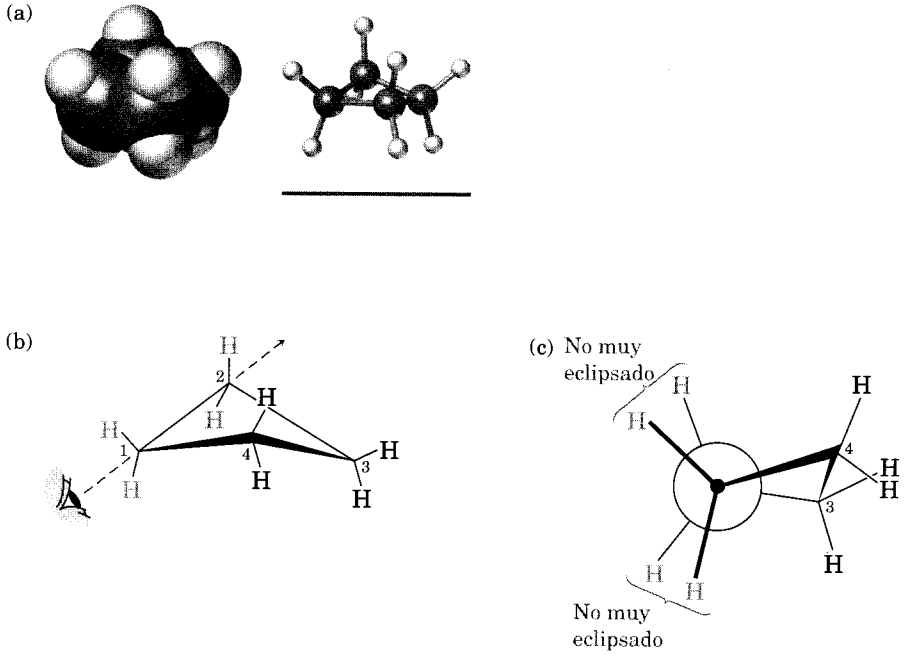
Ciclobutano

El ciclobutano tiene menos tensión angular que el ciclopropano, pero más tensión torsional por su mayor cantidad de hidrógenos en el anillo. Como resultado,

las tensiones totales de ambos compuestos son casi iguales: 110.4 kJ/mol (26.4 kcal/mol) para el ciclobutano en comparación con 115 kJ/mol (27.5 kcal/mol) para el ciclopropano. Los experimentos demuestran que el anillo de ciclobutano no es muy plano, sino que está ligeramente flexionado, de tal manera que un átomo de carbono está a unos 25° arriba del plano de los otros tres (Fig. 4.11). El efecto de este ligero doblez es el *aumento* de las tensiones angulares y la *disminución* de la tensión torsional, hasta llegar a un equilibrio entre los dos efectos contrarios.

FIGURA 4.11 ▼

Conformación del ciclobutano. La parte (a) muestra modelos moleculares generados por computadora. La parte (c) es una proyección de Newman a lo largo del enlace C1–C2; en ella se ve que los enlaces C–H no están muy eclipsados.

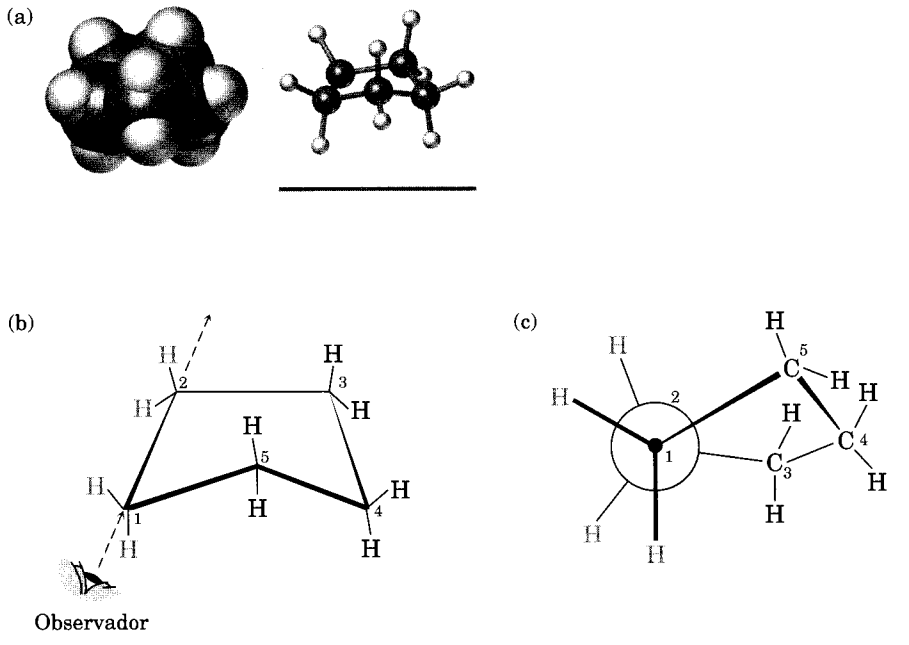


Ciclopentano

Según Baeyer, el ciclopentano debería estar casi libre de tensiones, pero los datos de calores de combustión indican que hay una energía total de tensión de 26.0 kJ/mol (6.2 kcal/mol). Aunque el ciclopentano plano prácticamente no tiene tensión angular, sí presenta gran tensión torsional. En consecuencia, se tuerce y adopta una conformación no plana, resultante de un equilibrio entre más tensión angular y menos tensión torsional. Cuatro de los átomos de carbono se encuentran más o menos en el mismo plano y el quinto se sale de éste. En su mayor parte, los hidrógenos están casi escalonados respecto a sus vecinos (Fig. 4.12).

FIGURA 4.12 ▼

Conformación del ciclopentano. Los carbonos 1, 2, 3 y 4 están casi en el mismo plano, pero el carbono 5 se sale. La parte c) es una proyección de Newman a lo largo del enlace C1-C2 y demuestra que los enlaces C–H vecinos casi están escalonados.



Problema 4.9 ¿Cuántas interacciones hidrógeno–hidrógeno eclipsadas habría si el ciclopentano fuera plano? Suponga un costo de energía de 4.0 kJ/mol para cada interacción eclipsada, ¿cuánta tensión torsional tendría el ciclopentano si su anillo fuera plano? ¿Cuánta de esta energía se alivia al doblar el anillo, si la tensión total medida del ciclopentano fuera 26.0 kJ/mol?

Problema 4.10 Trace las conformaciones más y menos estables del *cis*-1,3-dimetilciclobutano.

4.9 Conformación del ciclohexano

Por su gran abundancia en la naturaleza, los ciclohexanos sustituidos son los cicloalcanos más comunes. Una gran cantidad de compuestos —que incluyen muchos agentes farmacéuticos importantes— contienen anillos de ciclohexano.

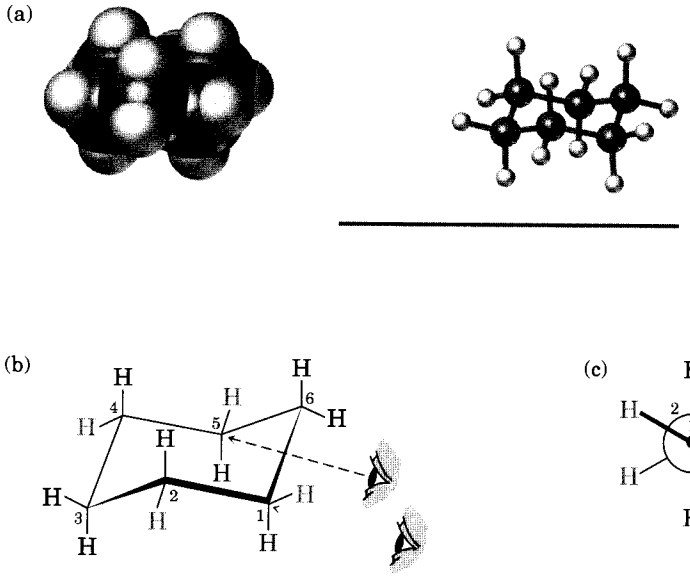
Hermann Sachse

Nació en Berlín, en 1862, y allí obtuvo su doctorado en 1889. Enseñó en la Escuela Técnica Superior de Charlottenburg, Berlín. Murió en 1893.

Los datos de combustión demuestran que el ciclohexano no tiene tensiones, sean angulares o de torsión. ¿Por qué? En 1890 Hermann Sachse sugirió por primera vez la respuesta, misma que después amplió Ernst Mohr. El ciclohexano no es plano, como supuso Baeyer; está "plegado" en una conformación tridimensional que descarga todas las tensiones. Los ángulos C–C–C del ciclohexano pueden llegar a tener el valor tetraédrico, sin tensiones, si el anillo adopta una **conformación de silla,** llamada así por su semejanza a un diván: un respaldo, un asiento y el descanso de los pies (Fig. 4.13). Además, al observar a lo largo de cualquier enlace carbono–carbono en una proyección de Newman, se demuestra que el ciclohexano de silla no presenta tensión de torsión; todos los enlaces C–H vecinos están escalonados.

FIGURA 4.13 ▼

Conformación del ciclohexano en forma de silla, libre de tensiones. Todos los ángulos de enlace C–C–C son 111.5° —cercanos al ángulo tetraédrico ideal de 109.5°— y todos los enlaces C–H vecinos son escalonados.



Ernst Mohr

Nació en Dresden, Alemania, en 1873, y recibió su doctorado en la Universidad de Kiel en 1897. Después fue profesor de química en la Universidad de Heidelberg. Murió en 1926.

La forma más fácil de visualizar el ciclohexano en silla es formar un modelo molecular. (Por cierto, lo puede hacer ahora.) Son útiles los modelos bidimensionales como la figura 4.13, pero no hay comparación con sujetar, torcer y hacer girar un modelo tridimensional con las manos. La conformación de silla del ciclohexano se puede trazar siguiendo los tres pasos de la figura 4.14.

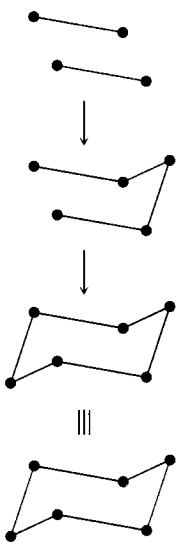
FIGURA 4.14 ▼

Cómo trazar la conformación de silla del ciclohexano.

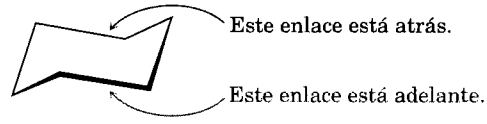
PASO 1 Trace dos rectas paralelas inclinadas hacia abajo, ligeramente separadas. Esto indica que cuatro de los átomos de carbono están en un plano.

PASO 2 Ubique el átomo de carbono superior, arriba y a la derecha del plano de los otros cuatro y trace sus enlaces.

PASO 3 Localice el átomo de carbono inferior, abajo y hacia la izquierda del plano de los cuatro intermedios y trace los enlaces. Observe que los enlaces del átomo inferior de carbono son paralelos a los del átomo superior.



Cuando se ve la perspectiva del ciclohexano de silla, el enlace inferior está enfrente, y el superior está atrás. Si no se define esta convención, una ilusión óptica puede hacer aparecer lo contrario. Por claridad, todos los anillos de ciclohexano que se dibujan en este libro tendrán el enlace frontal (el inferior) muy marcado, para indicar su cercanía al observador.



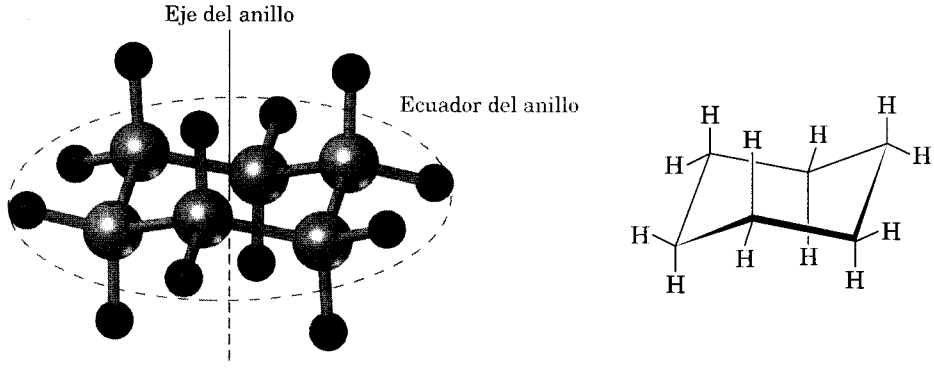
4.10 Enlaces axiales y ecuatoriales en el ciclohexano

La conformación de silla del ciclohexano tiene muchas consecuencias químicas. Por ejemplo, en la sección 11.12 veremos que determina el comportamiento químico de muchos ciclohexanos sustituidos. Otra consecuencia es que hay dos clases de posiciones para los sustituyentes en el anillo: *axiales* y *ecuatoriales*

(Fig. 4.15). La conformación de silla del ciclohexano tiene seis hidrógenos **axiales** perpendiculares al anillo y paralelos al eje de éste, y seis hidrógenos **ecuatoriales**, que están más o menos en el plano del anillo, en torno a su ecuador.

FIGURA 4.15

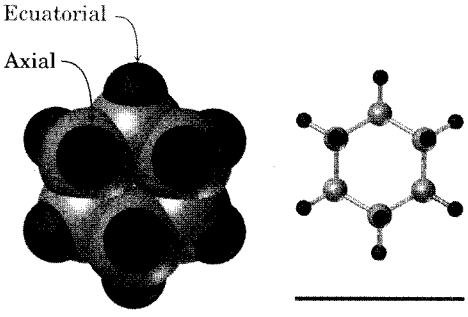
Átomos de hidrógeno axiales y ecuatoriales en el ciclohexano de silla. Los enlaces de los seis hidrógenos axiales (en blanco) son paralelos al eje del anillo; los seis hidrógenos ecuatoriales (en negro) están en una banda alrededor del ecuador del anillo.



Vea con cuidado la disposición de los hidrógenos axiales y ecuatoriales de la figura 4.15. Cada átomo de carbono del ciclohexano tiene un hidrógeno axial y uno ecuatorial, con tres hidrógenos axiales y tres ecuatoriales en cada cara del anillo, en arreglo alternado. Por ejemplo, si la cara superior del anillo posee hidrógenos axiales de los carbonos 1, 3 y 5, tendrá hidrógenos ecuatoriales en los carbonos 2, 4 y 6. Pasa lo mismo en la cara inferior: en los carbonos 1, 3 y 5 hay hidrógenos ecuatoriales e hidrógenos axiales en los carbonos 2, 4 y 6 (Fig. 4.16).

FIGURA 4.16

Posiciones axiales y ecuatoriales alternas en el ciclohexano de silla, en una vista superior, a lo largo del eje del anillo. Cada átomo de carbono tiene un hidrógeno axial y uno ecuatorial; cada cara posee posiciones alternas axiales y ecuatoriales.



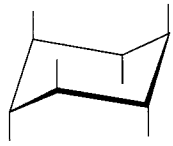
Observe que hasta ahora no hemos usado las palabras *cis* ni *trans* en esta descripción de la geometría del ciclohexano. Dos hidrógenos en la misma cara del anillo siempre son cis, sean axiales o ecuatoriales, adyacentes o no. De igual forma, dos hidrógenos en caras opuestas del anillo siempre son trans, sean axiales o ecuatoriales.

Los enlaces axiales y ecuatoriales se pueden trazar siguiendo el procedimiento que se describe en la figura 4.17. (Elabore dicho modelo molecular como práctica.)

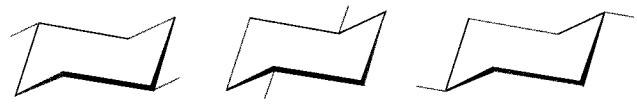
FIGURA 4.17

Procedimiento para trazar enlaces axiales y ecuatoriales en el ciclohexano de silla.

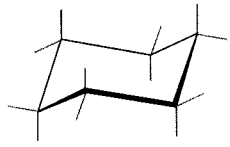
Enlaces axiales: Los seis enlaces axiales, uno en cada carbono, son paralelos y se alternan hacia arriba y hacia abajo.



Enlaces ecuatoriales: Los seis enlaces ecuatoriales, uno en cada carbono, pertenecen a tres conjuntos de dos rectas paralelas. Cada conjunto también es paralelo a dos enlaces del anillo. Los enlaces ecuatoriales alternan entre los lados, en torno al anillo.



Ciclohexano terminado

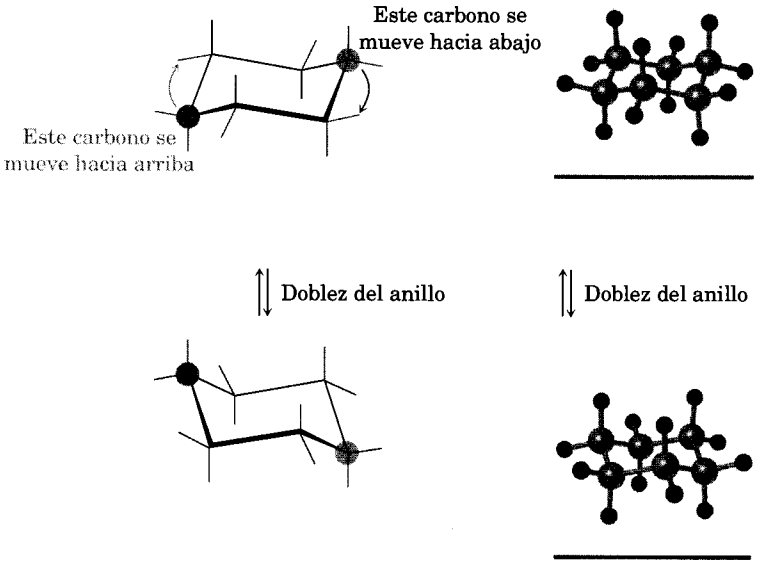


4.11 Movilidad de la conformación del ciclohexano

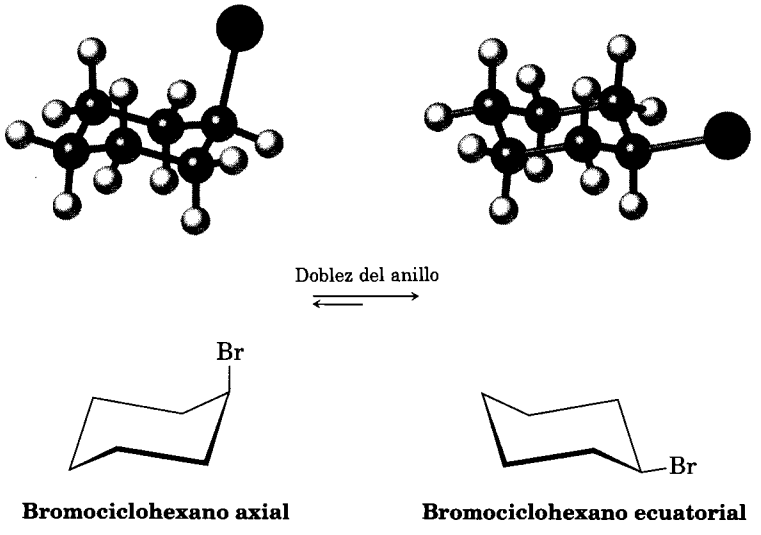
Como el ciclohexano de silla tiene dos clases de posiciones: axial y ecuatorial, cabría esperar que haya dos formas isoméricas del ciclohexano monosustituido; pero sólo hay *un* metilciclohexano, *un* bromociclohexano, *un* ciclohexanol, etc., porque los anillos de ciclohexano son *conformacionalmente móviles* a temperatura ambiente. Las distintas conformaciones de silla se convierten unas en otras con facilidad, con lo que ocurre el intercambio de posiciones axiales y ecuatoriales. Esta interconversión de conformaciones de silla, que se suele llamar **doblez del anillo** se ve en la figura 4.18. Los modelos moleculares demuestran el proceso con más claridad, por lo que le conviene practicar los dobleces de anillo con estos modelos.

FIGURA 4.18 ▼

El doblez del anillo en el ciclohexano de silla convierte las posiciones axiales y ecuatoriales una en la otra.



Un ciclohexano de silla se puede doblar manteniendo en su lugar los cuatro carbonos intermedios, mientras se doblan las dos puntas en direcciones opuestas. Un sustituyente axial en una conformación de silla se convierte en un sustituyente ecuatorial en la conformación de silla doblada y viceversa. Por ejemplo, el bromociclohexano axial se transforma en ecuatorial después de un doblez de anillo. Como la barrera de energía de la conversión silla a silla sólo es de 45 kJ/mol (10.8 kcal/mol), el proceso es muy rápido a temperatura ambiente. En consecuencia, sólo se ve lo que parece ser una estructura y no los distintos isómeros axial y ecuatorial.

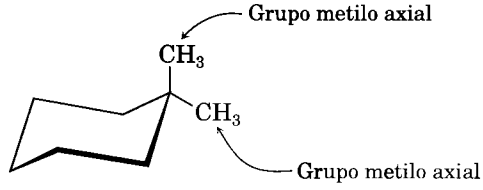


Bromociclohexano axial **Bromociclohexano ecuatorial**

Problema de práctica 4.2 Trace la estructura del 1,1-dimetilciclohexano; indique cuál grupo metilo es axial y cuál es ecuatorial.

Estrategia Dibuje un anillo de ciclohexano de silla y luego ponga dos grupos metilo en el mismo carbono. El grupo metilo que aproximadamente ocupa el plano del anillo es ecuatorial y el otro (directamente arriba o abajo del anillo) es axial.

Solución



Problema 4.11 Trace dos conformaciones distintas de silla del ciclohexanol (hidroxiciclohexano); muestre todos los átomos de hidrógeno. Identifique cada posición como axial o ecuatorial.

Problema 4.12 Un ciclohexano *cis* disustituido 1,2 —como el *cis*-1,2-diclorociclohexano— debe tener un grupo axial y un grupo ecuatorial. Explique por qué.

Problema 4.13 Los dos grupos de un *trans* disustituido en 1,2 tienen que ser axiales o ecuatoriales. Explique por qué.

Problema 4.14 Trace dos conformaciones distintas de silla para el *trans*-1,4-dimetilciclohexano e identifique todas las posiciones como axiales o ecuatoriales.

4.12 Conformaciones de ciclohexanos monosustituidos

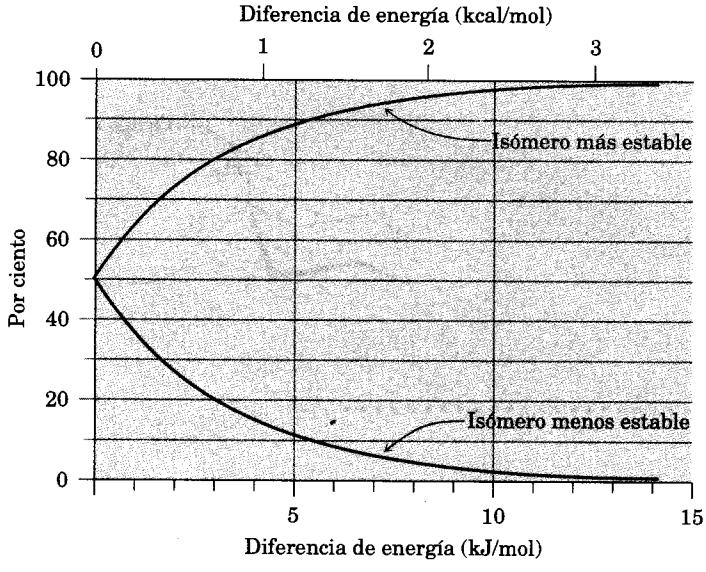
Aunque los anillos de ciclohexano se doblan con rapidez entre conformaciones a temperatura ambiente, los dos confórmeros de un ciclohexano monosustituido no tienen igual estabilidad. Por ejemplo, en el metilciclohexano el confórmero ecuatorial es más estable que el axial, en 7.6 kJ/mol (1.8 kcal/mol). De igual manera sucede con otros ciclohexanos monosustituidos: un sustituyente es más estable en posición ecuatorial que en posición axial.

A partir de la química general, recuerde que es posible calcular los porcentajes de dos isómeros en equilibrio mediante la ecuación $\Delta E = -RT \ln K$, donde ΔE es la diferencia de energías entre los isómeros, R es la constante de los gases [8.315 J/(K · mol)], T es la temperatura Kelvin y K es la constante de equilibrio entre los isómeros. Por ejemplo, una diferencia de energía de 7.6 kJ/mol quiere decir que, en cualquier instante, el grupo metilo se encuentra en el ecuador de

95% de las moléculas de metilciclohexano y en el eje del 5% restante. En la figura 4.19 se ve la gráfica de los porcentajes de isómeros en función de la energía.

FIGURA 4.19 ▼

Gráfica de los porcentajes de dos isómeros en equilibrio en función de la diferencia de energía entre ellos. Las curvas se calcularon con la ecuación $\Delta E = -RT \ln K$.



La diferencia de energía entre los confórmeros axial y ecuatorial se debe al esfuerzo estérico causado por las **interacciones 1,3 diaxiales**. Esto es, el grupo metilo axial en el C1 está demasiado cerca de los hidrógenos axiales a tres carbonos de distancia en C3 y C5; esto genera una tensión estérica de 7.6 kJ/mol (Fig. 4.20).

Ya nos es familiar la tensión estérica 1,3-diaxial: la hemos visto como tensión estérica entre grupos metilo en el butano gauche (Sec. 4.3). Recuerde que el butano gauche es menos estable que el butano anti, en 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol) por la interferencia estérica entre los átomos de hidrógeno de los dos grupos metilo. Al comparar un fragmento de cuatro carbonos del metilciclohexano axial con el butano gauche, se ve que la interacción estérica es igual en ambos casos (Fig. 4.21). Como el metilciclohexano presenta dos interacciones de ese tipo, entonces tiene $2 \times 3.8 = 7.6$ kJ/mol de tensión estérica.

Si se ve de frente el enlace C1–C2 del metilciclohexano axial, puede demostrarse que el hidrógeno axial en C3 posee una interacción de butano gauche con el grupo metilo axial en C1. Si se toma como referencia el enlace C1–C6, se demuestra que el hidrógeno axial en C5 también tiene interacción de butano gauche con el grupo metilo axial en C1. Ambas interacciones no existen en el metilciclohexano ecuatorial, por lo que hay una diferencia de energías de 7.6 kJ/mol entre las dos formas.

Lo que es válido para el metilciclohexano también lo es para otros ciclohexanos monosustituidos: un sustituyente es más estable en posición ecuatorial que axial. La cantidad exacta de energía estérica 1,3-diaxial en determinado compuesto depende de la naturaleza y el tamaño del sustituyente (tabla 4.2). No es

FIGURA 4.20 ▼

Interconversión del metilciclohexano axial y ecuatorial, representada de diversas maneras.
El confórmero ecuatorial es más estable que el axial, en 7.6 kJ/mol.

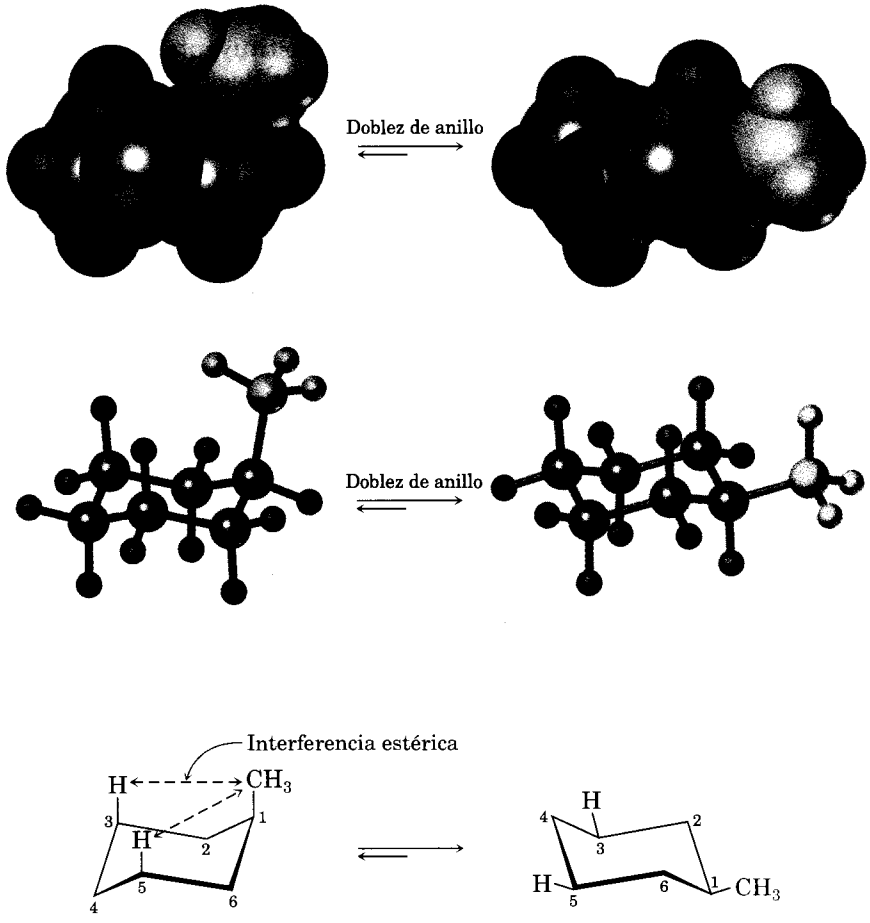
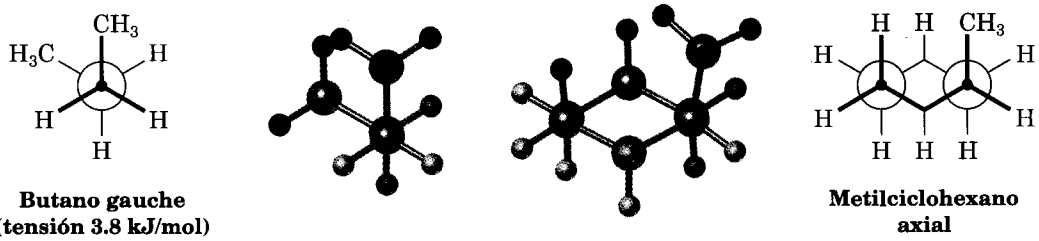


FIGURA 4.21 ▼

Origen de las interacciones 1,3-diaxiales del ciclohexano, en el metilciclohexano. La tensión estérica entre un grupo metilo axial y un átomo de hidrógeno axial a tres carbonos de distancia es idéntica a la tensión estérica en el butano gauche. Observe que el grupo $-CH_3$ del metilciclohexano está desplazado un poco y se aleja de una posición axial real para minimizar la tensión.



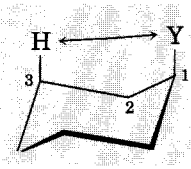
Butano gauche (tensión 3.8 kJ/mol)

Metilciclohexano axial (tensión 7.6 kJ/mol)

de sorprender que la cantidad de tensión estérica aumente en la serie H_3C- < CH_3CH_2- < $(CH_3)_2CH-$ ≪ $(CH_3)_3C-$, en paralelo con el volumen cada vez mayor de los grupos alquilo. Observe que los valores de la tabla 4.2 se refieren a interacciones 1,3-diaxiales del sustituyente con *un solo* átomo de hidrógeno. Estos valores se multiplican por 2 para llegar a la cantidad de tensión en un ciclohexano monosustituido.

TABLA 4.2 Tensión estérica en ciclohexanos monosustituidos

Y	Tensión en una interacción H–Y 1,3-diaxial (kJ/mol)	(kcal/mol)
–F	0.5	0.12
–Cl	1.0	0.25
–Br	1.0	0.25
–OH	2.1	0.5
$-CH_3$	3.8	0.9
$-CH_2CH_3$	4.0	0.95
$-CH(CH_3)_2$	4.6	1.1
$-C(CH_3)_3$	11.4	2.7
$-C_6H_5$	6.3	1.5
–COOH	2.9	0.7
–CN	0.4	0.1



Problema 4.15 ¿Cómo puede explicar —con base en la tabla 4.2— que un sustituyente *ter*-butilo axial tenga mucho mayores interacciones 1,3-diaxiales que el isopropilo y que éste se parezca más al etilo y al metilo? Use modelos moleculares para ayudarse en su respuesta.

Problema 4.16 ¿Por qué cree que un sustituyente axial ciano casi no causa tensión estérica 1,3-diaxial (0.4 kJ/mol)? Use modelos moleculares para ayudarse en su respuesta.

Problema 4.17 Véase la figura 4.19 para estimar los porcentajes de confórmeros axiales y ecuatoriales presentes en equilibrio en el bromociclohexano.

4.13 Análisis conformacional de ciclohexanos disustituidos

Los ciclohexanos monosustituidos siempre tienen al sustituyente en posición ecuatorial; pero en los ciclohexanos disustituidos el caso es más complicado porque hay que tener en cuenta los efectos estéricos de ambos sustituyentes. Se deben analizar todas las interacciones estéricas en las dos conformaciones de silla posibles, antes de decidir cuál conformación es la favorecida.

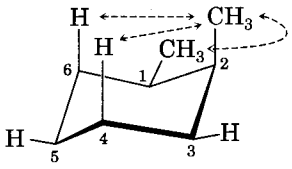
Como ejemplo, examinemos el 1,2-dimetilciclohexano. Hay dos isómeros, el *cis*-1,2-dimetilciclohexano y el *trans*-1,2-dimetilciclohexano, que se deben considerar por separado. En el isómero cis, ambos grupos metilo se encuentran en la misma cara del anillo y el compuesto puede estar en cualquiera de las dos conformaciones de silla de la parte superior de la figura 4.22. (Con frecuencia es más

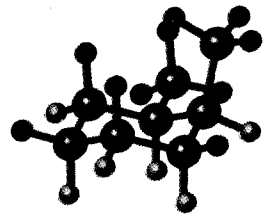
FIGURA 4.22 ▼

Conformaciones del *cis* y el *trans*-1,2-dimetilciclohexano. En el isómero cis (parte superior), las dos conformaciones de silla tienen igual energía, porque cada una posee un grupo metilo axial y otro ecuatorial. En el isómero trans (parte inferior), se favorece la conformación con ambos grupos metilo ecuatoriales, en 11.4 kJ/mol (2.7 kcal/mol) en comparación con aquella en que ambos grupos son axiales.

***cis*-1,2-Dimetilciclohexano**

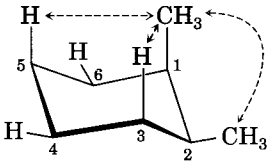
Una interacción gauche (3.8 kJ/mol)
Dos interacciones diaxiales CH_3–H (7.6 kJ/mol)
Tensión total: 3.8 + 7.6 = 11.4 kJ/mol

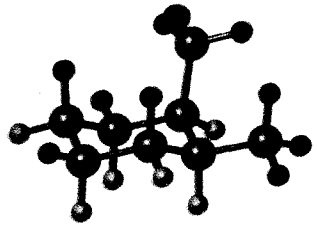




Doblez del anillo

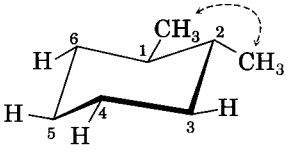
Una interacción gauche (3.8 kJ/mol)
Dos interacciones CH_3–H diaxiales (7.6 kJ/mol)
Tensión total: 3.8 + 7.6 = 11.4 kJ/mol

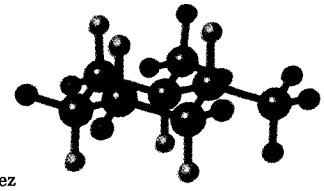




***trans*-1,2-Dimetilciclohexano**

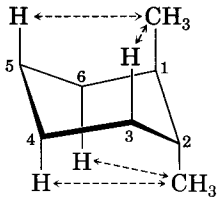
Una interacción gauche (3.8 kJ/mol)

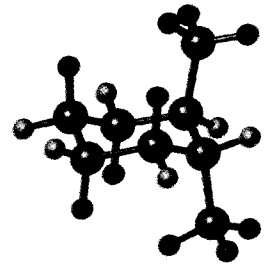




Doblez del anillo

Cuatro interacciones diaxiales CH_3–H (15.2 kJ/mol)



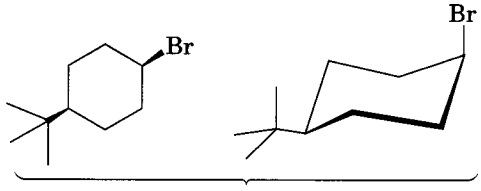


fácil ver si un compuesto disustituido es cis o trans trazando primero el anillo como si fuera plano y pasándolo a una conformación de silla.)

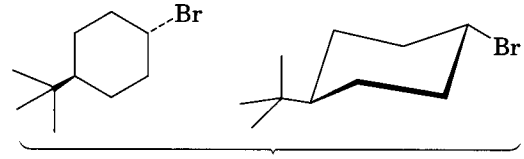
Las dos conformaciones de silla del *cis*-1,2-dimetilciclohexano que se ven en la figura 4.22, tienen un grupo metilo axial y uno ecuatorial. En la conformación superior hay un grupo metilo axial en C2, que tiene interacciones 1,3-diaxiales con hidrógenos en C4 y C6. La conformación de anillo doblado posee un grupo metilo axial en C1, el cual cuenta con interacciones 1,3-diaxiales con hidrógenos en C3 y C5. Además, ambas conformaciones presentan interacciones gauche de butano entre los dos grupos metilo. *Las dos conformaciones tienen exactamente la misma energía,* con una tensión estérica total de 3 × 3.8 kJ/mol = 11.4 kJ/mol (2.7 kcal/mol).

En el *trans*-1,2-dimetilciclohexano, los dos grupos metilo están en caras opuestas del anillo y el compuesto puede hallarse en cualquiera de las dos conformaciones de silla de la figura 4.22. Éste es un caso bastante distinto al del isómero cis. La conformación trans superior de la figura mencionada tiene ambos grupos metilo en posición ecuatorial, por lo que sólo hay una interacción gauche de butano entre los metilos (3.8 kJ/mol) y carece de interacciones 1,3-diaxiales. Sin embargo, en la conformación de anillo doblado ambos grupos metilo son axiales. El grupo de metilo axial en C1 interactúa con los hidrógenos axiales en C3 y C5, y el grupo de metilo axial en C2 interacciona con los hidrógenos axiales en C4 y C6. Estas cuatro interacciones 1,3-diaxiales producen una tensión estérica de 4 × 3.8 kJ/mol = 15.2 kJ/mol, y hacen que la conformación diaxial sea 15.2 − 3.8 = 11.4 kJ/mol menos favorable que la diecuatorial. En consecuencia, se puede proponer que el *trans*-1,2-dimetilciclohexano está casi por completo (>99%) en la conformación diecuatorial.

La misma clase de **análisis conformacional** que acabamos de realizar en el caso del *cis*- y el *trans*-1,2-dimetilciclohexano es posible con cualquier ciclohexano sustituido, como el *cis*-1-*ter*-butil-4-clorociclohexano del problema de práctica 4.3. Sucede que la mayor parte de la tensión estérica causada por un grupo *ter*-butilo axial sujeta positivamente al anillo de ciclohexano en una sola conformación. A veces, se aprovecha este aseguramiento estérico para estudiar la reactividad química de los anillos inmóviles de ciclohexano. Por ejemplo, si usted deseara estudiar la diferencia de reactividades entre un bromuro de alquilo axial y uno ecuatorial, debería comparar los comportamientos del 1-bromo-4-*ter*-butilciclohexano *cis* y *trans*. (En la sección 11.2 veremos que *sí hay* una diferencia.)



***cis*-1-Bromo-4-*ter*-butilciclohexano**
(bromo axial)



***trans*-1-Bromo-4-*ter*-butilciclohexano**
(bromo ecuatorial)

Problema de práctica 4.3 Trace la conformación más estable del *cis*-1-*ter*-butil-4-clorociclohexano. ¿Cuánta energía la favorece?

Estrategia Dibuje las conformaciones posibles y calcule la energía de tensión en cada una. Recuerde que los sustituyentes ecuatoriales causan menos tensión que los axiales.

Solución Dibuje primero las dos conformaciones de silla de la molécula:



$2 \times 1.0 = 2.0$ kJ/mol de tensión estérica

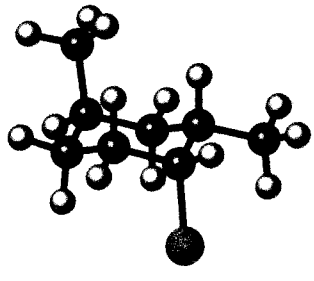
$2 \times 11.4 = 22.8$ kJ/mol de tensión estérica

En la conformación de la izquierda, el grupo *ter*-butilo es ecuatorial y el cloro es axial. En la conformación del lado derecho, el grupo *ter*-butilo es axial y el cloro es ecuatorial. Estas conformaciones no tienen igual energía, porque un sustituyente *ter*-butilo y un cloro axial producen tensiones estéricas distintas. La tabla 4.2 muestra que la interacción 1,3-diaxial entre un hidrógeno y un grupo *ter*-butilo cuesta 11.4 kJ/mol (2.7 kcal/mol), mientras que entre un hidrógeno y un cloro sólo cuesta 1.0 kJ/mol (0.25 kcal/mol). Por consiguiente, un grupo *ter*-butilo axial produce $(2 \times 11.4$ kJ/mol$) - (2 \times 1.0$ kJ/mol$) = 20.8$ kJ/mol (4.9 kcal/mol) más tensión estérica que un cloro axial y el compuesto adopta de preferencia la conformación con el cloro axial y el *ter*-butilo ecuatorial.

Problema 4.18 Trace la conformación más estable de silla de las moléculas siguientes y estime la cantidad de tensión en cada una.

(a) *trans*-1-Cloro-3-metilciclohexano
(b) *cis*-1-Etil-2-metilciclohexano
(c) *cis*-1-Bromo-4-etilciclohexano
(d) *cis*-1-*ter*-Butil-4-etilciclohexano

Problema 4.19 Diga el nombre del siguiente compuesto, identifique cada sustituyente como axial o ecuatorial y señale si la conformación de silla que se ve es la más o la menos estable (gris = C, amarillo-verde = Cl, marfil = H).

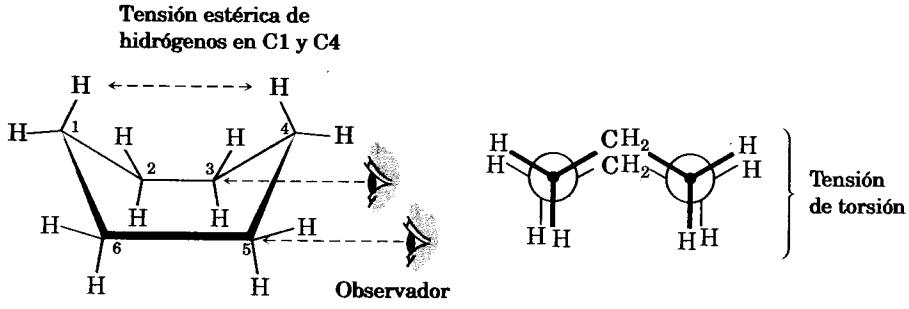


4.14 Conformación de bote del ciclohexano

Además de la conformación de silla del ciclohexano, hay una segunda posibilidad, llamada **conformación de bote** (Fig. 4.23), que también está libre de deformaciones angulares. Sin embargo, no le dimos atención hasta ahora porque es menos estable que la conformación del ciclohexano.

FIGURA 4.23 ▼

Conformación de bote del ciclohexano. En ella, hay tensión estérica y de torsión, pero no existe tensión angular.



Los carbonos 2, 3, 5 y 6 del ciclohexano en bote están en un plano, y los carbonos 1 y 4 están arriba del mismo. Los átomos internos de hidrógeno en los carbonos 1 y 4 se acercan lo suficiente para producir tensión estérica apreciable; por su parte, los cuatro pares eclipsados de hidrógeno en los carbonos 2, 3, 5 y 6 generan tensión torsional. La proyección de Newman (Fig. 4.23), obtenida viendo a lo largo de los enlaces C2–C3 y C5–C6 ilustra este eclipsamiento.

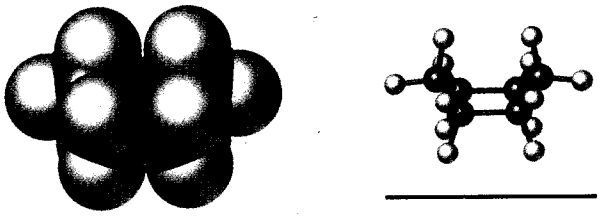
La conformación de bote del cicloalcano es 29 kJ/mol (7.0 kcal/mol) menos estable que el ciclohexano de silla, aunque este valor se reduce a unos 23 kJ/mol (5.5 kcal/mol) por un ligero torcimiento, lo que desahoga algo de la tensión torsional (Fig. 4.24). Incluso esta **conformación de bote torcido** está mucho más deformada que la conformación de silla y las moléculas sólo la adoptan en circunstancias especiales.

Problema 4.20 El *trans*-1,3-di-*ter*-butilciclohexano es una de las pocas moléculas que pueden existir en una conformación de bote torcido. Trace una conformación de silla y la conformación de bote torcido similar; enseguida explique por qué hay preferencias por esta última.

FIGURA 4.24 ▼

Conformaciones de bote y bote torcido del ciclohexano. Esta última tiene unos 6 kJ/mol menos de energía que la primera. Las conformaciones de bote están mucho más tensionadas que las de silla.

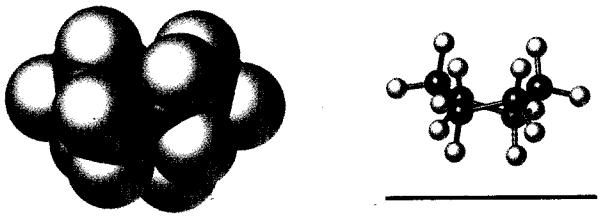
(a)



Conformación de bote del ciclohexano (29 kJ/mol de tensión)



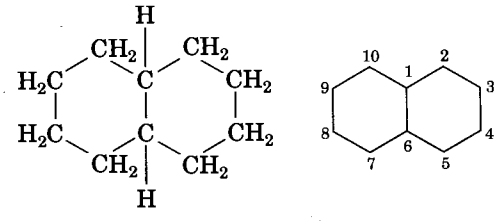
(b)



Conformación de bote torcido del ciclohexano (23 kJ/mol de tensión)

4.15 Conformaciones de moléculas policíclicas

El último punto que explicaremos acerca de la estereoquímica de los cicloalcanos es lo que sucede cuando dos o más anillos de cicloalcano se fusionan en un enlace común para formar una molécula **policíclica** —por ejemplo, decalina.

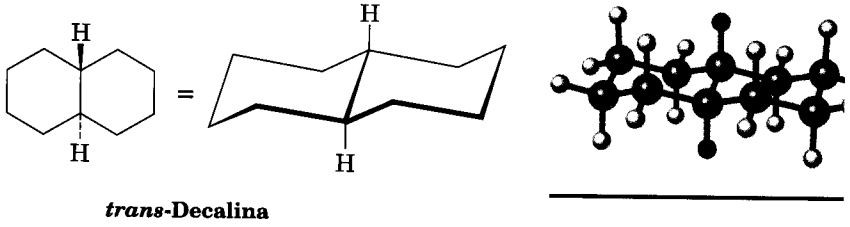


Decalina (dos anillos de ciclohexano fusionados)

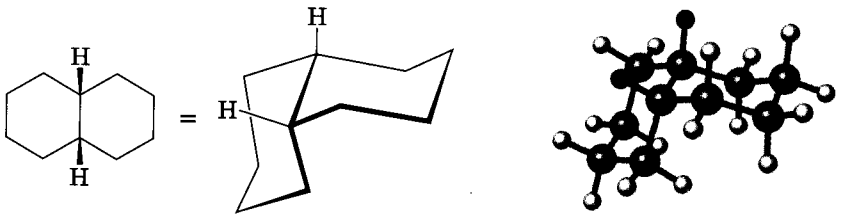
La decalina está formada por dos anillos de ciclohexano unidos, que comparten dos átomos de carbono (los carbonos C1 y C6, de *cabeza de puente*) y un enlace común. La decalina puede existir en dos formas isoméricas, dependiendo de si los anillos se funden cis o trans. En la *trans*-decalina, los átomos de hidrógeno en los carbonos de cabeza de puente están en los lados opuestos de los anillos; en la *cis*-decalina se encuentran en el mismo lado. La figura 4.25 muestra cómo se pueden representar ambos mediante conformaciones de silla de ciclohexano. Observe que las decalinas *trans* y *cis* no se pueden convertir una en la otra (interconvertir) por dobleces de anillo u otras rotaciones. Son estereoisómeros cis-trans (Sec. 3.8) y guardan entre ellas la misma relación que el 1,2-dimetilciclohexano cis y trans (Fig. 4.22).

FIGURA 4.25 ▼

Representaciones de la *trans*-decalina y la *cis*-decalina. Los átomos de hidrógeno (rojos) en los carbonos de cabeza de puente dan hacia la misma cara de los anillos en el isómero cis, pero hacia caras opuestas en el isómero trans.

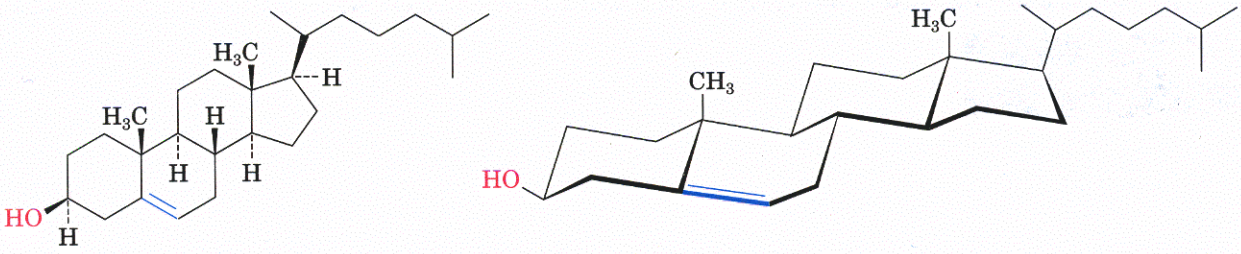


***trans*-Decalina**



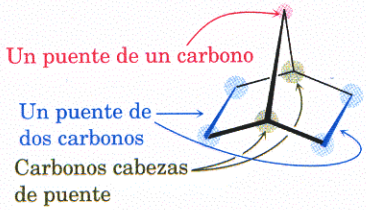
***cis*-Decalina**

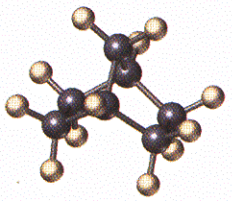
Los compuestos policíclicos son abundantes y muchas sustancias valiosas tienen estructuras de anillo fusionado. Por ejemplo, los esteroides como el colesterol tienen cuatro anillos fusionados entre sí: tres de seis miembros y uno de cinco miembros. Aunque los esteroides parecen complicados en comparación con el ciclohexano o la decalina, se les aplican también (y a veces mejor) los principios que se usan en análisis conformacional de los anillos simples de ciclohexano.



Colesterol (un esteroide)

Otro sistema común de anillos es el del norbornano, o biciclo[2.2.1]heptano. Como la decalina, el norbornano es un *bicicloalcano*. Se llama así porque habría que romper *dos* anillos para generar una estructura acíclica. Su nombre sistemático, biciclo[2.2.1]heptano, refleja el hecho de que la molécula tiene siete carbonos, es bicíclica y posee tres "puentes" de átomos de carbono 2, 2 y 1, que unen a los dos carbonos cabeza de puente.

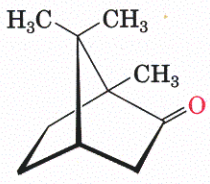




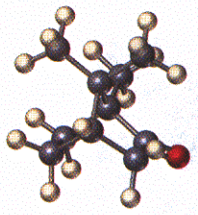
Norbornano
(Biciclo[2.2.1]heptano)

El norbornano es un anillo de ciclohexano de bote, conformacionalmente inmovilizado, en que los carbonos 1 y 4 están unidos por un grupo CH_2 adicional. Observe cómo, al dibujar esta estructura, una interrupción en el enlace trasero indica que el enlace vertical cruza frente a él. Cuando se trata de ver la tridimensionalidad del norbornano, ayuda mucho elaborar un modelo molecular.

Los norbornanos sustituidos, como el alcanfor, abundan en la naturaleza, y muchos han tenido importancia histórica en el desarrollo de las teorías estructurales de la química orgánica.



Alcanfor



Problema 4.21 ¿Cuál isómero es el más estable, la *trans*-decalina o la *cis*-decalina? Explique por qué.

QUÍMICA EN ACCIÓN

Mecánica molecular

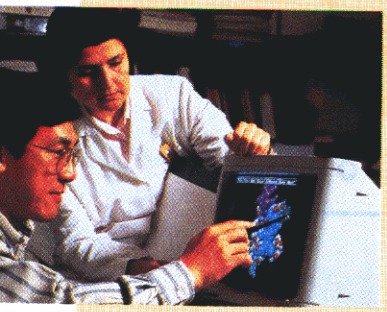
Todos los modelos moleculares en este libro fueron dibujados con computadora. Para asegurar que representaran fielmente los ángulos y las longitudes de enlace, las interacciones de torsión y las interacciones estéricas, se calculó la geometría óptima de cada molécula en una computadora, con un programa de *mecánica molecular*, desarrollado por N. L. Allinger, de la Universidad de Georgia.

La idea base de la mecánica molecular es comenzar con una geometría aproximada de una molécula y, luego, calcular la energía total de tensión correspondiente con ecuaciones matemáticas que asignan valores a clases especiales de interacciones moleculares. Los ángulos de enlace demasiado grandes o pequeños causan tensiones angulares; las longitudes de enlace demasiado cortas o largas originan tensiones de estiramiento o compresión; las interacciones de eclipsamiento desfavorable en torno a enlaces sencillos producen tensión torsional, y los átomos no enlazados que se acercan demasiado dan lugar a tensiones estéricas o de *van der Waals*.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{estiramiento de enlaces}} + E_{\text{tensión angular}} + E_{\text{tensión de torsión}} + E_{\text{van der Waals}}$$

Después de calcular una energía total de tensión para la geometría inicial, el programa cambia un poco la geometría en forma automática, para tratar de bajar la tensión, quizá alargando un enlace demasiado corto o disminuyendo un ángulo demasiado grande. Se recalculan las tensiones para la nueva geometría, se efectúan más cambios y se realizan los cálculos correspondientes. Después de docenas o de cientos de iteraciones, el cálculo converge al final a una energía mínima que corresponde a la conformación más favorable y con menos esfuerzos de la molécula.

Los cálculos de mecánica molecular han demostrado ser enormemente útiles en la química orgánica, en especial en la investigación farmacéutica, donde la afinidad entre una molécula de medicamento y una molécula receptora en el organismo suele ser la clave para diseñar nuevos agentes curativos. Por ejemplo, la morfina y otros alcaloides del opio tienen un aspecto tridimensional específico (Fig. 4.26) que les permite anidarse en huecos de forma complementaria en las proteínas receptoras de opiáceos que hay en el cerebro. Una vez conocido este aspecto, se calculan otras moléculas con formas parecidas, que se puedan diseñar y tengan la posibilidad de desarrollar mayor actividad biológica.

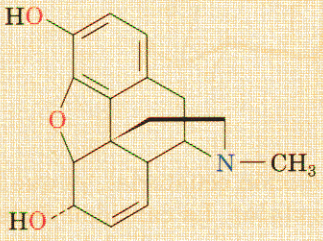


Con los programas de computadora se puede representar fielmente la geometría molecular.

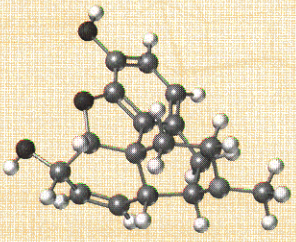
(continúa) ▶

FIGURA 4.26 ▼

Estructura de la morfina y una perspectiva de su conformación de energía mínima, calculada por mecánica molecular.



Morfina



Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

análisis conformacional, 138
axial, 130
calor de combustión, 122
conformación, 112
conformación anti, 116
conformación de bote, 140
conformación de bote torcido, 140
conformación de silla, 128
conformación gauche, 118
confórmero, 112
doblez del anillo,131
eclipsada, 114
ecuatorial, 130
escalonada, 114
estereoquímica, 111
interacciones 1,3 diaxiales 134
policíclico, 141
proyección de Newman, 113

Los enlaces sencillos carbono–carbono en los alcanos se forman por traslape σ de orbitales híbridos sp^3. Es posible la rotación en torno a los enlaces σ por su simetría cilíndrica y, en consecuencia, los alcanos poseen una gran cantidad de **conformaciones** que se interconvierten con rapidez. Las **proyecciones de Newman** hacen posible visualizar las consecuencias espaciales de la rotación del enlace, cuando se observa de frente el eje de un enlace carbono–carbono. La conformación **escalonada** del etano es 12 kJ/mol (2.9 kcal/mol) más estable que la conformación **eclipsada**. En general, cualquier alcano es más estable cuando todos sus enlaces están escalonados.

No todos los cicloalcanos son igualmente estables. Hay tres clases de tensiones que contribuyen a la energía general de un cicloalcano: 1) **tensión angular**, que es la resistencia de un ángulo de enlace a cerrarse o a abrirse, respecto al valor normal tetraédrico de 109°; 2) **tensión de torsión**, que es el costo de energía de tener enlaces C–H vecinos eclipsados y no escalonados, y 3) **tensión estérica**, que es el resultado de la interacción de repulsión producida cuando dos grupos tratan de ocupar el mismo espacio.

El ciclopropano (115 kJ/mol de tensión) y el ciclobutano (110.4 kJ/mol de tensión) presentan a la vez tensión angular y tensión de torsión. El ciclopentano no tiene tensión angular, pero muestra una apreciable tensión torsional debido a su gran cantidad de interacciones eclipsadas. Tanto el ciclobutano como el ciclopentano se tuercen un poco, alejándose de la conformación plana, para desahogar las tensiones de torsión.

El ciclohexano no tiene tensiones, por su **conformación de silla** plegada, en el que los ángulos de enlace se aproximan a 109° y los enlaces C–H vecinos están escalonados. El ciclohexano en silla tiene dos clases de posiciones: **axial** y **ecuatorial**. Las posiciones axiales se orientan hacia arriba y hacia abajo, paralelas al eje del anillo, mientras que las posiciones ecuatoriales están en una banda alrededor del ecuador del anillo. Cada átomo de carbono tiene una posición axial y una ecuatorial.

representación de caballete, 113
tensión angular, 121
tensión de torsión o tensión torsional, 114
tensión estérica, 118

Los ciclohexanos de silla son conformacionalmente móviles y pueden tener un **doblez de anillo**, que hace que las posiciones axiales y ecuatoriales se conviertan una en la otra:

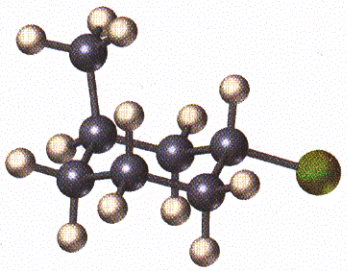


Los sustituyentes del anillo son más estables en la posición ecuatorial, ya que los sustituyentes axiales causan **interacciones 1,3-diaxiales**. La cantidad de tensión estérica 1,3-diaxial originada por un sustituyente axial depende del volumen de éste.

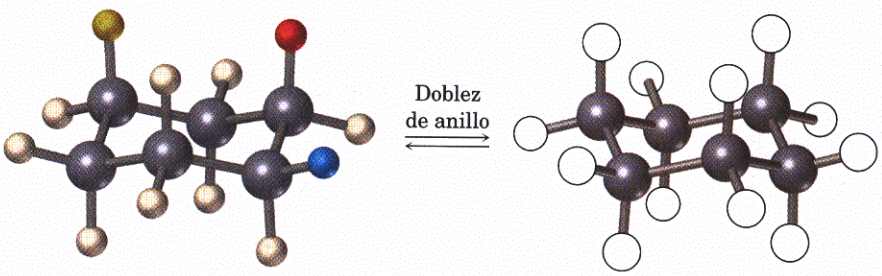
Visualización de la química

(Los problemas 4.1 a 4.21 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

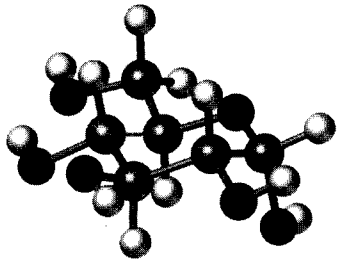
4.22 Escriba el nombre del siguiente compuesto, identifique cada sustituyente como axial o ecuatorial, y diga si la conformación de silla que se ve es la más o la menos estable (gris = C, amarillo-verde = Cl, marfil = H).



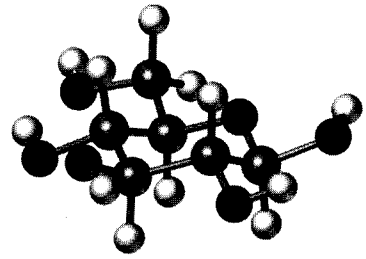
4.23 Un ciclohexano trisustituido con tres sustituyentes —rojo, amarillo y azul— sufre un doblez de anillo y pasa a su conformación alterna de silla. Identifique cada sustituyente como axial o ecuatorial, e indique las posiciones ocupadas por los tres sustituyentes en la forma de doblez de anillo.



4.24 La glucosa existe en dos formas, que en equilibrio tienen la relación 36:64. Trace una estructura de rayas y ángulos (de esqueleto) para cada una, describa la diferencia entre ellas y diga cuál de las dos es más estable (gris = C, rojo = O, marfil = H).



α-Glucosa



β-Glucosa

Problemas adicionales

4.25 Considere el 2-metilbutano (isopentano) y vea de frente el enlace C2–C3 para:
(a) Trazar una proyección de Newman de la conformación más estable.
(b) Elaborar una proyección de Newman de la conformación menos estable.
(c) Como una interacción eclipsada CH_3-CH_3 cuesta 11 kJ/mol (2.5 kcal/mol) y una conformación gauche cuesta 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol), trace una gráfica cuantitativa de la energía en función de la rotación en torno al enlace C2–C3.

4.26 ¿Cuáles son las energías relativas de las tres conformaciones escalonadas posibles alrededor del enlace C2–C3 en el 2,3-dimetilbutano? (Véase el problema 4.25.)

4.27 Elabore un diagrama cualitativo de energía potencial para la rotación en torno al enlace C–C del 1,2-dibromoetano. ¿Cuál conformación espera que sea más estable? Identifique las conformaciones anti y gauche del 1,2-dibromoetano.

4.28 ¿Cuál conformación del 1,2-dibromoetano (problema 4.27) espera que tenga mayor momento dipolar? El momento dipolar observado es μ = 1.0 D. ¿Qué indica esto acerca de la estructura real de la molécula?

4.29 La barrera a la rotación en torno al enlace C–C en el bromometano es 15 kJ/mol (3.6 kcal /mol).
(a) ¿Qué valor de energía se puede asignar a una interacción eclipsada H–Br?
(b) Trace un diagrama cuantitativo de la energía potencial en función de la rotación del enlace para el bromoetano.

4.30 Trace la conformación más estable del pentano, con cuñas y líneas punteadas para representar los enlaces que salen del papel hacia delante y hacia atrás, respectivamente.

4.31 Trace la conformación más estable del 1,4-diclorobutano; use cuñas y líneas punteadas para representar los enlaces que salen del papel hacia delante y hacia atrás, respectivamente.

4.32 Trace un anillo de ciclohexano de silla e identifique todas las posiciones como axiales o ecuatoriales.

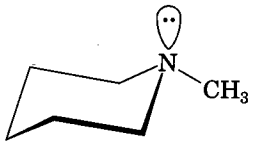
4.33 ¿Por qué el ciclohexano disustituido 1,3-cis es más estable que su isómero trans?

4.34 ¿Por qué el ciclohexano disustituido 1,2-trans es más estable que su isómero cis?

4.35 Qué es más estable, ¿un ciclohexano disustituido 1,4-trans o su isómero cis?

4.36 El *cis*-1,2-dimetilciclobutano es menos estable que su isómero trans, pero el *cis*-1,3-dimetilciclobutano es más estable que su isómero trans. Trace las conformaciones más estables de ambos y explique por qué.

4.37 La *N*-metilpiperidina tiene la conformación que se muestra abajo. ¿Qué le dice acerca de los requisitos estéricos relativos de un grupo metilo junto con un par de electrones sin compartir?

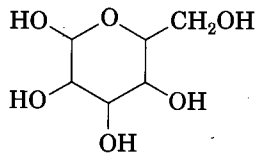


***N*-Metilpiperidina**

4.38 Trace las dos conformaciones de silla del *cis*-1-cloro-2-metilciclohexano. ¿Cuál es más estable y por cuánto?

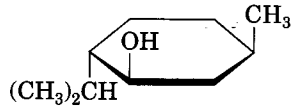
4.39 Dibuje las dos conformaciones de silla del *trans*-1-cloro-2-metilciclohexano. ¿Cuál es más estable y por cuánto?

4.40 La β-galactosa, azúcar relacionada con la glucosa, contiene un anillo de seis miembros en que todos los sustituyentes a excepción del grupo –OH, marcado con **gris**, son ecuatoriales. Trace la conformación de silla más estable de la β-galactosa.



Galactosa

4.41 Trace las dos conformaciones de silla del mentol y diga cuál es más estable.



Mentol

4.42 Con los datos de la figura 4.19 y la tabla 4.2, estime los porcentajes de moléculas que tienen sus sustituyentes en orientación axial en los compuestos siguientes:

(a) Isopropilciclohexano
(b) Fluorociclohexano
(c) Ciclohexanocarbonitrilo, $C_6H_{11}CN$
(d) Ciclohexanol, $C_6H_{11}OH$

4.43 Suponga que hay una variedad de ciclohexanos sustituidos en las posiciones indicadas abajo. Identifique esos sustituyentes como axial o ecuatorial. Por ejemplo, una relación 1,2-cis quiere decir que un sustituyente debe ser axial y otro ecuatorial, mientras que una relación 1,2-trans indica que ambos sustituyentes son axiales o ecuatoriales.

(a) Disustituido 1,3-trans
(b) Disustituido 1,4-cis
(c) Disustituido 1,3-cis
(d) Disustituido 1,5-trans
(e) Disustituido 1,5-cis
(f) Disustituido 1,6-trans

4.44 La conformación diaxial del *cis*-1,3-dimetilciclohexano es unos 23 kJ/mol (5.4 kcal/mol) menos estable que la conformación diecuatorial. Trace las dos conformaciones de silla posibles y sugiera una causa de la gran diferencia de energías.

4.45 Más o menos, ¿cuánta tensión estérica produce la interacción diaxial 1,3 entre los dos grupos metilo de la conformación diaxial del *cis*-1,3-dimetilciclohexano? (Véase el problema 4.44.)

4.46 De acuerdo con su respuesta al problema 4.45, trace las dos conformaciones de silla del 1,1,3-trimetilciclohexano y estime la cantidad de energía de tensión en cada una. ¿Cuál conformación resulta favorecida?

4.47 Trace la estructura del 1,3,5-trimetilciclohexano con un hexágono regular que represente al anillo. ¿Cuántos estereoisómeros cis–trans hay? ¿Cuál estereoisómero es el más estable?

4.48 En el problema 4.21 vimos que la *cis*-decalina es menos estable que la *trans*-decalina. Suponga que las interacciones 1,3-diaxiales de la *trans*-decalina se parecen a las del metilciclohexano axial [esto es, una interacción CH_2-H cuesta 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol)] y calcule la magnitud de la diferencia de energías entre la *cis* y la *trans*-decalina.

4.49 Con modelos moleculares y dibujos de estructuras, explique por qué la *trans*-decalina es rígida y no puede tener doblez de anillo, mientras que la *cis*-decalina lo adopta con facilidad.

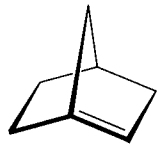
4.50 ¿Cuántos estereoisómeros cis–trans hay en el 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano? Trace la estructura del isómero más estable.

4.51 La mayor sustitución junto a un enlace produce mayor tensión. Por ejemplo, vea los cuatro butanos sustituidos de abajo. Para cada compuesto, vea frontalmente el eje C2–C3 y trace proyecciones de Newman de las conformaciones más y menos estables. Use los datos de la tabla 4.1 para asignar valores de energía de tensión a cada conformación. ¿Cuáles de las ocho conformaciones está más y menos tensionada, respectivamente?

(a) 2-Metilbutano (b) 2,2-Dimetilbutano
(c) 2,3-Dimetilbutano (d) 2,2,3-Trimetilbutano

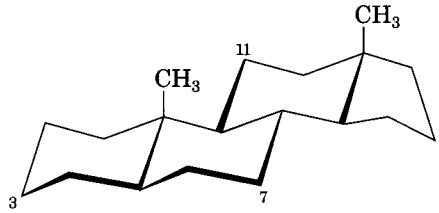
4.52 Una de las dos estructuras de silla del *cis*-1-cloro-3-metilciclohexano es más estable que la otra, en 15.5 kJ/mol (3.7 kcal/mol). ¿Cuál? Indique el costo de energía de la interacción 1,3-diaxial entre un cloro y un grupo metilo.

4.53 J. Bredt, químico alemán, propuso en 1935 que no podían haber bicicloalquenos, como el 1-norborneno, con un doble enlace en un carbono cabeza de puente, debido a que estarían sujetos a una tensión excesiva. Elabore un modelo molecular del 1-norborneno y explique la proposición de Bredt.



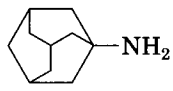
1-norborneno

4.54 Diga si cada uno de estos sustituyentes en un esteroide es axial o ecuatorial. Un sustituyente que está "arriba" se encuentra en la cara superior de la molécula que se representa; el que está "abajo", en la cara inferior.



(a) Sustituyente arriba en C3 (b) Sustituyente abajo en C7
(c) Sustituyente abajo en C11

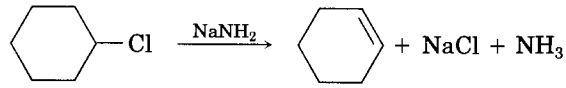
4.55 La amantadina es un antiviral, contra la infección de influenza A. Elabore una representación tridimensional de la amantadina que muestre los anillos de ciclohexano de silla.



Amantadina

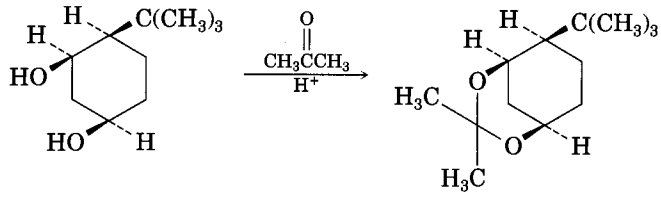
Perspectiva

4.56 Los halogenuros de alquilo participan en una reacción de *eliminación* y producen alquenos al tratarlos con una base fuerte. Por ejemplo, el clorociclohexano da ciclohexeno al reaccionar con la amida de sodio, $NaNH_2$:



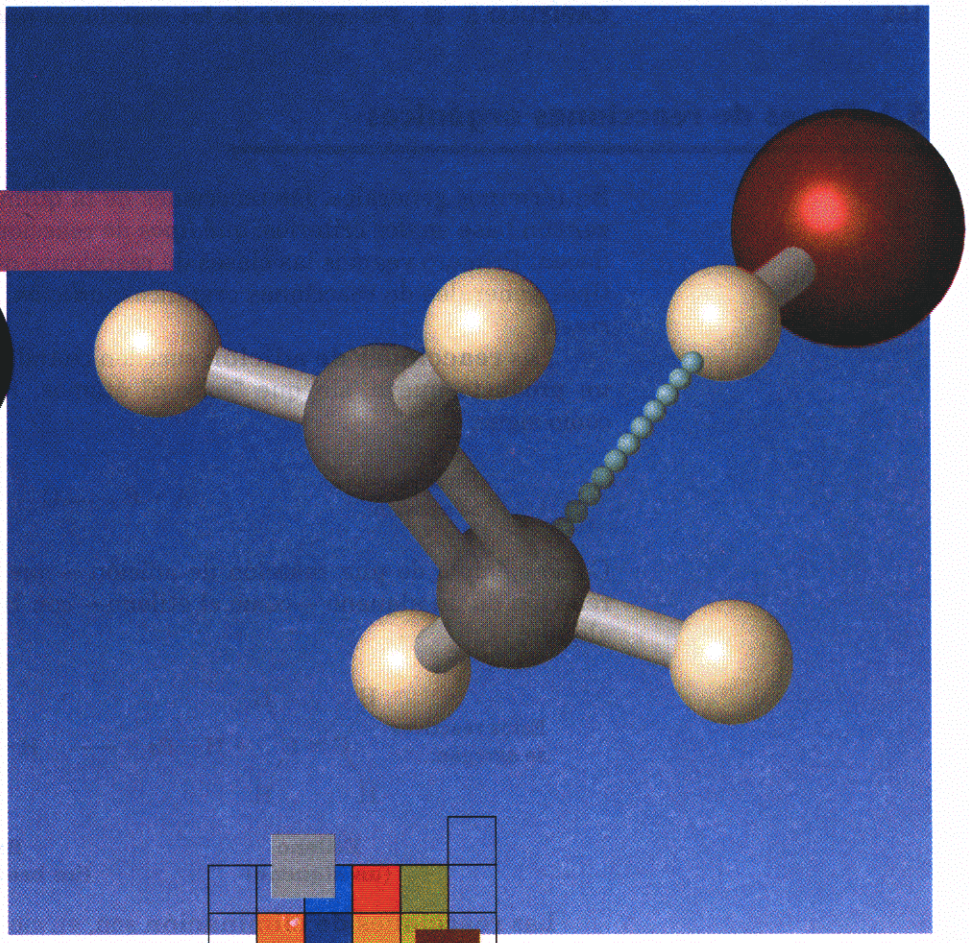
Si los clorociclohexanos axiales son más reactivos —en términos generales— que sus isómeros ecuatoriales, ¿cuál cree que reaccione con más rapidez, el *cis*-1-*ter*-butil-2-clorociclohexano, o el *trans*-1-*ter*-butil-2-clorociclohexano? Explique por qué. (Véase la Sec. 11.11.)

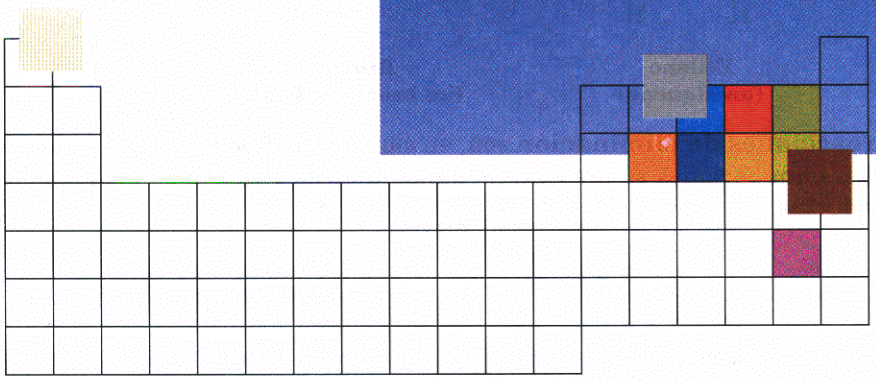
4.57 Las cetonas reaccionan con los alcoholes formando productos llamados *acetales*. ¿Por qué reacciona con facilidad el isómero totalmente cis del 4-*ter*-butilciclohexano-1,3-diol con la acetona en presencia de un catalizador ácido para formar un acetal, pero otros estereoisómeros no reaccionan? Al deducir su respuesta, trace las conformaciones de silla más estables de los cuatro estereoisómeros y del acetal producido. Ayúdese con modelos moleculares.



Un acetal

5





Perspectiva de las reacciones orgánicas

Cuando se encuentra uno por primera vez con la química orgánica, puede parecer un conjunto enloquecedor de millones de compuestos, docenas de grupos funcionales y una cantidad infinita de reacciones. Sin embargo, al estudiarla se hace evidente que todas las reacciones orgánicas se basan en unas cuantas ideas fundamentales.

Lejos de ser un conjunto de datos aislados, la química orgánica es un bello tema lógico, unificado por algunos conceptos amplios. Al comprender esos conceptos, el aprendizaje de la química orgánica se facilita mucho y la memorización se puede reducir al mínimo. El objetivo de este libro es describir los conceptos y aclarar las pautas que unifican la química orgánica. Comenzaremos exponiendo un panorama de las clases fundamentales de reacciones orgánicas que se llevan a cabo y veremos cómo describir las reacciones.

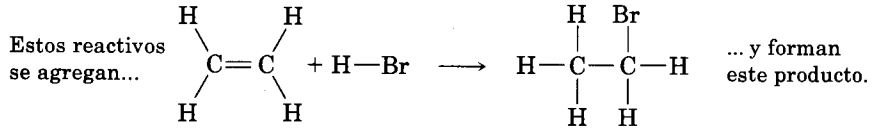
5.1 Clases de reacciones orgánicas

En términos generales, las reacciones de la química orgánica se pueden organizar con base en dos criterios: *qué tipos* de reacciones se presentan y *cómo* se producen. Primero veamos las clases de reacciones que se llevan a cabo. Hay cuatro tipos generales de reacciones orgánicas: *adición*, *eliminación*, *sustitución* y *rearreglo*.

Las **reacciones de adición** suceden cuando dos reactivos se unen y forman un producto nuevo, sin que "sobren" átomos. Podemos generalizar el proceso como sigue:

Estos reactivos se agregan... $A + B \longrightarrow C$ ...y forman este producto.

Como ejemplo de una reacción de adición —que pronto estudiaremos— está la reacción de un alqueno —como el etileno— con HBr para formar un bromuro de alquilo:

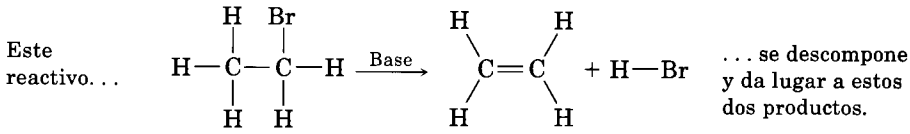


Etileno (un alqueno) **Bromoetano (un bromuro de alquilo)**

Las **reacciones de eliminación** son, en cierta forma, lo contrario de las de adición. Las eliminaciones se presentan cuando un solo reactivo se descompone en dos productos:

Este reactivo... $A \longrightarrow B + C$ ...se descompone y forma estos dos productos.

Un ejemplo de una reacción de eliminación es la de un halogenuro de alquilo y una base, la cual produce un ácido y un alqueno:

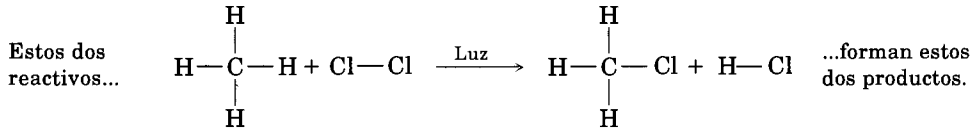


Bromoetano (un bromuro de alquilo) **Etileno (un alqueno)**

Las **reacciones de sustitución** se presentan cuando dos reactivos intercambian partes y originan dos productos nuevos:

Estos dos reactivos intercambian partes... $A—B + C—D \longrightarrow A—C + B—D$ ...para formar estos dos productos nuevos.

Como ejemplo de una reacción de sustitución tenemos la de un alcano con Cl_2 en presencia de luz ultravioleta; el resultado es un cloruro de alquilo. Un átomo de Cl del Cl_2 sustituye un átomo de H del alcano y se forman dos productos nuevos:

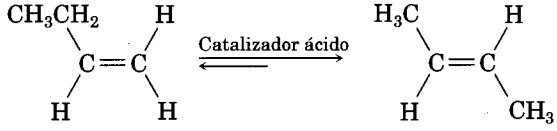


Metano (un alcano) **Clorometano (un halogenuro de alquilo)**

Las **reacciones de rearreglo** o transposición suceden cuando un solo reactivo sufre una reorganización de enlaces y átomos, para dar lugar a un producto isomérico:

Este reactivo único... $A \longrightarrow B$ ...forma este producto isomérico.

Un ejemplo de reacción de rearreglo, o transposición, es la conversión del 1-buteno, un alqueno, en su isómero de constitución, el 2-buteno, cuando se trata con un catalizador ácido:



1-Buteno **2-Buteno**

Problema 5.1 Clasifique cada una de las reacciones siguientes en adición, eliminación, sustitución o rearreglo:

(a) $CH_3Br + KOH \longrightarrow CH_3OH + KBr$

(b) $CH_3CH_2OH \longrightarrow H_2C{=}CH_2 + H_2O$

(c) $H_2C{=}CH_2 + H_2 \longrightarrow CH_3CH_3$

5.2 Cómo suceden las reacciones orgánicas: mecanismos

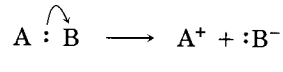
Sabemos que existen cuatro tipos de reacciones, ahora veamos cómo se llevan a cabo. Una descripción general de la forma en que se realiza una reacción se llama **mecanismo de reacción**. En éste, se describe con detalle lo que sucede exactamente en cada etapa de una transformación química, cuáles enlaces se rompen y en qué orden, cuáles enlaces se forman y en qué orden, y cuáles son las velocidades relativas de las etapas. También, un mecanismo completo debe tener en cuenta todos los reactivos que intervienen, todos los productos que se originan y la cantidad de cada uno.

En todas las reacciones químicas hay ruptura y formación de enlaces. Cuando dos moléculas se unen, reaccionan y forman productos, se rompen enlaces específicos en las moléculas reaccionantes y se crean determinados enlaces en las moléculas producidas. En esencia hay dos modos en que se puede romper un en-

lace covalente de dos electrones: electrónicamente *simétrico*, de suerte que un electrón permanece con cada fragmento de producto, o electrónicamente *asimétrico*, de forma que ambos electrones enlazantes quedan con un fragmento de producto y dejan al otro con un orbital vacío. Se dice que el rompimiento simétrico es **homolítico,** y que el rompimiento asimétrico es **heterolítico.** Después describiremos esto con más detalle, pero usted puede notar que el movimiento de *un* electrón en un proceso homolítico se indica con una flecha con media cabeza, o un "anzuelo", (↶), mientras que el movimiento de *dos* electrones en un proceso heterolítico se indica con una flecha curva con punta completa (↶).



Ruptura homolítica de enlace (radical)
(un electrón se queda con cada fragmento)



Ruptura heterolítica de enlace
(dos electrones se quedan con un fragmento)

Así como hay dos modos en que se puede romper un enlace, también existen dos en que se puede producir un enlace covalente de dos electrones: en una forma **homogénica,** electrónicamente simétrica, cuando cada reactivo aporta un electrón al nuevo enlace, o **heterogénica,** electrónicamente asimétrica, cuando uno de los reactivos aporta ambos electrones enlazantes al nuevo enlace.



Formación homogénica de enlace (radical)
(un electrón donado por cada fragmento)



Formación heterogénica de enlace (polar)
(dos electrones donados por uno de los fragmentos)

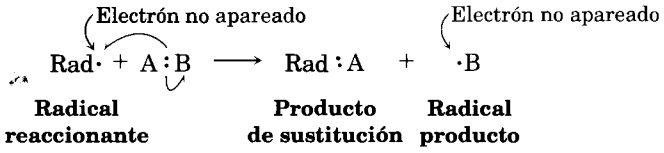
Los procesos que comprenden rompimiento y formación simétricos de enlace se llaman **reacciones por radicales.** Un **radical** (llamado a veces "radical libre") es una especie química neutra que contiene una cantidad impar de electrones y, como consecuencia, tiene un solo electrón no apareado en uno de sus orbitales. Los procesos en que hay ruptura y formación asimétrica de enlaces se denominan **reacciones polares.** En ellas intervienen especies que tienen una cantidad par de electrones, por lo que sólo tienen pares de electrones en sus orbitales. Los procesos polares son la clase más común de reacciones en química orgánica y gran parte de este libro está dedicada a describirlas.

Además de las reacciones polares y radicales hay un tercer proceso, menos frecuente, llamado *reacción pericíclica*, que veremos con más detenimiento en el capítulo 30.

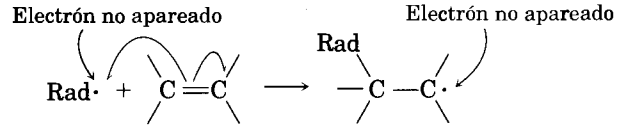
5.3 Reacciones por radicales y la forma en que suceden

Las reacciones por radicales no son tan comunes como las polares, pero incluso así son importantes en química orgánica, en especial en algunos procesos industriales. Veamos cómo se llevan a cabo.

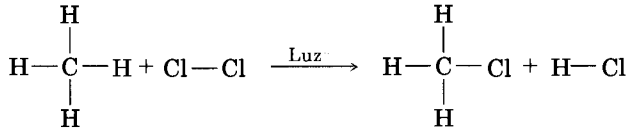
Los radicales son muy reactivos porque contienen un átomo con una cantidad impar de electrones (por lo general siete) en su capa de valencia, en vez del octeto estable de un gas noble. Un radical puede adquirir un octeto en la capa de valencia de varias formas; por ejemplo, tomando un átomo de otra molécula, lo que produce un nuevo radical. El resultado es una reacción de *sustitución* por radicales:



También se puede agregar un radical reaccionante a un alqueno, para lo cual se toma uno de los electrones de su doble enlace y se produce un radical nuevo. El resultado neto es una reacción de *adición* por radicales:

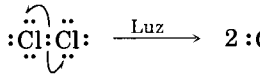


Veamos un ejemplo específico de reacción por radicales: la cloración del metano, para observar sus características. En el capítulo 10 se describe con más detalle esta sustitución de radical. Por el momento sólo es necesario saber que la cloración del metano es un proceso en varias etapas.



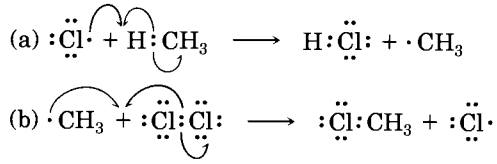
Las reacciones de sustitución por radicales requieren, normalmente, tres clases de etapas: *iniciación*, *propagación* y *terminación*.

PASO 1 **Iniciación** La etapa de iniciación dispara la reacción al producir una pequeña cantidad de radicales reactivos. En este caso, el enlace Cl–Cl, relativamente débil, se rompe en forma homolítica por irradiación con luz ultravioleta y resultan dos radicales cloro, reactivos:



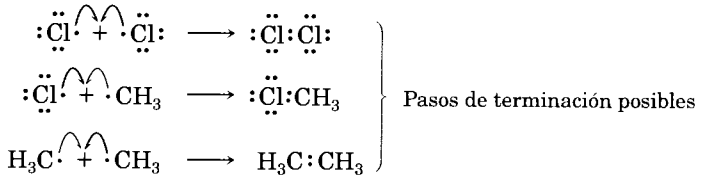
PASO 2 **Propagación** Una vez que se han producido algunos radicales cloro, continúan los pasos de propagación. Cuando un radical cloro, reactivo, choca contra una molécula de metano, extrae un átomo de hidrógeno para producir HCl y un radical

metilo ($\cdot CH_3$). Este radical metilo sigue reaccionando con Cl_2 en un segundo paso de propagación y forma clorometano, que es el producto, y un nuevo radical cloro ($Cl\cdot$), que regresa al primer paso de propagación. Una vez iniciada, la secuencia se transforma en un ciclo autosostenido de pasos a) y b) repetitivos; esto hace que el proceso general sea una **reacción en cadena.**



(c) Se repiten una y otra vez los pasos a) y b).

PASO 3 **Terminación** A veces pueden chocar dos radicales, combinarse y formar un producto estable. Cuando esto sucede, el ciclo de reacciones se interrumpe y termina la cadena. Sin embargo, esos pasos de terminación suceden con poca frecuencia porque la concentración de radicales en cualquier momento es muy pequeña. Así, la probabilidad de que choquen dos radicales también es muy baja.



La reacción de sustitución por radicales que acabamos de describir sólo es uno de los procesos en que pueden participar los radicales. Sin embargo, el principio fundamental en que se basan las reacciones con radicales es igual: *se rompen y se forman todos los enlaces por reacción de especies que tienen una cantidad impar de electrones.*

Problema 5.2 Por lo general, la cloración de alcanos no es una reacción útil porque la mayor parte tiene distintos tipos de hidrógenos, de lo que resultan mezclas de productos clorados. Trace la estructura y diga el nombre de todos los productos monoclorados de sustitución que pueda obtener por reacción del 2-metilpentano con Cl_2.

Problema 5.3 La cloración del pentano con radicales no es un método adecuado para preparar el 1-cloropentano, $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$; pero la del neopentano, $(CH_3)_4C$ es buen método para preparar el cloruro de neopentilo, $(CH_3)_3CCH_2Cl$. Explique la razón.

5.4 Reacciones polares y la forma en que suceden

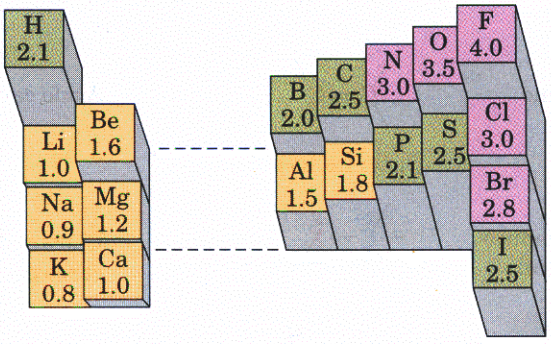
Las reacciones polares se efectúan debido a la atracción entre cargas positivas y negativas de distintos grupos funcionales en las moléculas. Para visualizar cómo

se llevan a cabo, primero necesitamos recordar la descripción de los enlaces covalentes polares, de la sección 2.1, para después examinar con más cuidado los efectos de la polaridad del enlace en las moléculas polares.

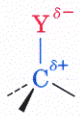
La mayor parte de las moléculas polares son eléctricamente neutras; no tienen carga neta, ni positiva ni negativa. Sin embargo, en la sección 2.1 vimos que ciertos enlaces dentro de una molécula, en especial entre grupos funcionales, son polares. La polaridad de un enlace es una consecuencia de la distribución electrónica asimétrica en él, debida a su vez a la diferencia de electronegatividades de los átomos enlazados. La figura 5.1, que repite algo de la información de la figura 2.2 para mayor facilidad de consulta, muestra las electronegatividades de algunos elementos que se encuentran con frecuencia.

FIGURA 5.1 ▼

Electronegatividad de algunos elementos comunes.



Elementos como el oxígeno, nitrógeno, flúor, cloro y bromo son más electronegativos que el carbono. Como consecuencia, un átomo de carbono enlazado con uno de esos átomos electronegativos tiene una carga positiva parcial ($\delta+$). Por el contrario, los metales son menos electronegativos que el carbono, por lo que un átomo de carbono enlazado a un metal posee una carga negativa parcial ($\delta-$). Los mapas de potencial electrostático del clorometano y el metil-litio ilustran estas distribuciones de carga, y muestran que el átomo de carbono en el clorometano es deficiente en electrones (azul), mientras que el del metil-litio es rico en electrones (rojo).



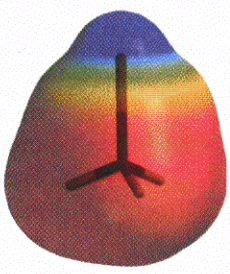
Y = O, N, Cl, Br



CH_3Cl



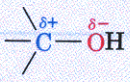
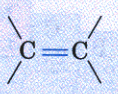
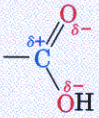
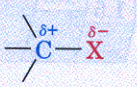
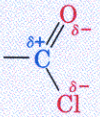
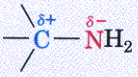
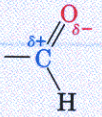
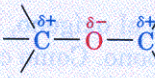
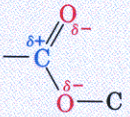
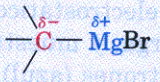
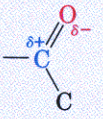
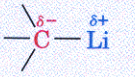
M = Un metal



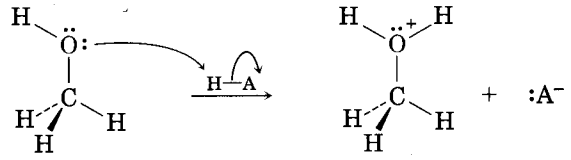
CH_3Li

En la tabla 5.1 se ven las pautas de polaridad de algunos grupos funcionales comunes. Observe que el carbono siempre tiene polaridad positiva, excepto en los reactivos de Grignard y en los alquil-litios.

TABLA 5.1 Patrones de polaridad en algunos grupos funcionales comunes

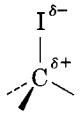
Clase de compuesto	Estructura del grupo funcional	Clase de compuesto	Estructura del grupo funcional
Alcohol		Carbonilo	
Alqueno	 Simétrico, no polar	Ácido carboxílico	
Halogenuro de alquilo		Cloruro de ácido carboxílico	
Amina		Aldehído	
Éter		Éster	
Nitrilo			
Reactivo de Grignard		Cetona	
Alquil litio			

Esta descripción de la polaridad del enlace está muy simplificada porque sólo hemos considerado enlaces inherentemente polares debido a diferencias de electronegatividad; no obstante, también pueden deberse a la interacción de grupos funcionales con solventes y ácidos o bases de Lewis. Por ejemplo, la polaridad del enlace carbono–oxígeno en el metanol se intensifica mucho al protonar el átomo de oxígeno con un ácido. En el metanol neutro el átomo de carbono es algo escaso de electrones, porque el oxígeno electronegativo atrae a los que forman el enlace carbono–oxígeno. Sin embargo, en el catión metanol protonado, toda una carga positiva en el oxígeno atrae *fuertemente* a los electrones del enlace carbono–oxígeno y hace que el carbono sea mucho más deficiente en electrones y mucho más reactivo. En este libro veremos muchos ejemplos de reacciones orgánicas catalizadas por ácidos.



Metanol (enlace C–O débilmente polar) **Metanol protonado (enlace C–O fuertemente polar)**

Una consideración más es la *polarizabilidad* (distinta de la polaridad) de un átomo. Cuando cambia el campo eléctrico en torno a determinado átomo debido a interacciones cambiantes con moléculas de solvente, u otras moléculas polares, se altera la distribución de electrones alrededor de ese átomo. La medida de esta respuesta a una influencia externa se llama **polarizabilidad** del átomo. Los átomos más grandes, que sujetan a los electrones con menos fuerza, son más polarizables que los átomos más pequeños, los cuales sujetan fuertemente a sus electrones. Por ejemplo, el yodo es mucho más polarizable que el flúor. El efecto de la alta polarizabilidad del yodo es que el enlace carbono–yodo, aunque es no polar según los valores de electronegatividad (Fig. 5.1), puede reaccionar como si lo fuera.

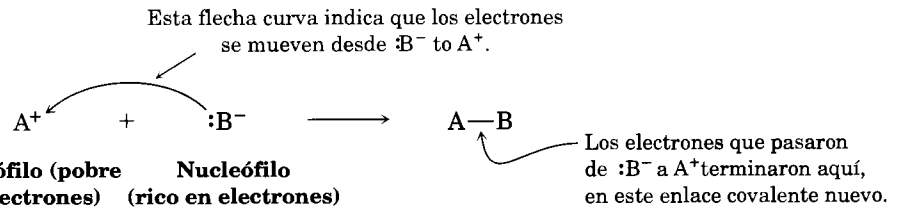


Por la gran polarizabilidad del yodo, el enlace carbono–yodo se comporta como si fuera polar.

¿Qué significa la polaridad del grupo funcional en relación con la reactividad química? *Debido a que las cargas distintas se atraen, la característica fundamental de todas las reacciones orgánicas polares es que los sitios de una molécula donde abundan los electrones reaccionan con los sitios de la otra donde escasean.* Se establecen enlaces cuando un átomo rico en electrones dona, o cede, un par de electrones a un átomo escaso de electrones; se rompen cuando un átomo sale con ambos electrones del enlace anterior.

Como vimos en la sección 2.11, el movimiento de un par de electrones durante una reacción polar se suele denotar con una flecha curva. *Una flecha curva indica hacia dónde se mueven los electrones cuando se rompen los enlaces en los reactivos y se forman enlaces en los productos.* Significa que durante la reacción un par de electrones se mueve *desde* el átomo (o el enlace) que está en la cola de la flecha *hacia* el átomo que está en la punta.

Una reacción polar generalizada



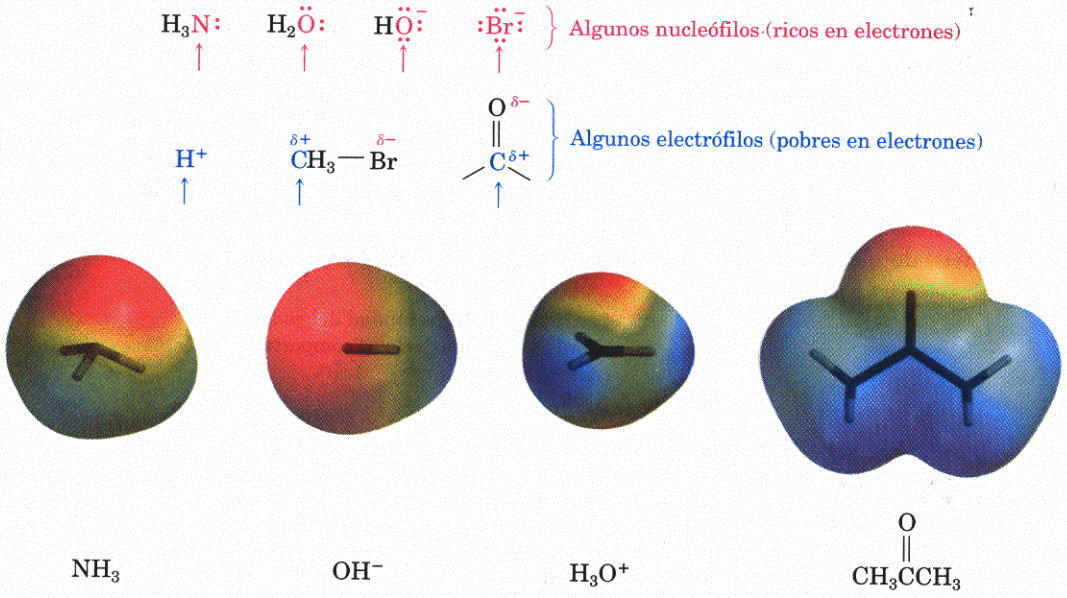
Electrófilo (pobre en electrones) **Nucleófilo (rico en electrones)**

Para referirse a las especies que intervienen en una reacción polar, se usan las palabras *nucleófilo* y *electrófilo*. Un **nucleófilo** es una sustancia "ávida de núcleo". (Recuerde que un núcleo tiene carga positiva.) Un nucleófilo posee un átomo rico en electrones y puede formar un enlace donando un par a un átomo con pocos electrones. Los nucleófilos pueden tener carga neutra o negativa. El amoniaco, el agua, el ion hidróxido y el ion bromuro son ejemplos de nucleófilos. En cambio, un **electrófilo** está "ávido de electrones". Un electrófilo tiene un áto-

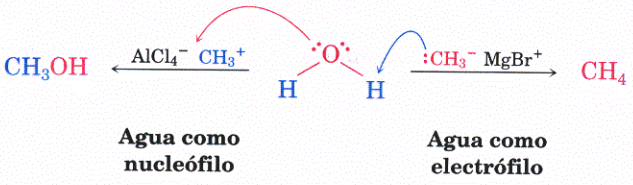
mo escaso de electrones y puede formar enlaces aceptando un par de electrones de un nucleófilo. Los electrófilos pueden ser neutros o tener carga positiva. Los ácidos (donadores de H^+), los halogenuros de alquilo y los compuestos con carbonilo son ejemplos de electrófilos (Fig. 5.2).

FIGURA 5.2 ▼

Algunos nucleófilos y electrófilos. Los mapas de potencial electrostático identifican a los átomos nucleofílicos (negativos) del NH_3 y el OH^-, y a los átomos electrofílicos (positivos) en H_3O^+ y el CH_3COOH_3.



Observe que a veces una misma especie puede actuar como un nucleófilo *o* un electrófilo, dependiendo de las circunstancias. Por ejemplo, el agua funciona como nucleófilo si cede un par de electrones o como electrófilo si cede un H^+.

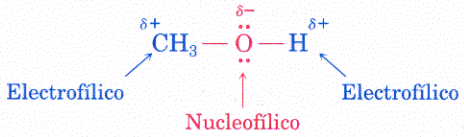


Si las definiciones de nucleófilos y electrófilos suenan parecido a las que se vieron en la sección 2.11 para los ácidos y las bases de Lewis, esto se debe a que en realidad hay una correlación entre la electroafinidad o nucleoafinidad, y la acidez o basicidad de Lewis. Las bases de Lewis son donadoras de electrones y se comportan como nucleófilos, mientras que los ácidos de Lewis son aceptores de electrones y se comportan como electrófilos. Por tanto, gran parte de la química orgánica se puede explicar en términos de reacciones ácido-base. La diferencia principal está en que se usan los términos *nucleófilo* y *electrófilo* cuando intervienen enlaces con el *carbono*. Explicaremos estas ideas con más profundidad en el capítulo 10.

Problema de práctica 5.1 ¿Cuáles de las especies siguientes es probable que sean electrófilos y cuáles nucleófilos?
(a) NO_2^+ (b) CN^- (c) CH_3OH

Estrategia Los electrófilos tienen un sitio pobre en electrones, ya sea que posean carga positiva o un grupo funcional con un átomo con polaridad positiva. Los nucleófilos tienen un sitio rico en electrones, sea que tengan carga negativa o un grupo funcional con un átomo donde haya un par de electrones sin compartir.

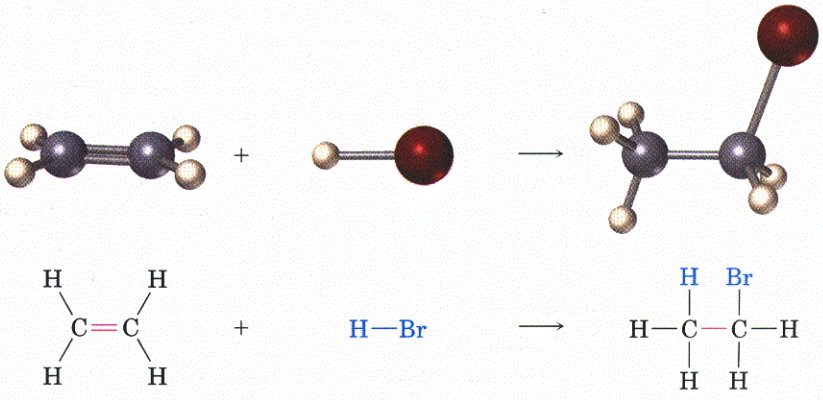
Solución (a) Es probable que el ion NO_2^+, nitronio, sea electrófilo, ya que tiene carga positiva.
(b) El ion $:C{\equiv}N^-$, cianuro, probablemente sea nucleófilo, porque tiene carga negativa.
(c) El CH_3OH, alcohol metílico, puede ser nucleófilo por los dos pares de electrones sin compartir en el oxígeno; también puede ser electrófilo por los enlaces polares C–O y O–H.



Problema 5.4 ¿Cuáles de las especies siguientes probablemente sean electrófilas y cuáles nucleófilas?
(a) HCl (b) CH_3NH_2 (c) CH_3SH (d) CH_3CHO

5.5 Ejemplo de una reacción polar: adición de HBr al etileno

Veamos un proceso polar característico: la reacción de adición de bromuro de hidrógeno a un alqueno, como el etileno. Cuando el etileno se trata con HBr a temperatura ambiente, se produce bromoetano. La reacción general se puede formular como sigue:



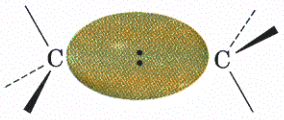
Esta reacción es un ejemplo de una clase de reacciones polares llamada *adición electrofílica*, y se puede comprender aplicando los conceptos generales que describimos en la sección anterior. Comenzaremos examinando la naturaleza de los dos reactivos.

¿Qué sabemos del etileno? En la sección 1.9 vimos que un doble enlace carbono-carbono es el resultado del traslape de orbitales de dos átomos de carbono con hibridación sp^2. La parte σ del doble enlace es el resultado del traslape sp^2-sp^2, y la parte π resulta del traslape p-p.

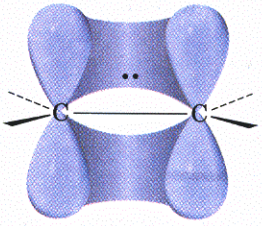
¿Qué clase de reactividad química cabe esperar de un doble enlace carbono-carbono? Sabemos que los *alcanos*, como el etano, son relativamente inertes porque todos los electrones de valencia están sujetos en enlaces C–C y C–H, que son fuertes y no polares. Además, los electrones de enlace en los alcanos son un tanto inaccesibles para los reactivos que se les acerquen, ya que están guardados en enlaces σ entre los núcleos. El caso con los electrones en los *alquenos* es muy distinto. Por un lado, los dobles enlaces tienen mayor densidad electrónica que los enlaces sencillos: cuatro electrones en un doble enlace, comparados con sólo dos en un enlace sencillo. De igual importancia resulta que los electrones del enlace π son accesibles a los reactivos que se aproximen, dado que están arriba y debajo del plano del doble enlace, no escondidos entre los núcleos (Fig. 5.3).

FIGURA 5.3 ▼

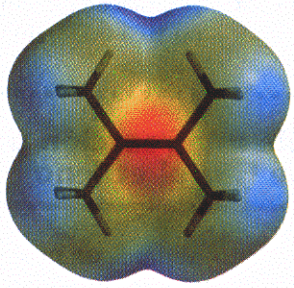
Comparación de los enlaces sencillos y dobles carbono-carbono. Un doble enlace es, a la vez, más accesible al ataque por reactivos que se acerquen que un enlace sencillo, y es más nucleofílico (más rico en electrones). Un mapa de potencial electrostático del 2,3-dimetil-2-buteno indica que el doble enlace es la región de carga negativa.



Enlace σ carbono-carbono: más fuerte, electrones de enlace menos accesibles



Enlace π carbono-carbono: más débil, electrones más accesibles



Tanto la riqueza como la accesibilidad de los electrones permiten pronosticar que el doble enlace carbono-carbono debe ser *nucleofílico;* esto es, en la química de los alquenos intervienen reacciones del doble enlace, rico en electrones, con reactivos pobres en electrones. Esto es lo que hallamos: la reacción más importante de los alquenos se produce con los electrófilos.

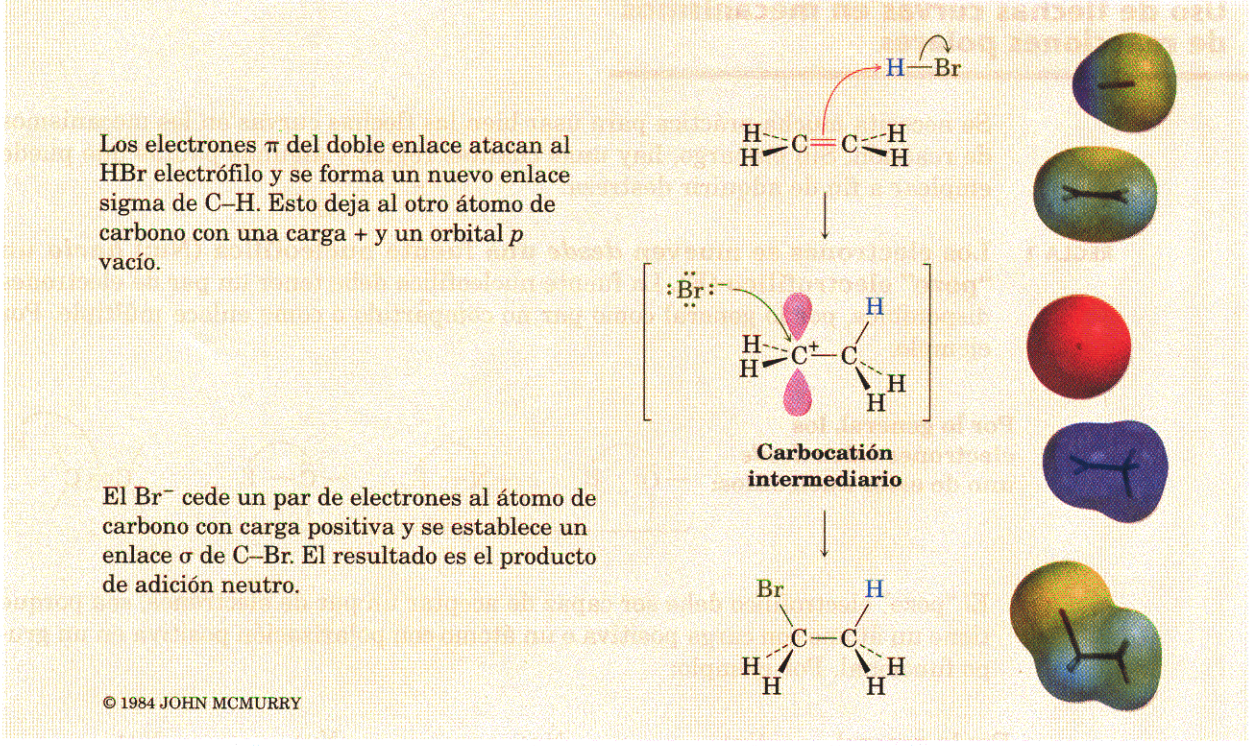
Ahora bien, ¿qué hay acerca del segundo reactivo, el HBr? Dado que es un ácido fuerte, resulta un potente donador de protones (H^+). Como un protón tiene carga positiva y es deficiente en electrones, es un buen electrófilo. Por consiguiente, la reacción entre el HBr y el etileno es una combinación de electrófilo-nucleófilo, característica de las reacciones polares.

Un poco más adelante nos detendremos en las reacciones de adición electrofílica de alquenos, pero por ahora podemos imaginar que la reacción se efectúa siguiendo la trayectoria de la figura 5.4. Comienza cuando el alqueno dona un par de electrones de su enlace C=C al HBr para formar un nuevo enlace C–H y Br^-,

como indica la trayectoria de las flechas curvas en el primer paso de la figura 5.4. Una flecha curva comienza en la mitad del doble enlace (la fuente del par de electrones) y apunta hacia el átomo de hidrógeno en el HBr (el átomo que originará un enlace). Esta flecha indica que el nuevo enlace C–H se establece usando electrones del enlace C=C anterior. Una segunda flecha curva comienza a la mitad del enlace H–Br y apunta hacia el Br. Esto indica que el enlace se rompe, con lo que los electrones quedan en el átomo de Br y se produce Br^-.

FIGURA 5.4 ▼

Reacción de adición electrofílica entre el etileno y el HBr. La reacción se efectúa en dos pasos y en ambos intervienen interacciones electrófilo-nucleófilo. El mapa del potencial electrostático muestra la carga en el carbocatión intermediario.

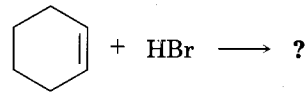


Cuando uno de los átomos de carbono del alqueno se enlaza con el hidrógeno que llega, el otro —que ha perdido su parte de electrones del doble enlace— cuenta con seis electrones de valencia y queda con carga positiva. Esta especie con carga positiva, un catión carbono o **carbocatión**, es un electrófilo que puede aceptar un par de electrones del anión Br^- nucleofílico en una segunda etapa, para formar un enlace C–Br, con lo que se llega al producto de adición observado. Una vez más, la flecha curva en la figura 5.4 indica el movimiento del par de electrones: del Br^- al carbono con carga positiva.

La adición electrofílica del HBr al etileno sólo es un ejemplo de los procesos polares; hay muchas otras que estudiaremos con detalle en capítulos posteriores.

Sean cuales sean los detalles de las reacciones individuales, *todas las reacciones polares se efectúan entre un sitio pobre en electrones y uno rico en ellos y comprenden la donación de un par de electrones de un nucleófilo a un electrófilo.*

Problema 5.5 ¿Qué producto cabe esperar de la reacción entre el ciclohexeno con HBr? ¿Y con HCl?

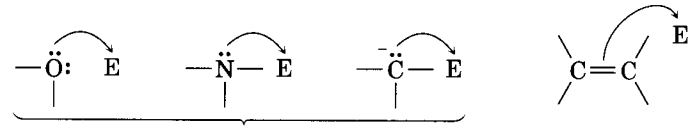


5.6 Uso de flechas curvas en mecanismos de reacciones polares

Se necesita mucha práctica para usar bien las flechas curvas en los mecanismos de reacción. Sin embargo, hay unas cuantas reglas y algunas pautas que puede emplear a fin de adquirir destreza:

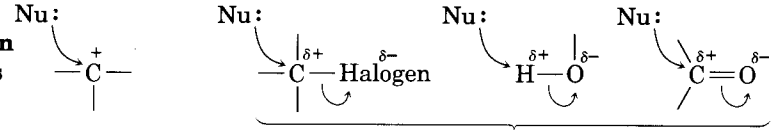
REGLA 1 **Los electrones se mueven *desde* una fuente nucleofílica (Nu:) *hacia* un "pozo" electrofílico (E).** La fuente nucleofílica debe tener un par de electrones disponibles, por lo general como par no compartido o como enlace múltiple. Por ejemplo:

Por lo general, los electrones salen *desde* uno de estos nucleófilos:

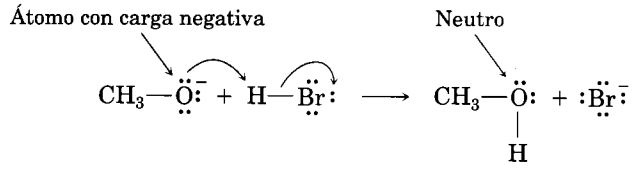


El "pozo" electrofílico debe ser capaz de aceptar un par de electrones, sea porque tiene un átomo con carga positiva o un átomo con polarización positiva en un grupo funcional. Por ejemplo:

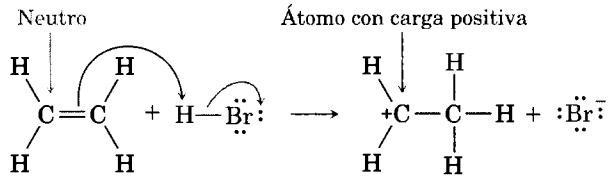
Por lo general, los electrones salen *hacia* uno de estos electrófilos:



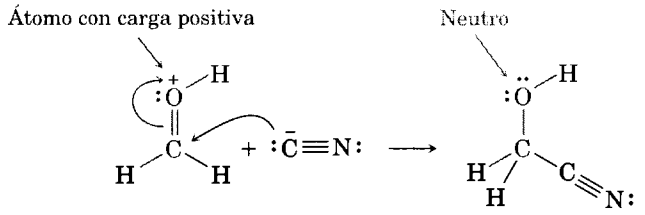
REGLA 2 **El nucleófilo puede tener carga negativa o ser neutro.** Si el nucleófilo es negativo, el átomo que cede un par de electrones se vuelve neutro. Por ejemplo:



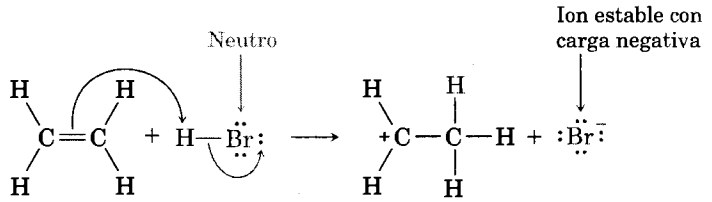
Si el nucleófilo es neutro, el átomo que cede un par de electrones adquiere una carga positiva. Por ejemplo:



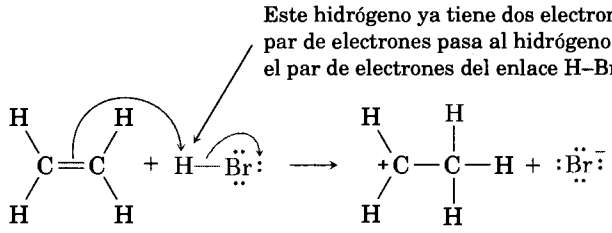
REGLA 3 **El electrófilo puede tener carga positiva o ser neutro.** Si es positivo, el átomo con esa carga se neutraliza después de aceptar un par de electrones. Por ejemplo:



Si el electrófilo es neutro, el átomo que acepta un par de electrones adquiere una carga negativa. Sin embargo, para que suceda esto, la carga negativa se debe estabilizar, ubicándose en un átomo electronegativo como los de oxígeno o de halógeno. Por ejemplo:

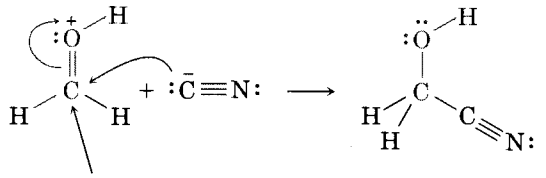


REGLA 4 **Se debe seguir la regla del octeto.** Esto es, no se puede dejar algún átomo del segundo periodo de la tabla con 10 electrones, ni al hidrógeno con cuatro. Si un par de electrones se mueve *hacia* un átomo que ya tiene un octeto (o si el hidrógeno ya tiene un par), deberá *salir* otro par de electrones de ese átomo. Por ejemplo, cuando dos electrones pasan del enlace C=C del etileno al átomo de hidrógeno del HBr, deben salir dos electrones de ese hidrógeno. Esto quiere decir que se debe romper el enlace H–Br y que los electrones deben permanecer con el bromo para obtener el ion bromuro, que es estable:



De igual modo, cuando los electrones pasan del ion cianuro (CN^-) al átomo de carbono del formaldehído protonado ($H_2C{=}OH^+$), deben salir dos electrones de ese

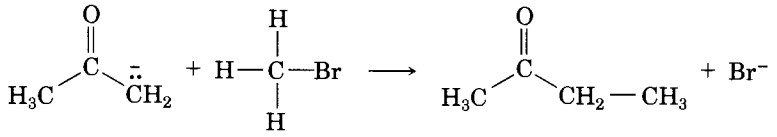
carbono. Esto significa que el doble enlace C=O debe transformarse en enlace sencillo y que los dos electrones han de permanecer con el oxígeno y neutralizar la carga positiva.



Este carbono ya tiene ocho electrones. Cuando pasa otro par de electrones del CN^- al carbono, debe salir un par de electrones del enlace C=O.

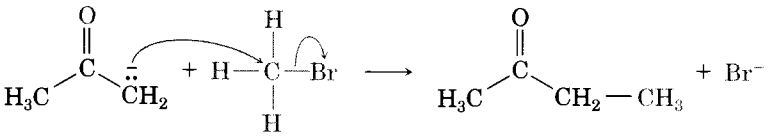
El problema de práctica 5.2 es otro ejemplo del trazo de flechas curvas.

Problema de práctica 5.2 Trace flechas curvas en la siguiente reacción polar para indicar el movimiento de los electrones:

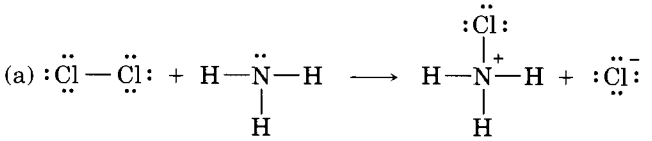


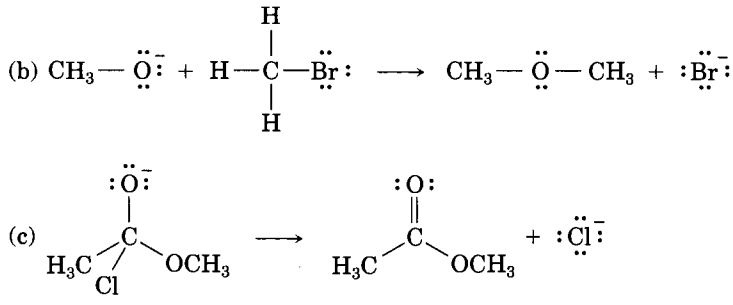
Estrategia Primero, examine la reacción e identifique los cambios de enlazamiento que se hayan efectuado. En este caso, se rompió un enlace C–Br y se estableció uno C–C. La formación del enlace C–C supone que un átomo nucleofílico de carbono del reactivo, a la izquierda, dona un par de electrones al átomo de carbono electrofílico del CH_3Br, así que se traza una flecha curva, que tiene su origen en el par de electrones no compartido del átomo de C con carga negativa, y que apunta al átomo de C del CH_3Br. Al mismo tiempo que se forma el enlace C–C, se debe romper el enlace C–Br, para no violar la regla del octeto. Por consiguiente, se traza una segunda flecha curva del enlace C–Br al Br. Luego que el bromo gana un electrón, se transforma en un ion Br^- estable.

Solución

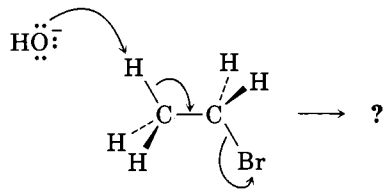


Problema 5.6 Trace flechas curvas que indiquen el movimiento de los electrones en las reacciones polares que siguen:





Problema 5.7 Pronostique cuáles son los productos de la siguiente reacción polar. Para esto, interprete el flujo de electrones indicado por las flechas curvas.



5.7 Descripción de una reacción: equilibrios, velocidades y cambios de energía

Toda reacción química puede proceder hacia delante o hacia atrás. Los reactivos pueden dar lugar a los productos y éstos pueden regresar y formar los reactivos. La posición del equilibrio químico resultante se expresa por medio de una ecuación en la que K_{eq}, la constante de equilibrio, es igual a las concentraciones de los productos, multiplicadas entre sí, divididas entre las concentraciones de los reactivos, multiplicadas entre sí, y cada concentración elevada a la potencia de su coeficiente en la reacción balanceada. Para la reacción generalizada

$$aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$$

lo anterior es

$$K_{eq} = \frac{[\text{Productos}]}{[\text{Reactivos}]} = \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

El valor de la constante de equilibrio indica qué lado de la flecha de la reacción es el favorecido, desde el punto de vista de la energía. Si K_{eq} es mucho mayor que 1, el término de concentración de los productos $[C]^c[D]^d$ es mucho mayor que el de la concentración de los reactivos $[A]^a[B]^b$, y la reacción ocurre tal como está escrita, de izquierda a derecha. Si K_{eq} es mucho menor que 1, la reacción no se lleva a cabo como está escrita, sino que lo hace de derecha a izquierda.

Por ejemplo, en la reacción del etileno con HBr, se escribe la siguiente ecuación de equilibrio y puede comprobarse en forma experimental que la constante de equilibrio a temperatura ambiente es, aproximadamente, 7.5×10^7:

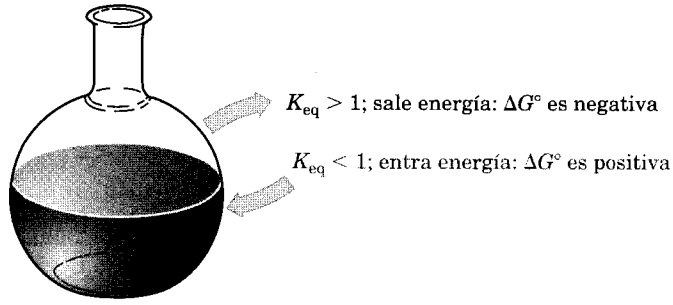
$$H_2C{=}CH_2 + HBr \rightleftarrows CH_3CH_2Br$$

$$K_{eq} = \frac{[CH_3CH_2Br]}{[HBr][H_2C{=}CH_2]} = 7.5 \times 10^7$$

Como K_{eq} es relativamente grande, la reacción se efectúa como está escrita y se convierte más del 99.999 99% del etileno en bromoetano. Para fines prácticos, una constante de equilibrio mayor que 10^3, más o menos, indica que los reactivos que quedan apenas serán detectables; serán menos de 0.1 por ciento.

¿Qué define la magnitud de la constante de equilibrio? *Para que una reacción tenga una constante de equilibrio favorable y se efectúe tal como está escrita, la energía de los productos debe ser menor que la de los reactivos.* En otras palabras, se debe *desprender* energía. El caso se parece al de una roca en equilibrio precario en una posición de gran energía, cerca de la cumbre de una colina. Cuando rueda cuesta abajo, desprende energía hasta que llega a una posición más estable, de baja energía, al pie de la colina.

El cambio de energía que sucede durante una reacción química se llama **cambio de energía libre de Gibbs, ΔG.** Cuando una reacción es favorable, ΔG tiene valor negativo, lo cual indica que se desprende energía *hacia* los alrededores. Se dice que estas reacciones son **exergónicas.** En una reacción desfavorable, ΔG tiene un valor positivo; esto indica que se absorbe energía *desde* los alrededores. Estas reacciones se denominan **endergónicas.** (Con base en la química general recuerde que el cambio de energía libre *estándar* de una reacción se representa con $\Delta G°$ y que el índice ° indica que la reacción se efectúa con sustancias puras en su forma más estable, a 1 atm de presión y a una temperatura específica, que por lo general es 298 K. Para reacciones en solución, todas las concentraciones de reactivos son 1 M. El índice se elimina y el cambio de energía libre es ΔG si la reacción se efectúa en condiciones no estándares.)



En vista de que tanto la constante de equilibrio, K_{eq}, como el cambio estándar de energía libre, $\Delta G°$, miden si determinada reacción se efectúa, se relacionan matemáticamente:

$$\Delta G° = -RT \ln K_{eq} \quad \text{o} \quad K_{eq} = e^{-\Delta G°/RT}$$

donde

$$R = 8.315 \text{ J/(K} \cdot \text{mol)} = 1.987 \text{ cal/(K} \cdot \text{mol)}$$
$$T = \text{temperatura absoluta en grados Kelvin}$$
$$e = 2.718$$
$$\ln K_{eq} = \text{logaritmo natural de } K_{eq}$$

Como ejemplo de la aplicación de esta ecuación, la reacción del etileno con HBr tiene $K_{eq} = 7.5 \times 10^7$. Como consecuencia, se puede calcular que $\Delta G° = -44.8$ kJ/mol (-10.7 kcal/mol) a 298 K:

$$K_{eq} = 7.5 \times 10^7 \quad \text{y} \quad \ln K_{eq} = 18.1$$
$$\Delta G° = -RT \text{ len } K_{eq} = -[8.315 \text{ J/(K} \cdot \text{mol)}](298 \text{ K})(18.1)$$
$$= -44\,800 \text{ J/mol} = -44.8 \text{ kJ/mol}$$

El cambio de energía libre, ΔG, está formado por dos componentes, un término de **entalpía**, ΔH, y un término de **entropía**, que depende de la temperatura, $T\Delta S$, donde T es la temperatura en grados Kelvin. De los dos términos, con frecuencia el de entalpía es mayor y dominante.

$$\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S° \quad \text{Condiciones estándares}$$
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{Condiciones no estándares}$$

Para la reacción del etileno con HBr a temperatura ambiente (298 K), los valores son $\Delta G° = -44.8$ kJ/mol, $\Delta H° = -84.1$ kJ/mol y $\Delta S° = -132$ J/(K · mol).

$$H_2C{=}CH_2 + HBr \rightleftarrows CH_3CH_2Br$$

$$\begin{cases} \Delta G° = -44.8 \text{ kJ/mol} \\ \Delta H° = -84.1 \text{ kJ/mol} \\ \Delta S° = -0.132 \text{ kJ/(K} \cdot \text{mol)} \\ T = 298 \text{ K} \end{cases}$$

El cambio de entalpía, ΔH, se llama **calor de reacción** y es una medida del cambio de la energía total del enlace durante una reacción. Si ΔH es negativo, como en el caso de la reacción del HBr con el etileno, los enlaces de los productos son más fuertes (y estables) que los de los reactivos, se desprende calor y se dice que la reacción es **exotérmica**. Si ΔH es positivo, los enlaces de los productos son más débiles (menos estables) que los de los reactivos, se absorbe calor y se dice que la reacción es **endotérmica**. Por ejemplo, si determinada reacción rompe enlaces de los reactivos con una energía total de 380 kJ/mol y forma enlaces en productos con una energía total de 400 kJ/mol, entonces ΔH de la reacción es -20 kJ/mol y la reacción es exotérmica. (*Recuerde:* al romperse los enlaces se absorbe energía y cuando éstos se forman se desprende energía.)

Energía absorbida al romper enlaces de los reactivos:	$\Delta H = 380$ kJ/mol
Energía desprendida al formar enlaces en los productos:	$\Delta H = -400$ kJ/mol
Cambio neto:	$\Delta H = -20$ kJ/mol

El cambio de entropía, ΔS, es una medida del cambio de la cantidad de desorden molecular, o libertad de movimiento, que acompaña a una reacción. Por ejemplo, en una reacción de eliminación del tipo

$$A \longrightarrow B + C$$

hay más libertad de movimiento (desorden) en los productos que en el reactivo porque una molécula se ha partido en dos. En consecuencia, hay un aumento neto de entropía durante la reacción y ΔS tiene un valor positivo.

Por otra parte, para una reacción de adición del tipo

$$A + B \longrightarrow C$$

sucede lo contrario. Como esas reacciones restringen la libertad de movimiento de dos moléculas al unirlas, hay *menos* desorden en el producto que en los reactivos y ΔS tiene valor negativo. La reacción del etileno con HBr para formar bromoetano es un ejemplo en que $\Delta S° = -132$ J/(K · mol).

La tabla 5.2 explica con más detalle los términos termodinámicos.

TABLA 5.2 Explicación de las cantidades termodinámicas: $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$

Término	Nombre	Explicación
$\Delta G°$	Cambio de energía libre de Gibbs	Es la diferencia de energías de los reactivos y los productos. Cuando $\Delta G°$ es negativa, la reacción es **exergónica**, tiene una constante de equilibrio favorable y puede suceder en forma espontánea. Cuando $\Delta G°$ es positiva, la reacción es **endergónica**, tiene constante de equilibrio desfavorable y no puede suceder por sí sola.
$\Delta H°$	Cambio de entalpía	Es el calor de reacción, o diferencia de energía entre los enlaces que se rompen y los que se forman en una reacción. Cuando $\Delta H°$ es negativa, la reacción desprende calor y es **exotérmica**. Cuando $\Delta H°$ es positiva, la reacción absorbe calor y es **endotérmica**.
$\Delta S°$	Cambio de entropía	Es el cambio de desorden molecular durante una reacción. Cuando $\Delta S°$ es negativa, el desorden disminuye; cuando $\Delta S°$ es positiva, aumenta.

Es de gran utilidad conocer el valor de K_{eq} para una reacción, pero es importante darse cuenta de sus limitaciones. Una constante de equilibrio sólo indica la *posición* del equilibrio; es decir, cuánto producto es teóricamente posible. No indica la velocidad de la reacción; esto es, la rapidez con que se establece el equilibrio. Algunas reacciones son mucho muy lentas, aun cuando la constante de equilibrio sea favorable. Por ejemplo, la gasolina es estable a temperatura ambiente porque la rapidez de su reacción con el oxígeno es lenta a 298 K. Sin embargo, a mayores temperaturas, como las que se tienen en un fósforo encendido, reacciona con rapidez con el oxígeno y sufre una conversión completa en agua y dióxido de carbono, los productos en el equilibrio. Las velocidades (la *rapidez* con que se efectúa una reacción) y los equilibrios (*cuánto* de la reacción se presenta) son cosas distintas.

Velocidad ⟶ La reacción, ¿es rápida o lenta?

Equilibrio ⟶ ¿En qué dirección avanza la reacción?

Problema 5.8 ¿Cuál reacción es la más favorecida, una con $\Delta G° = -44$ kJ/mol o una con $\Delta G° = +44$ kJ/mol?

Problema 5.9 ¿Cuál podrá ser la reacción más exergónica, una con $K_{eq} = 1000$ u otra con $K_{eq} = 0.001$?

Problema 5.10 ¿Cuál es el valor de $\Delta G°$ a 298 K para reacciones en que $K_{eq} = 1000$, $K_{eq} = 1$ y $K_{eq} = .001$? ¿Cuál es el valor de K_{eq} para reacciones en que $\Delta G° = -40$ kJ/mol, $\Delta G°$ 0 kJ/mol y $\Delta G° = +40$ kJ/mol?

5.8 Descripción de una reacción: energías de disociación de enlace

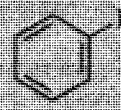
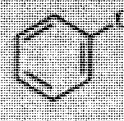
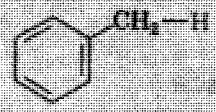
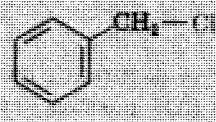
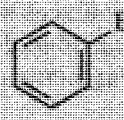
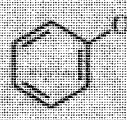
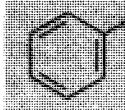
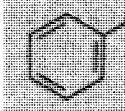
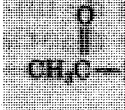
Acabamos de ver que se desprende calor (ΔH negativa) cuando se forma un enlace y que se absorbe (ΔH positiva) cuando se rompe un enlace. La medida del cambio de energía al romper enlaces se llama energía de **disociación de enlace** (***D***), y se define como la cantidad de energía necesaria para romper determinado enlace y producir dos fragmentos radicales cuando la molécula está en fase gaseosa a 25 °C:

$$A : B \xrightarrow[\text{de enlace}]{\text{Energía de disociación}} A\cdot + \cdot B$$

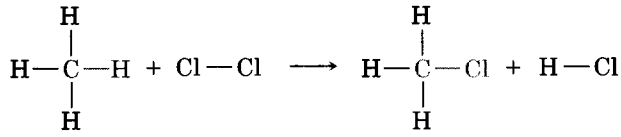
Cada enlace específico tiene una energía propia y se cuenta con tablas muy amplias al respecto. Por ejemplo, un enlace C–H en el metano posee una energía de disociación de enlace $D = 438.4$ kJ/mol (104.8 kcal/mol); esto quiere decir que

hay que agregar 438.4 kJ/mol para romper un enlace C–H del metano a fin de producir los dos fragmentos radicales, $\cdot CH_3$ y $\cdot H$. Por el contrario, cuando se combinan un radical metilo y un átomo de hidrógeno para formar metano, se desprenden 438.4 kJ de energía por mol. La tabla 5.3 es una lista de energías de enlace.

TABLA 5.3 Algunas energías de disociación de enlace

Enlace	*D* (kJ/mol)
H–H	436
H–F	570
H–Cl	432
H–Br	366
H–I	298
Cl–Cl	243
Br–Br	193
I–I	151
CH_3–H	438
CH_3–Cl	351
CH_3–Br	293
CH_3–I	234
CH_3–OH	380
CH_3–NH_2	335
C_2H_5–H	420
C_2H_5–Cl	338
C_2H_5–Br	285
C_2H_5–I	222
C_2H_5–OH	380
$(CH_3)_2CH$–H	401
$(CH_3)_2CH$–Cl	339
$(CH_3)_2CH$–Br	274
$(CH_3)_3C$–H	390
$(CH_3)_3C$–Cl	330
$(CH_3)_3C$–Br	283
$(CH_3)_3C$–I	209
H_2C=CH–H	444
H_2C=CH–Cl	368
H_2C=$CHCH_2$–H	361
H_2C=$CHCH_2$–Cl	289
	464
	405
	368
	293
	337
	469
HC≡C–H	552
CH_3–CH_3	376
C_2H_5–CH_3	355
$(CH_3)_2CH$–CH_3	351
$(CH_3)_3C$–CH_3	339
H_2C=CH–CH_3	406
H_2C=$CHCH_2$–CH_3	310
H_2C=CH_2	611
	427
	332
	368
HO–H	498
HO–OH	213
CH_3O–H	437
CH_3S–H	371
C_2H_5O–H	436
	322
CH_3CH_2O–CH_3	339
NH_2–H	449
H–CN	518

Si se conocieran suficientes energías de disociación de enlace, sería posible calcular $\Delta H°$ para cualquier reacción de interés, con lo que se podría obtener una idea aproximada acerca de si la reacción es favorable. Por ejemplo, en la reacción de sustitución del metano con cloro (Sec. 5.3), los enlaces que se forman en esta reacción en fase gaseosa (783 kJ/mol) son más fuertes que aquellos que se rompieron (681 kJ/mol), por lo que hay un desprendimiento neto de calor. Esto permite calcular que la reacción es exotérmica, más o menos con −102 kJ/mol (−24 kcal/mol).



Enlaces formados de producto		Enlaces rotos de reactivo	
C–Cl	D = 351 kJ/mol	C–H	D = 438 kJ/mol
H–Cl	D = 432 kJ/mol	Cl–Cl	D = 243 kJ/mol
Total	D = 783 kJ/mol	Total	D = 681 kJ/mol

$$\Delta H° = 681 \text{ kJ/mol} - 783 \text{ kJ/mol} = -102 \text{ kJ/mol}$$

Por desgracia, este cálculo tiene varios problemas que limitan su valor. En primer lugar, no dice nada acerca de $\Delta S°$, el cambio de entropía de la reacción, y por lo mismo nada acerca del cambio de energía libre $\Delta G°$. Además, los cálculos no informan sobre la *velocidad* de la reacción, aun cuando $\Delta G°$ sea favorable. Por último, las energías de disociación de enlace se refieren a moléculas en fase gaseosa y carecen de influencia directa sobre las reacciones en solución.

En la práctica, la mayor parte de las reacciones orgánicas se efectúan en solución, donde las moléculas del solvente pueden rodear e interactuar con los reactivos disueltos en un fenómeno llamado *solvatación*. Esta solvatación puede debilitar enlaces y causar grandes diferencias del valor de $\Delta H°$ para una reacción en fase gaseosa. Además, el término de entropía, $\Delta S°$, también puede ser distinto en solución porque la solvatación de un reactivo polar debida a un solvente polar causa cierta cantidad de orientación en el solvente, con lo que reduce la cantidad de desorden. Aunque con frecuencia es posible usar los datos de energía de enlace para tener una idea aproximada de cuán favorable, termodinámicamente, pueda ser determinada reacción, hay que tener en cuenta que la respuesta sólo es aproximada.

Problema 5.11 Use los datos de la tabla 5.3 y calcule $\Delta H°$ para la reacción de sustitución del metano con Br_2. Esta reacción, ¿es más exotérmica o menos que la reacción correspondiente con Cl_2?

$$CH_4 + Br_2 \longrightarrow CH_3Br + HBr$$

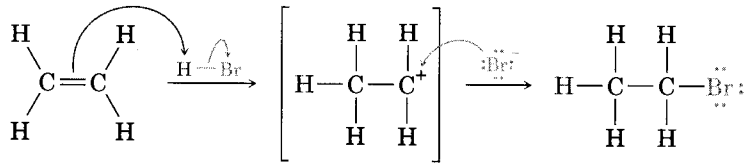
Problema 5.12 Calcule $\Delta H°$ para las reacciones siguientes:

(a) $CH_3CH_2OCH_3 + HI \longrightarrow CH_3CH_2OH + CH_3I$

(b) $CH_3Cl + NH_3 \longrightarrow CH_3NH_2 + HCl$

5.9 Descripción de una reacción: diagramas de energía y estados de transición

Para que se efectúe una reacción, las moléculas del reactivo tienen que chocar y debe haber una reorganización de átomos y enlaces. Veamos de nuevo la reacción de adición del etileno con el HBr:



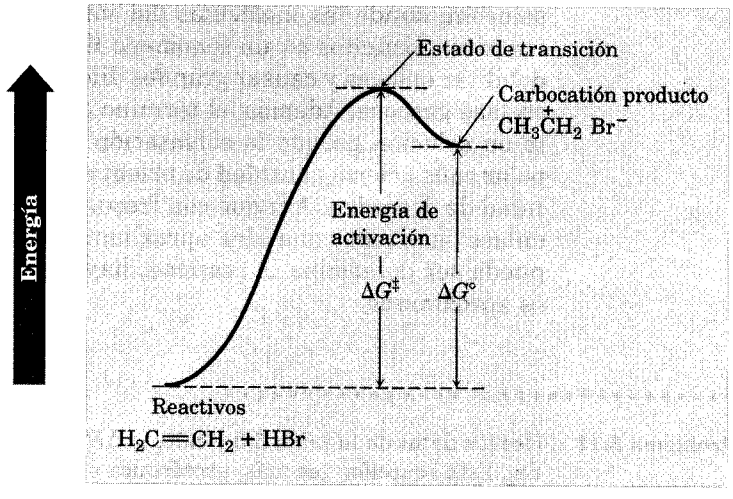
Carbocatión

Al ocurrir la reacción se deben acercar moléculas de etileno y HBr, se tiene que romper el enlace π del etileno y el enlace H–Br, se debe formar un nuevo enlace C–H en la primera etapa y, en la segunda, se tiene que formar un enlace C–Br nuevo.

Para representar en forma gráfica los cambios de energía que suceden durante una reacción, se usan los **diagramas de energía de reacción** (Fig. 5.5). El eje vertical del diagrama representa la energía total de los reactivos, y el eje horizontal, llamada *coordenada de reacción,* representa el progreso de la reacción, desde el principio (izquierda) hasta el final (derecha). Veamos cómo se describe la adición de HBr al etileno en un diagrama de energía de reacción.

FIGURA 5.5 ▼

Diagrama de energía de reacción para el primer paso de la reacción del etileno con el HBr. La diferencia de energías entre reactivos y el estado de transición, $\Delta G^{\ddagger}$, controla la velocidad de reacción. La diferencia de energía entre los reactivos y el producto carbocatión, $\Delta G°$, controla la posición del equilibrio.



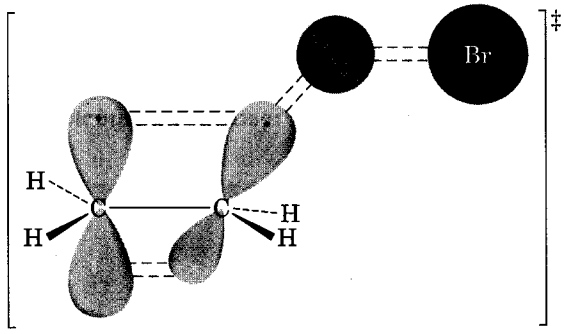
Al principio de la reacción, el etileno y el HBr tienen la cantidad total de energía indicada por el nivel de reactivos (extremo izquierdo inferior del diagrama, Fig. 5.5). Al chocar las dos moléculas y comenzar la reacción, sus nubes de

electrones se repelen, lo que hace subir el nivel de energía. Si la colisión se efectúa con la fuerza suficiente y la orientación correcta, los reactivos continúan acercándose a pesar de su creciente repulsión, hasta que comienza a formarse el nuevo enlace C–H. En cierto punto se alcanza una estructura de energía máxima, conocida como *estado de transición*.

El **estado de transición** representa la estructura de energía máxima que interviene en esta etapa de la reacción. Es inestable y no se puede aislar, pero podemos imaginarla como un complejo activado de los dos reactivos en que el enlace π carbono–carbono está semirroto y el nuevo enlace carbono–hidrógeno está parcialmente formado (Fig. 5.6).

FIGURA 5.6 ▼

Estructura hipotética de un estado de transición para el primer paso de la reacción del etileno con HBr. El enlace π carbono–carbono apenas comienza a romperse, el enlace C–H empieza a formarse y se inicia la ruptura del enlace H–Br.



La diferencia de energías entre los reactivos y el estado de transición, llamada **energía de activación,** $\Delta G^{\ddagger}$, determina la rapidez con que sucede la reacción a cierta temperatura. (El superíndice de cruz doble, ‡, siempre se usa para indicar un estado de transición.) Una gran energía de activación origina una reacción lenta porque hay pocos choques con la energía suficiente para que las moléculas reaccionantes lleguen al estado de transición. Una energía de activación pequeña produce una reacción rápida, ya que casi todos los choques tendrán la energía suficiente para que las moléculas reaccionantes alcancen el estado de transición.

El caso de los reactivos que necesitan energía suficiente para salvar la barrera de la activación, desde el reactivo al estado de transición, se parece al de los montañistas que requieren energía suficiente para llegar a un paso entre montañas. Si es alto, necesitan mucha energía y libran el obstáculo con lentitud. En cambio, si el paso es bajo, los montañistas necesitan menos energía y lo alcanzan con rapidez.

Como una generalización aproximada, las energías de activación de muchas reacciones orgánicas se encuentran en el intervalo de 40 a 150 kJ/mol (10 a 35 kcal/mol). Por ejemplo, la reacción del etileno con el HBr, tiene una energía de activación aproximada de 140 kJ/mol (34 kcal/mol). Las reacciones con energías de activación menores de 80 kJ/mol se presentan a temperatura ambiente o menor, mientras que las de mayores energías de activación normalmente requieren temperaturas más altas. El calor suministra la energía necesaria para que los reactivos alcancen la barrera de activación.

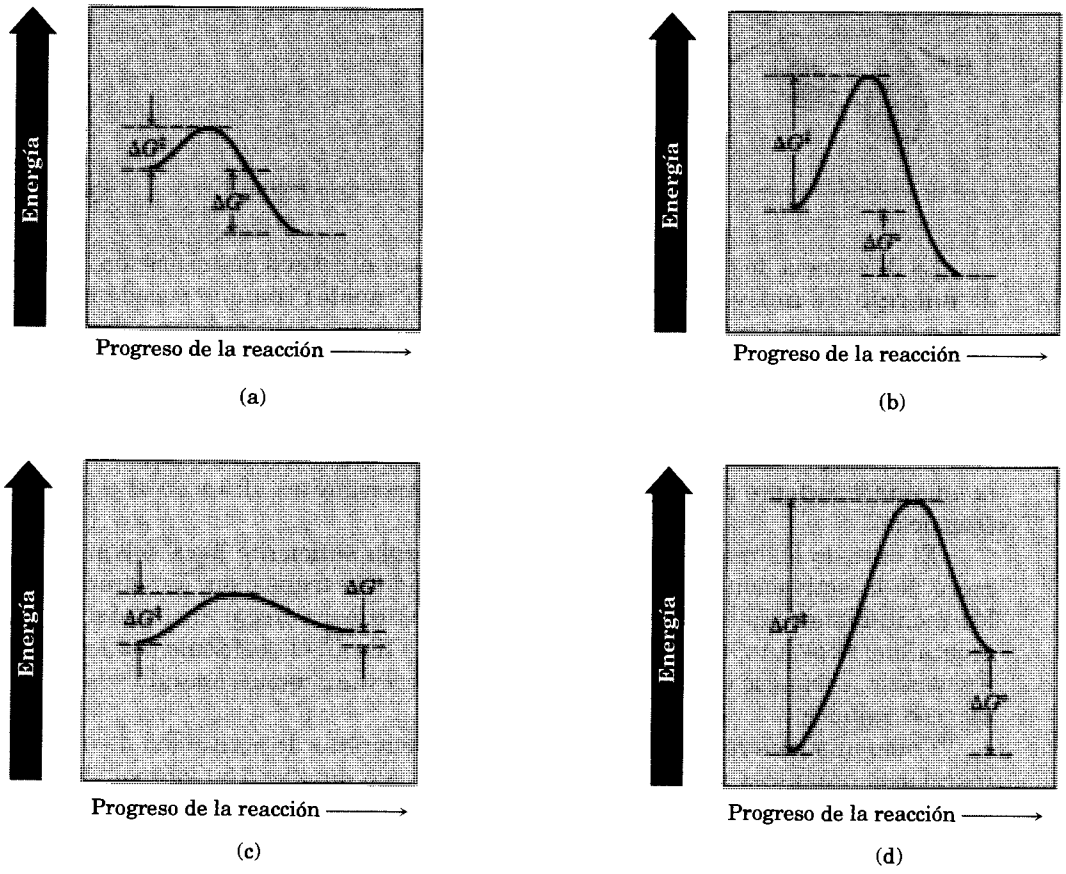
Una vez alcanzado el estado de transición, la reacción puede continuar y formar el carbocatión producto, o regresar a los reactivos. Cuando ocurre esto último, la estructura del estado de transición se divide y se libera una cantidad de

energía que corresponde a $-\Delta G^{\ddagger}$. Cuando la reacción continúa y se genera el carbocatión, se forma por completo el nuevo enlace C–H y se libera una cantidad de energía que corresponde a la diferencia entre el estado de transición y el carbocatión producto. El cambio neto de energía en la etapa, $\Delta G°$, se representa en el diagrama de energía como la diferencia de niveles entre reactivos y productos. Puesto que el carbocatión tiene mayor energía que el alqueno inicial, la etapa es endergónica, el valor de $\Delta G°$ es positivo y se absorbe energía.

No todos los diagramas de energía de reacción son como el de la reacción del etileno con el HBr. Cada reacción tiene un perfil de energías propio. Algunas son rápidas ($\Delta G^{\ddagger}$ pequeña) y otras son lentas ($\Delta G^{\ddagger}$ grande); algunas tienen $\Delta G°$ negativa y otras, positiva. La figura 5.7 ilustra algunos posibles perfiles de energía.

FIGURA 5.7 ▼

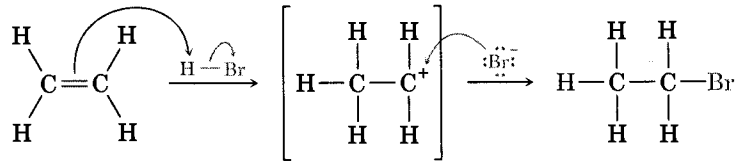
Algunos perfiles hipotéticos de energía de reacción: (a) una reacción rápida exergónica ($\Delta G^{\ddagger}$ pequeña, $\Delta G°$ negativa); (b) reacción exergónica lenta ($\Delta G^{\ddagger}$ grande, $\Delta G°$ negativa); (c) reacción endergónica rápida ($\Delta G^{\ddagger}$ pequeña, $\Delta G°$ positiva); (d) reacción endergónica lenta ($\Delta G^{\ddagger}$ grande, $\Delta G°$ positiva).



Problema 5.13 ¿Cuál reacción se lleva a cabo más rápido, aquella con $\Delta G^{\ddagger} = +45$ kJ/mol o aquella con $\Delta G^{\ddagger} = +70$ kJ/mol? ¿Cuál de las dos tiene la K_{eq} más alta?

5.10 Descripción de una reacción: Intermediarios

¿Cómo podemos describir al carbocatión que se forma en la primera etapa de la reacción entre etileno y HBr? Ese carbocatión es claramente distinto de los reactivos, pero no es un estado de transición ni un producto final.



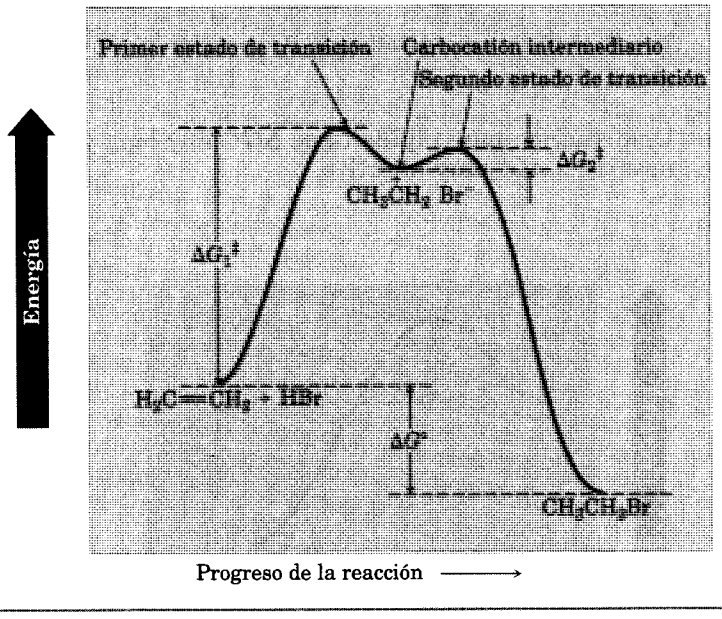
Intermediario de la reacción

El carbocatión —que existe en forma momentánea durante el curso de una reacción en varias etapas— se conoce como intermediario de reacción. Tan pronto se forma en el primer paso, por la reacción del etileno con el H^+, sigue reaccionando con el Br^- en una segunda etapa, para formar el producto final, que es el bromoetano. Este segundo paso posee energía de activación, $\Delta G^{\ddagger}$, estado de transición y cambio de energía, $\Delta G°$ propios. Podemos imaginar que el segundo estado de transición es un complejo activado entre el carbocatión intermediario, electrofílico, y el anión bromuro, nucleofílico, en que el Br^- dona un par de electrones al átomo de carbono con carga positiva y apenas comienza a formarse el nuevo enlace C–Br.

En la figura 5.8 se ve un diagrama completo de energía de la reacción general del etileno con HBr. En esencia, se traza un diagrama para cada paso y a con-

FIGURA 5.8 ▼

Diagrama de energía de la reacción del etileno con HBr. Intervienen dos etapas, cada una con un estado de transición propio. El mínimo de energía entre los dos pasos representa al carbocatión, que es el intermediario de reacción.

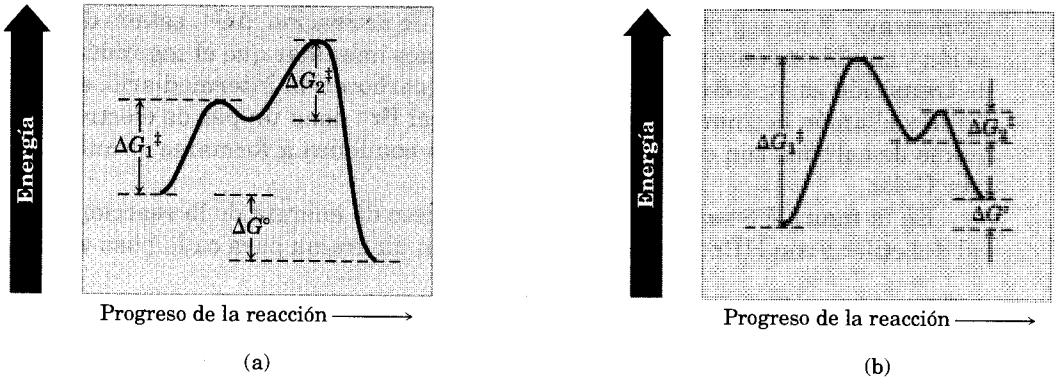


tinuación se unen en la mitad, para que el carbocatión *producto* del paso 1 sirva como *reactivo* para la segunda etapa. Como se indica en esa figura, el intermediario de la reacción está en un mínimo de energía entre los pasos 1 y 2. Dado que el nivel de energía de este intermediario es mayor que el de los reactivos (etileno + HBr) o el de los productos (bromoetano), no es posible aislar el intermediario. Sin embargo, es más estable que cualquiera de los dos estados de transición vecinos.

Siempre se debe considerar por separado cada paso de un proceso en varias etapas. Cada una tiene sus respectivas $\Delta G^{\ddagger}$ y $\Delta G°$. La $\Delta G°$ *general* de la reacción es, sin embargo, la diferencia de energía entre los reactivos iniciales (extrema izquierda) y los productos finales (extrema derecha). La figura 5.9 ilustra algunos casos distintos posibles.

FIGURA 5.9 ▼

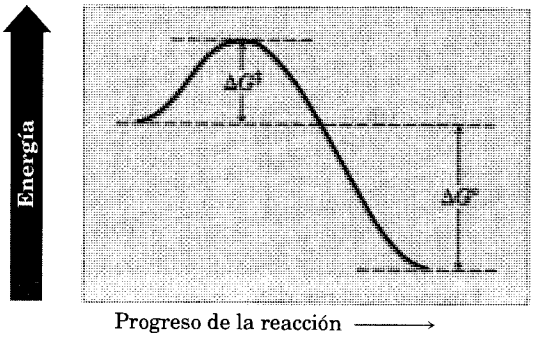
Diagramas hipotéticos de energía de reacción para dos reacciones en dos etapas. La $\Delta G°$ de cualquier reacción, sin importar su complejidad, es igual a la diferencia de energías de los reactivos iniciales y los productos finales. Observe que la reacción (a) es exergónica, mientras que la (b) es endergónica.



Problema de práctica 5.3 Trace un diagrama de energía de reacción para una reacción rápida en un paso y altamente exergónica.

Estrategia Una reacción muy rápida tiene $\Delta G^{\ddagger}$ muy baja y una reacción altamente exergónica tiene $\Delta G°$ muy negativa.

Solución



Problema 5.14 Trace un diagrama de energía para una reacción en dos etapas, con la primera etapa endergónica y la segunda exergónica. Identifique las partes del diagrama que corresponden al reactivo, al producto y al intermediario.

Problema 5.15 Dibuje un diagrama de energía de reacción que muestre los pasos de propagación en la reacción por radicales entre el cloro y el metano. La $\Delta G°$ general de esta reacción, ¿es positiva o negativa? Identifique las partes del diagrama que correspondan a $\Delta G°$ y $\Delta G^{\ddagger}$.

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{\text{Luz}} CH_3Cl + HCl$$

QUÍMICA EN ACCIÓN

Explosivos

La mayor parte de las reacciones químicas se efectúan en una o más etapas discretas, cada cual con una velocidad, una constante de equilibrio y un mecanismo bien definidos. Por lo general, es posible identificar las etapas y medir las constantes de equilibrio; también se pueden estudiar los mecanismos hasta comprender bien la reacción. Sin embargo, las *explosiones* son distintas. Sus velocidades son tan rápidas y sus mecanismos tan complejos, que los detalles de cómo ocurren desafían la interpretación completa.

Las explosiones químicas se caracterizan por la descomposición de moléculas en fragmentos, que de inmediato se recombinan para formar los productos finales, que por lo general son gases estables como N_2, H_2O y CO_2. El resultado es una liberación casi instantánea de grandes cantidades de gases calientes, que forman una onda de choque devastadora al expanderse. Esta onda puede viajar a velocidades hasta de 9000 m/s, unas 20 000 mi/h, y generar presiones hasta de 700 000 atm, lo que causa una gran devastación de los alrededores.

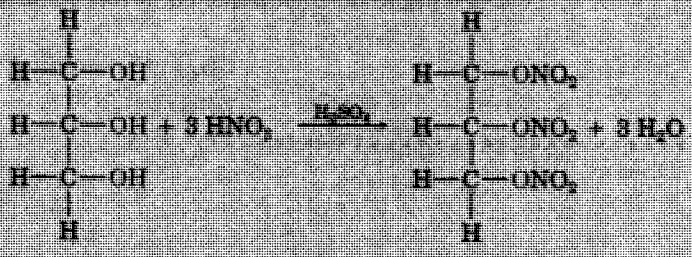
Los explosivos se clasifican en *primarios* o *secundarios*, dependiendo de su sensibilidad al choque o percusión. Los explosivos primarios, como la azida de plomo, $Pb(N_3)_2$, son los más sensibles. Se usan en detonadores, espoletas y fulminantes militares para iniciar la detonación de un explosivo secundario, menos sensible. Los explosivos secundarios, o *altos explosivos*, son menos sensibles al calor y a la percusión que los primarios, por lo que su fabricación y transporte son más seguros. La mayor parte de los explosivos secundarios se queman simplemente y no explotan cuando se les enciende en el aire; la mayor parte sólo puede detonar debido a la explosión cercana de un iniciador primario.



Las explosiones químicas pueden producir presiones hasta de 700 000 atm y devastar el área que las rodea.

(continúa) ▶

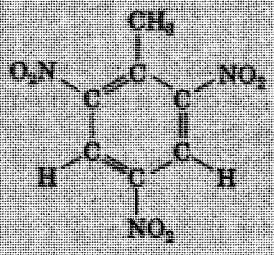
El primer alto explosivo de importancia comercial fue la nitroglicerina, preparada en 1847 por reacción de la glicerina con el ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico:



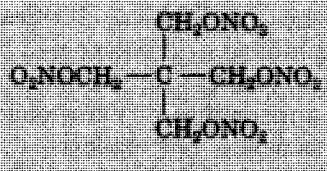
Glicerina Nitroglicerina

Como es de esperar, la reacción es demasiado peligrosa para tratar de hacerla, y no fue sino hasta 1865 que Alfred Nobel, químico sueco, halló un método confiable para producir nitroglicerina e incorporarla al producto explosivo llamado *dinamita*. (La fortuna que acumuló Nobel se usó después para financiar los premios Nobel.) La dinamita industrial moderna, que se usa para explotar canteras y abrir carreteras, es una mezcla de nitrato de amonio y nitroglicerina, absorbida en tierra de diatomeas.

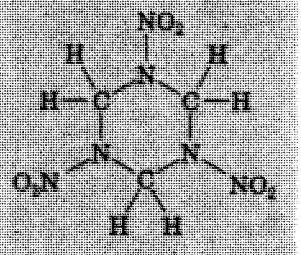
Los explosivos militares que forman los rellenos de bombas deben tener poca sensibilidad al impacto cuando explotan y poseer buena estabilidad para poder almacenarlos durante grandes periodos. Los más utilizados como altos explosivos militares son TNT (trinitrotolueno), PETN (tetranitrato de pentaeritritol) y RDX (explosivo del departamento de investigación). También, el PETN y el RDX se mezclan con ceras o polímeros sintéticos para fabricar los *explositos plásticos*.



Trinitrotolueno (TNT)



Tetranitrato de pentaeritritol (PETN)



RDX

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

calor de reacción, 169
cambio de energía libre de Gibbs (ΔG), 168
cambio de entalpía (Δ*H*), 169
cambio de entropía (Δ*S*), 169
carbocatión, 163
diagrama de energía de reacción, 174
electrófilo, 160
endergónico, 168
endotérmico, 169
energía de activación (Δ*G*‡), 175
energía de disociación de enlace (*D*), 171
equilibrio, 171
estado de transición, 175
exergónico, 168
exotérmico, 169
heterogénico, 154
heterolítico, 154
homogénico, 154
homolítico, 154
intermediario de reacción, 177
mecanismo de reacción, 153
nucleófilo, 159
polarizabilidad, 159
radical, 154
reacción de adición, 152
reacción de eliminación, 152
reacción de sustitución, 152
reacción de transposición o rearreglo, 153
reacción en cadena, 156
reacción polar, 154
reacción por radicales, 154
velocidad de reacción, 171

Hay cuatro clases comunes de reacciones: las **reacciones de adición,** que se efectúan cuando se unen dos reactivos para formar un solo producto; las **reacciones de eliminación,** que se presentan cuando un reactivo se descompone y da lugar a dos productos; las **reacciones de sustitución,** las cuales se llevan a cabo cuando dos reactivos intercambian sus partes para generar productos nuevos, y las **reacciones de transposición,** o rearreglo, que suceden cuando un reactivo sufre una reorganización de enlaces y átomos para formar un producto isómero.

Adición	$A + B \longrightarrow C$
Eliminación	$A \longrightarrow B + C$
Sustitución	$A\text{–}B + C\text{–}D \longrightarrow A\text{–}C + B\text{–}D$
Transposición o rearreglo	$A \longrightarrow B$

Una descripción detallada de cómo se efectúa una reacción es su **mecanismo**. Hay dos clases generales de mecanismos con los que se efectúan las reacciones: por **radicales** y **polares**. Las reacciones polares, que son las más frecuentes, suceden debido a una interacción de atracción entre un sitio nucleofílico (rico en electrones) de una molécula y un sitio **electrofílico** (deficiente en electrones) en otra. Se establece un enlace en una reacción polar cuando el nucleófilo dona o cede un par de electrones al electrófilo. Este movimiento de electrones se indica con una flecha curva, que muestra la dirección del movimiento de electrones, del nucleófilo al electrófilo. En las reacciones por radicales intervienen especies con cantidad impar de electrones. Se forma un enlace cuando cada reactivo dona un electrón.

Polar $B:^- + A^+ \longrightarrow A:B$

Nucleófilo **Electrófilo**

Radical $B\cdot + \cdot A \longrightarrow A:B$

Los cambios de energía presentes durante las reacciones se pueden describir considerando a la vez las velocidades (la rapidez con que suceden las reacciones) y los equilibrios (cuánto de la reacción se efectúa). La posición de un equilibrio químico se determina por el valor del cambio de **energía libre** (ΔG) de la reacción, donde $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. El término de **entalpía,** ΔH, corresponde al cambio neto de energía de los enlaces químicos rotos y formados durante la reacción; el término de **entropía** (ΔS) denota el cambio del grado de desorden durante la reacción. Las reacciones que tienen valores negativos de ΔG liberan energía, se llaman **exergónicas** y tienen equilibrios favorables. Las reacciones con valores positivos de ΔG absorben energía, se denominan **endergónicas** y poseen equilibrios desfavorables.

Es posible describir una reacción en forma gráfica con un **diagrama de energía de reacción,** que sigue el curso de la reacción desde los reactivos hasta los productos, pasando por el estado de transición. El **estado de transición** es un complejo activado que se presenta en el punto de energía máxima de una reacción. La cantidad necesaria de energía para que los reactivos lleguen a este

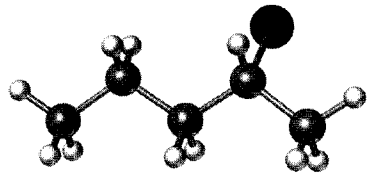
punto máximo se llama **energía de activación,** $\Delta G^{\ddagger}$. Cuanto mayor sea la energía de activación, la reacción será más lenta.

Muchas reacciones presentan más de una etapa y suponen la formación de **intermediarios.** Un intermediario es una especie que está en un mínimo de energía entre las etapas de la curva de reacción y su vida es breve durante el curso de dicha reacción.

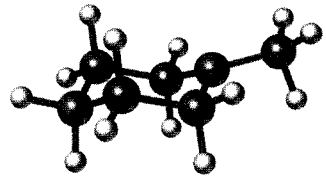
Visualización de la química

(Los problemas 5.1 a 5.15 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

5.16 El halogenuro de alquilo siguiente se puede preparar agregando HBr a dos alquenos distintos. Trace las estructuras de ambos (gris = C, negro = Br, blanco = H).



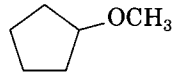
5.17 La estructura que se muestra a continuación es el carbocatión intermediario que se forma en la reacción de adición de HCl a un alqueno. Dibuje la estructura del alqueno (gris = C, blanco = H).

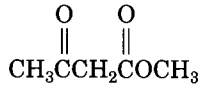


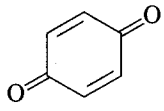
Problemas adicionales

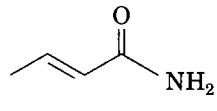
5.18 Identifique los grupos funcionales en estas moléculas:

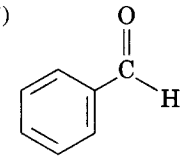
(a) $CH_3CH_2C{\equiv}N$

(b) 

(c) 

(d) 

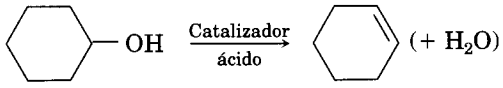
(e) 

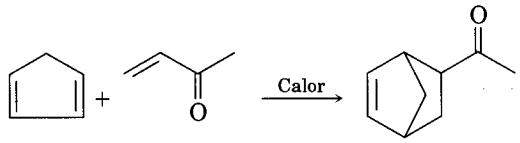
(f) 

5.19 Indique la polaridad de los grupos funcionales que identificó en el problema 5.18.

5.20 Identifique las reacciones siguientes como adiciones, eliminaciones, sustituciones o transposiciones:

(a) $CH_3CH_2Br + NaCN \longrightarrow CH_3CH_2CN\ (+\ NaBr)$

(b) 

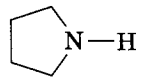
(c) 

(d) 

5.21 Dé un ejemplo de lo siguiente:

(a) Un nucleófilo
(b) Un electrófilo
(c) Una reacción polar
(d) Una reacción de sustitución
(e) Una ruptura heterolítica de enlace
(f) Una ruptura homolítica de enlace

5.22 ¿Cuáles de los siguientes son probablemente nucleófilos y cuáles electrófilos?

(a) Cl^- (b) BF_3 (c) 

5.23 ¿Cuál es la diferencia entre un estado de transición y un intermediario?

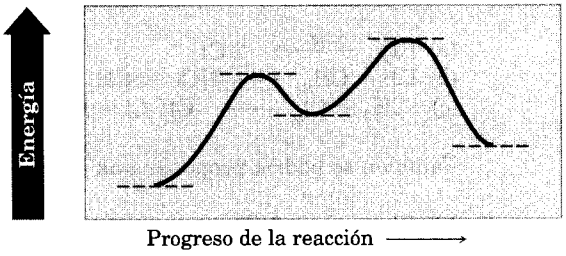
5.24 Trace un diagrama de energía de una reacción endergónica en un paso. Identifique las partes del diagrama que corresponden a los reactivos, los productos, el estado de transición, $\Delta G°$ y $\Delta G^‡$. ¿$\Delta G°$ es positiva o negativa?

5.25 Trace un diagrama de energía de una reacción exergónica de dos pasos. Identifique la $\Delta G°$ general, los estados de transición y el intermediario. ¿$\Delta G°$ es positiva o negativa?

5.26 Trace un diagrama de energía de una reacción exergónica de dos pasos, cuyo segundo paso sea más rápido que el primero.

5.27 Dibuje un diagrama de energía para una reacción con $K_{eq} = 1$. ¿Cuál es el valor de $\Delta G°$ en esta reacción?

5.28 Veáse el diagrama de energía de reacción de abajo y conteste lo siguiente:



(a) ¿La $\Delta G°$ de la reacción es positiva o negativa? Márquela en el diagrama.
(b) ¿Cuántas etapas intervienen en la reacción?
(c) ¿Cuál es más rápida?
(d) ¿Cuántos estados de transición hay? Márquelos en el diagrama.

5.29 Con los datos de la tabla 5.3, calcule $\Delta H°$ para estas reacciones:
(a) $CH_3OH + HBr \longrightarrow CH_3Br + H_2O$
(b) $CH_3CH_2OH + CH_3Cl \longrightarrow CH_3CH_2OCH_3 + HCl$

5.30 Con los datos de la tabla 5.3, calcule $\Delta H°$ para la reacción del etano con cloro, bromo y yodo:
(a) $CH_3CH_3 + Cl_2 \longrightarrow CH_3CH_2Cl + HCl$
(b) $CH_3CH_3 + Br_2 \longrightarrow CH_3CH_2Br + HBr$
(c) $CH_3CH_3 + I_2 \longrightarrow CH_3CH_2I + HI$
¿Qué puede concluir acerca de las energías relativas de cloración, bromación y yodación?

5.31 Un curso alternativo de la reacción del bromo con el etano podría ser la formación del bromometano:

$$H_3C{-}CH_3 + Br_2 \longrightarrow 2\ CH_3Br$$

Calcule $\Delta H°$ para esta reacción y compárela con el valor que calculó en el problema 5.30 para la formación de bromoetano.

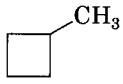
5.32 Cuando se irradia una mezcla de cloro y metano, comienza de inmediato una reacción. Cuando se detiene la irradiación, la reacción se desacelera en forma gradual, sin detenerse de inmediato. Explique por qué.

5.33 La cloración de alcanos por radicales no suele ser útil, porque con frecuencia se forman mezclas de productos cuando hay más de un tipo de enlace C–H presente en el sustrato. Calcule valores aproximados de $\Delta H°$ para las reacciones posibles de monocloración del 2-metilbutano. Use las energías de disociación de enlace medidas para el CH_3CH_2–H, H–$CH(CH_3)_2$ y H–$C(CH_3)_3$ como representativas de los enlaces C–H primarios, secundarios y terciarios.

5.34 Escriba el nombre de cada uno de los productos que se forman en el problema 5.33.

5.35 A pesar de las limitaciones de la cloración de alcanos con radicales, la reacción es útil para sintetizar ciertos compuestos halogenados. ¿Para cuál(es) de los compuestos siguientes la cloración por radicales forma un solo producto monoclorado?

(a) C_2H_6 (b) $CH_3CH_2CH_3$ (c) 

(d) $(CH_3)_3CCH_2CH_3$ (e)  (f) $CH_3C{\equiv}CCH_3$

5.36 Dijimos que la cloración del metano sigue estas etapas:

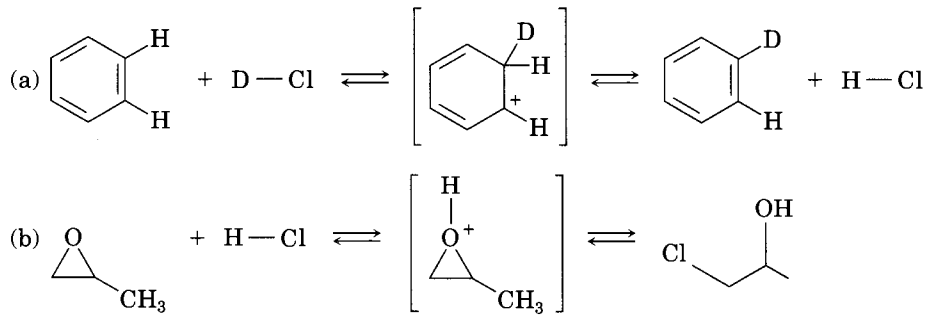
(a) $Cl_2 \xrightarrow{\text{Luz}} 2\ Cl\cdot$
(b) $Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow HCl + \cdot CH_3$
(c) $\cdot CH_3 + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$

También se podría proponer una serie distinta de etapas:

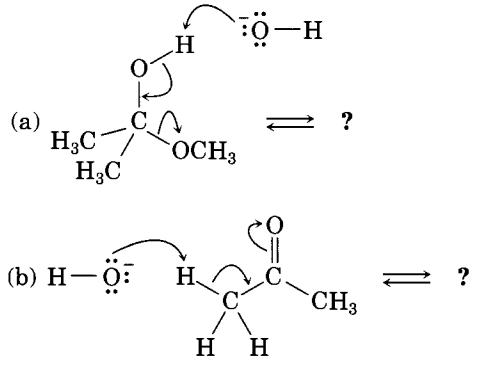
(d) $Cl_2 \longrightarrow 2\ Cl\cdot$
(e) $Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow CH_3Cl + H\cdot$
(f) $H\cdot + Cl_2 \longrightarrow HCl + Cl\cdot$

Calcule $\Delta H°$ para cada paso en ambas rutas. ¿Qué información obtiene acerca de los méritos relativos de cada una?

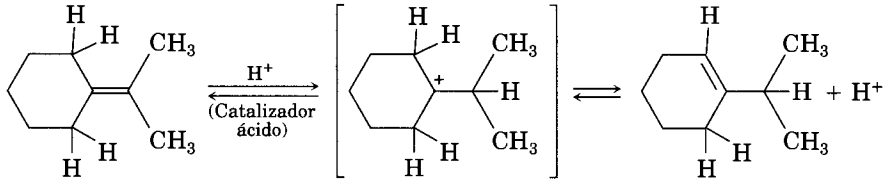
5.37 Trace flechas curvas en las reacciones siguientes que indiquen el movimiento de los electrones en cada una:



5.38 Siga el flujo de los electrones indicado por las flechas curvas en cada una de las reacciones siguientes y pronostique los productos que resultarán:



5.39 Cuando se trata el isopropilidenciclohexano con un ácido fuerte a temperatura ambiente, sucede una isomerización con el mecanismo —presentado a continuación— que da lugar al 1-isopropilciclohexeno:



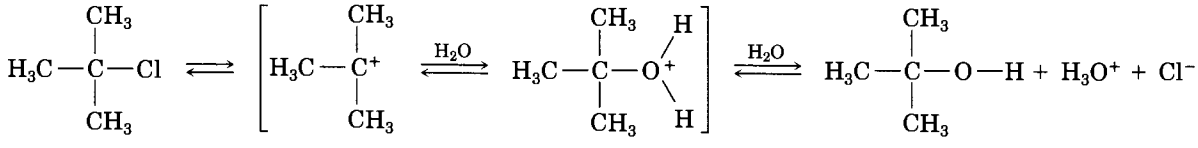
Isopropilidenciclohexano **1-Isopropilciclohexeno**

En equilibrio, la mezcla de productos contiene 30% de isopropilidenciclohexano y 70% de 1-isopropilciclohexeno.

(a) Calcule la K_{eq} de esta reacción.
(b) Como la reacción es lenta a temperatura ambiente, ¿cuál es su $\Delta G^{\ddagger}$ aproximada?
(c) Trace un diagrama cuantitativo de la energía de esta reacción.

5.40 Añada flechas curvas en el mecanismo del problema 5.39 para indicar el movimiento de electrones en cada etapa.

5.41 El 2-cloro-2-metilpropano reacciona con el agua en tres pasos y produce 2-metil-2-propanol. El primer paso es más lento que el segundo, y éste, a su vez, mucho más lento que el tercero. La reacción es lenta a temperatura ambiente y la constante de equilibrio es cercana a 1.



2-Cloro-2-metilpropano **2-Metil-2-propanol**

(a) Escriba valores aproximados de $\Delta G^{\ddagger}$ y $\Delta G°$ que sean consistentes con la información anterior.
(b) Trace un diagrama de energía de reacción. Identifique todos los puntos de interés y asegúrese que los niveles relativos de energía en el diagrama concuerden con la información del enunciado.

5.42 Trace flechas curvas en el mecanismo del problema 5.41 para indicar el movimiento de electrones en cada etapa.

5.43 La reacción del ion hidróxido con el clorometano, cuyo producto es metanol y ion cloruro, es ejemplo de una clase general de reacciones, llamadas *reacción de sustitución nucleofílica:*

$$HO^- + CH_3Cl \rightleftharpoons CH_3OH + Cl^-$$

El valor de $\Delta H°$ para la reacción es -75 kJ/mol, y el de $\Delta S°$ es $+54$ J/CK · mol).. ¿Cuál es el valor, en kJ/mol, de $\Delta G°$ a 298 K? Esa reacción, ¿es exotérmica o endotérmica, exergónica o endergónica?

5.44 Use el valor que calculó en el problema 5.43 para determinar la constante de equilibrio, K_{eq}, de la reacción del ion hidróxido con el clorometano.

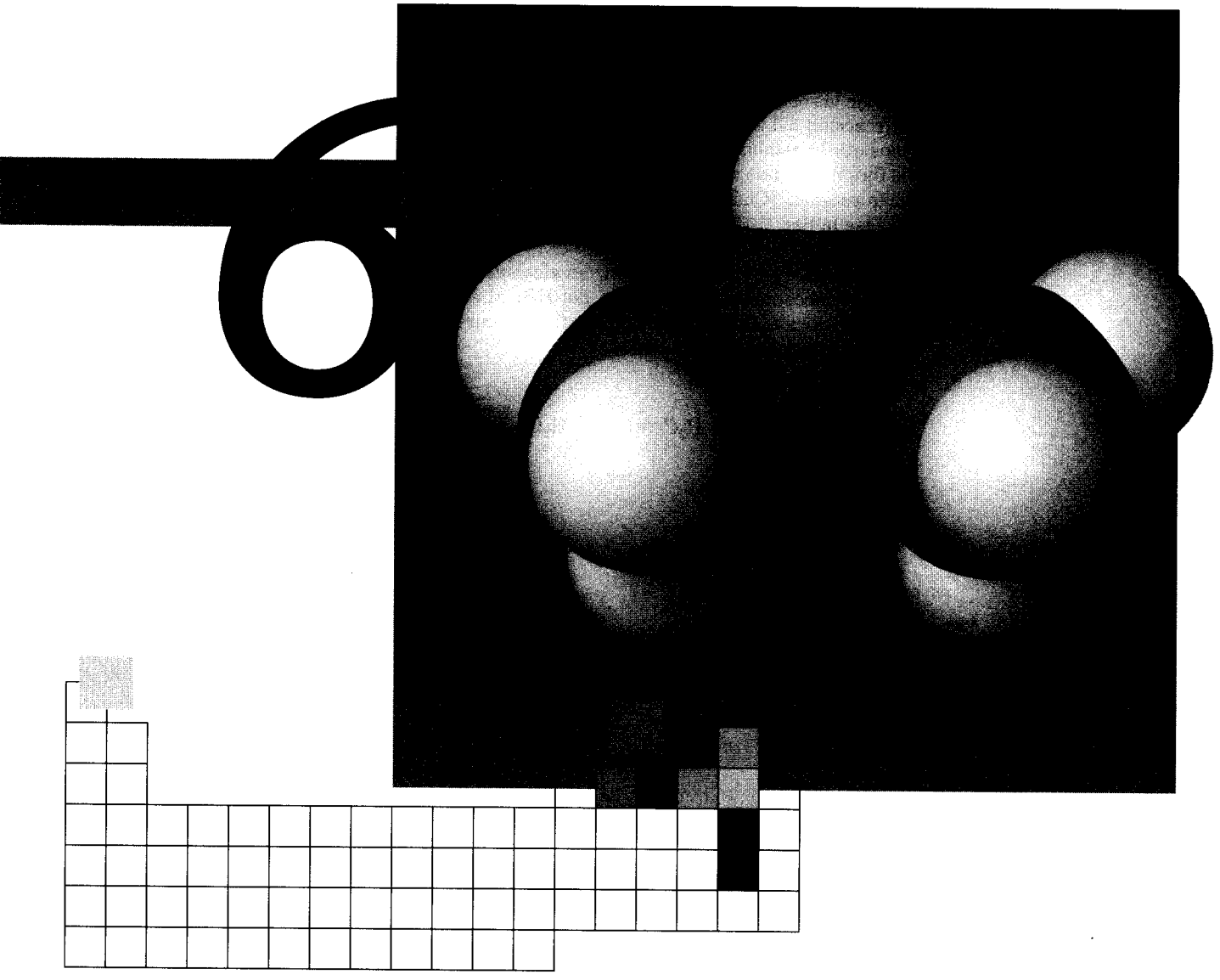
Perspectiva

5.45 En principio, la reacción del 2-metilpropeno con el HBr podría producir una mezcla de dos bromoalcanos, productos de adición. Escriba el nombre de éstos y trace sus estructuras. (Véase la Sec. 6.9.)

5.46 Dibuje las estructuras de los dos carbocationes intermedios que podrían formarse durante la reacción del 2-metilpropeno con el HBr (problema 5.45). En el capítulo siguiente veremos que la estabilidad de los carbocationes depende de la cantidad de sustituyentes alquilo fijos al carbono con carga positiva: cuanto más sustituyentes alquilo haya, el catión será más estable. ¿Cuál de los dos carbocationes intermediarios que dibujó es más estable? (Véase la Sec. 6.10.)

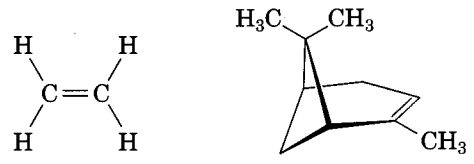
5.47 Los alquenos se pueden convertir en alcoholes al añadir agua catalizada con un ácido. Repase el mecanismo de la adición del HBr al etileno (Fig. 5.4) y proponga un mecanismo para la adición análoga de H_2O, con flechas curvas que indiquen el movimiento de electrones en cada paso. (Véase la Sec. 7.4.)

$$H_2C{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H^+ \text{ catalizador}} CH_3CH_2OH$$



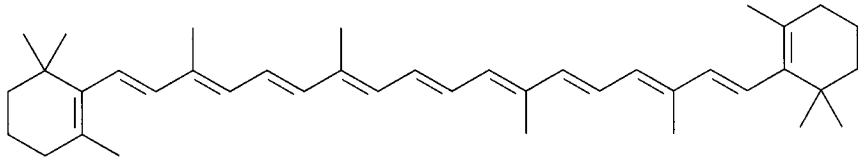
Alquenos: estructura y reactividad

Los **alquenos** son hidrocarburos que tienen un doble enlace carbono–carbono. La palabra *olefina* se usa con frecuencia como sinónimo, pero el término preferido es alqueno. Los alquenos abundan en la naturaleza. Por ejemplo, el etileno es una hormona vegetal que induce la maduración de las frutas, y el α-pineno es el componente principal del aguarrás. Sería imposible la vida sin alquenos como el β-caroteno, compuesto que contiene 11 dobles enlaces. Es un pigmento anaranjado que produce el color de las zanahorias y una valiosa fuente dietética de vitamina A; también se cree que proporciona cierta protección contra algunos tipos de cáncer.



Etileno

α-Pineno



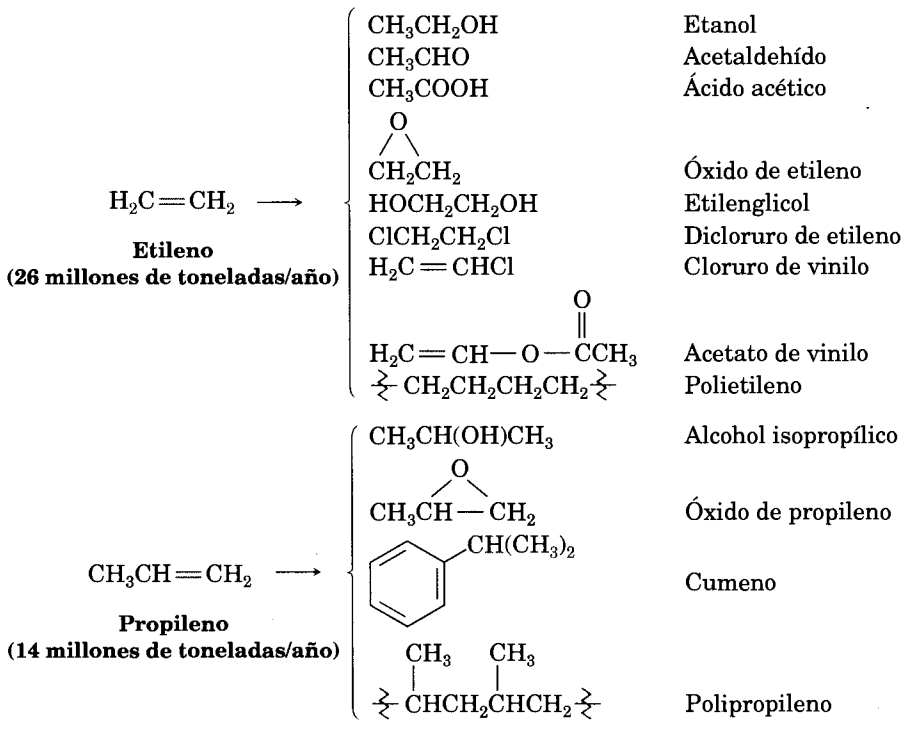
β-Caroteno
(pigmento anaranjado y precursor de la vitamina A)

6.1 Preparación industrial y usos de los alquenos

El etileno y el propileno son los alquenos más simples y las dos sustancias orgánicas más importantes que se producen en escala industrial. Cada año, en Estados Unidos se producen unos 26 millones de toneladas de etileno y 14 millones de toneladas de propileno, que se usan en la síntesis del polietileno, polipropileno, etilenglicol, ácido acético, acetaldehído y una multitud de otras sustancias (Fig. 6.1).

FIGURA 6.1 ▼

Compuestos industriales derivados del etileno y del propileno.



El etileno, el propileno y el buteno se sintetizan en cantidades industriales por medio de la desintegración térmica del gas natural (alcanos con C_1 a C_4), y de la gasolina de destilación primaria (alcanos con C_4 a C_8):

$$CH_3(CH_2)_nCH_3 \xrightarrow[\text{Vapor}]{850\text{–}900\ ^\circ C} H_2 + CH_4 + H_2C{=}CH_2 + CH_3CH{=}CH_2 + CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

n = 0–6

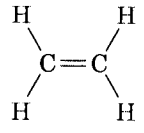
La desintegración térmica se comenzó a usar en 1912; se lleva a cabo en ausencia de catalizadores y a temperaturas hasta de 900 °C. Los procesos exactos son complejos, aunque en ellos intervienen reacciones por radicales. Las condiciones de reacción de alta temperatura causan la ruptura homolítica espontánea de los enlaces C–C y C–H, y como consecuencia se forman fragmentos menores. Por ejemplo, podemos imaginar que una molécula de butano se parte en dos radicales etilo y que cada uno pierde un átomo de hidrógeno, lo que genera dos moléculas, una de etileno y una de H_2:

$$CH_3CH_2{-}CH_2CH_3 \xrightarrow{900\ ^\circ C} 2\,CH_2{-}\overset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}H\cdot \longrightarrow 2\,H_2C{=}CH_2 + H_2$$

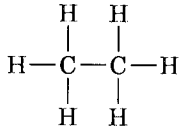
La desintegración térmica es un ejemplo de reacción cuya energía está dominada por la entropía ($\Delta S°$) y no por la entalpía ($\Delta H°$) en la ecuación de la energía libre $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$. Aunque la energía D de disociación de un enlace sencillo carbono–carbono es relativamente alta (de unos 375 kJ/mol), el gran cambio positivo de entropía que resulta de la fragmentación de una molécula grande en varias partes pequeñas, junto con la temperatura tan alta, hace que el término $T\Delta S°$ sea mayor que el término $\Delta H°$ y que así se favorezca la reacción de desintegración.

6.2 Cálculo del grado de insaturación de una molécula

Debido a su doble enlace, un alqueno tiene menos hidrógenos que un alcano con la misma cantidad de carbonos —C_nH_{2n} para el alqueno *versus*, C_nH_{2n+2} para el alcano— por esto, el alqueno se llama **no saturado**. Por ejemplo, el etileno tiene la fórmula C_2H_4, mientras que la fórmula del etano es C_2H_6.



Etileno: C_2H_4
(menos hidrógenos: *no saturado*)

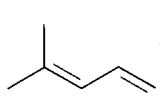


Etano: C_2H_6
(más hidrógenos:—*saturados*)

En general, cada anillo o doble enlace en una molécula corresponde a una pérdida de dos hidrógenos respecto a la fórmula de su alcano, C_nH_{2n+2}. Si se co-

noce esta relación, es posible avanzar hacia atrás, desde una fórmula molecular, para calcular el **grado de insaturación** de ella, que es la cantidad de anillos, enlaces múltiples o ambos que contiene.

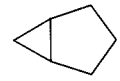
Supongamos que se desea definir la estructura de un hidrocarburo desconocido. El peso molecular tiene un valor de 82, que corresponde a una fórmula molecular de C_6H_{10}. Como el alcano saturado con C_6, el hexano, tiene la fórmula C_6H_{14}, el compuesto desconocido posee dos pares menos de hidrógenos ($H_{14} - H_{10} = H_4 = 2\ H_2$) y su grado de insaturación es dos. Por tanto, la sustancia contiene dos dobles enlaces, un anillo y un doble enlace, dos anillos o un triple enlace. Todavía falta mucho para establecer su estructura, pero el cálculo simple nos dijo también mucho acerca de la molécula.



4-Metil-1,3-pentadieno (dos dobles enlaces)



Ciclohexeno (un anillo y un doble enlace)



Biciclo[3.1.0]hexano (dos anillos)



4-Metil-2-pentino (un triple enlace)

C_6H_{10}

Se pueden efectuar cálculos parecidos para compuestos que contengan otros elementos además del carbono y el hidrógeno.

1. **Compuestos organohalogenados, que contienen C, H y X, donde X = F, Cl, Br o I.** En vista de que un halógeno sustituyente simplemente reemplaza al hidrógeno en una molécula orgánica, podemos *sumar* la cantidad de halógenos e hidrógenos a fin de llegar a una fórmula de hidrocarburo equivalente, para la cual se pueda establecer el grado de insaturación. Por ejemplo, la fórmula $C_4H_6Br_2$, de un halogenuro de alquilo, equivale a la fórmula C_4H_8 de un hidrocarburo, por lo que su grado de insaturación es uno:

Reemplazar 2 Br por 2 H

$$BrCH_2CH{=}CHCH_2Br = HCH_2CH{=}CHCH_2H$$

$$\underbrace{C_4H_6Br_2}_{\text{Sumar}} = \text{“}C_4H_8\text{”}$$

Una insaturación: un doble enlace

2. **Compuestos organooxigenados, que contienen C, H y O.** Puesto que el oxígeno forma dos enlaces, no afecta la fórmula de un hidrocarburo equivalente y se puede ignorar al calcular el grado de insaturación. Usted se puede convencer viendo lo que sucede cuando se intercala un átomo de oxígeno en un enlace de alcano: el C–C se transforma en C–O–C, o el C–H en C–O–H. No cambia la cantidad de átomos de hidrógeno. Por ejemplo, la fórmula C_5H_8O equivale a la fórmula de hidrocarburo C_5H_8, por lo que su grado de insaturación es dos:

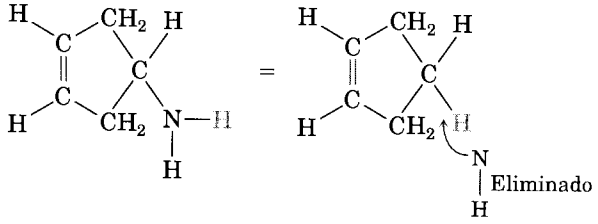
Se quita el O de aquí

$$H_2C{=}CHCH{=}CHCH_2OH = H_2C{=}CHCH{=}CHCH_2{-}H$$

$$C_5H_8O = \text{“}C_5H_8\text{”}$$

Dos insaturaciones: dos dobles enlaces

3. **Compuestos organonitrogenados, que contienen C, H y N.** Dado que el nitrógeno forma tres enlaces, un compuesto organonitrogenado tiene un hidrógeno más que el hidrocarburo correspondiente, por lo que la cantidad de nitrógenos *se resta* de la de hidrógenos para llegar a la fórmula del hidrocarburo equivalente. De nuevo, usted puede convencerse de lo anterior viendo lo que sucede cuando se intercala un átomo de nitrógeno en un enlace de alcano: el C–C se transforma en C–NH–C, o el C–H en C–NH_2. Se requiere un átomo adicional de hidrógeno, razón por la cual hay que restar ese hidrógeno extra para llegar a la fórmula del hidrocarburo equivalente. Por ejemplo, la fórmula C_5H_9N equivale a C_5H_8, por lo que su grado de insaturación es dos:



C_5H_9N = "C_5H_8" Dos insaturaciones: un anillo y un doble enlace

Ideas clave ▶ Para resumir:

- **Se suma** la cantidad de halógenos a la cantidad de hidrógenos.
- **Se ignora** la cantidad de oxígenos.
- **Se resta** la cantidad de nitrógenos de la cantidad de hidrógenos.

Problema 6.1 Calcule el grado de insaturación de estos hidrocarburos:
(a) C_8H_{14} (b) C_5H_6 (c) $C_{12}H_{20}$
(d) $C_{20}H_{32}$ (e) $C_{40}H_{56}$ (β-caroteno)

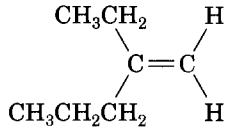
Problema 6.2 Calcule el grado de insaturación de las fórmulas siguientes y trace tantas estructuras como pueda para cada una:
(a) C_4H_8 (b) C_4H_6 (c) C_3H_4

Problema 6.3 Calcule el grado de insaturación en las fórmulas:
(a) C_6H_5N (b) $C_6H_5NO_2$ (c) $C_8H_9Cl_3$
(d) $C_9H_{16}Br_2$ (e) $C_{10}H_{12}N_2O_3$ (f) $C_{20}H_{32}ClN$

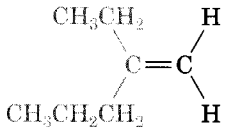
6.3 Nomenclatura de los alquenos

El nombre de los alquenos se asigna mediante una serie de reglas parecidas a las de los alcanos (Sec. 3.4), con la terminación *eno* en vez de *ano*, para identificar la familia. Son tres pasos:

PASO 1 **Cite el nombre del hidrocarburo principal.** Determine la cadena más larga de carbonos que contiene al doble enlace y dé el nombre correspondiente al compuesto usando la terminación *eno*:

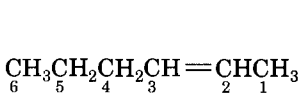


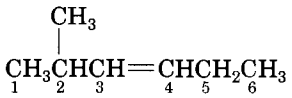
Nombre como *penteno* *Y NO*



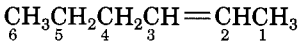
como hexeno, porque el doble enlace no está en la cadena de seis átomos de carbono

PASO 2 **Numere los átomos de carbono en la cadena.** Comience en el extremo más cercano al doble enlace, o si el doble enlace es equidistante de los dos extremos, empiece en el extremo más cercano al primer punto de ramificación. Con esta regla se asegura que los carbonos con doble enlace reciban los números menores posibles:

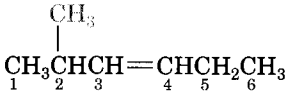




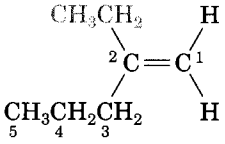
PASO 3 **Escriba el nombre completo.** Numere los sustituyentes de acuerdo con sus posiciones en la cadena y menciónelos en orden alfabético. Indique la posición del doble enlace, asignando el número del primer carbono de alqueno y poniendo ese número antes del nombre del precursor. Si hay más de un doble enlace, indique la posición de cada uno y use las terminaciones *dieno, trieno*, etc., que correspondan.



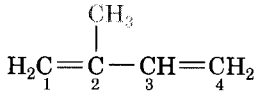
2-Hexeno



2-Metil-3-hexeno

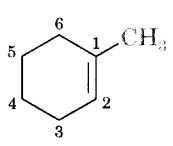


2-Etil-1-penteno

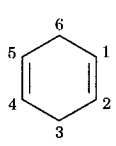


2-Metil-1,3-butadieno

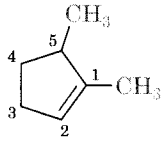
Los nombres de los cicloalquenos se asignan en forma parecida, pero como no hay extremo de cadena para comenzar, se numeran de tal forma que el doble enlace esté entre C1 y C2, y el primer sustituyente tenga el número más bajo posible. Observe que no es necesario indicar la posición del doble enlace en el nombre, porque siempre está entre el C1 y el C2.



1-Metilciclohexeno



1,4-Ciclohexadieno



1,5-Dimetilciclopenteno

Por razones históricas, los nombres de algunos alcanos están firmemente establecidos en el uso común, aunque no se apegan a las reglas. Por ejemplo, el alqueno derivado del etano se debería llamar *eteno*, pero se ha usado el nombre *etileno* durante tanto tiempo, que la IUPAC lo acepta. La tabla 6.1 muestra una lista de varios otros nombres comunes que se usan con frecuencia y que están reconocidos por la IUPAC. También note que un sustituyente $=CH_2$ se llama **grupo metileno**; un sustituyente $H_2C{=}CH-$ **grupo vinilo**, y uno $H_2C{=}CHCH_2$ **grupo alilo**:



Grupo *metileno* **Grupo *vinilo*** **Grupo *alilo***

TABLA 6.1 Nombres comunes de algunos alquenos[a]

Compuesto	Nombre sistemático	Nombre común
$H_2C{=}CH_2$	Eteno	Etileno
$CH_3CH{=}CH_2$	Propeno	Propileno
$CH_3C(CH_3){=}CH_2$	2-Metilpropeno	Isobutileno
$H_2C{=}C(CH_3)-CH{=}CH_2$	2-Metil-1,3-butadieno	Isopreno
$CH_3CH{=}CHCH{=}CH_2$	1,3-Pentadieno	Piperileno

[a]La IUPAC reconoce tanto los nombres comunes como los sistemáticos para estos compuestos.

Problema 6.4 Asigne nombres IUPAC a estos compuestos:

(a) $H_2C{=}CHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$

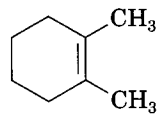
(b) $CH_3CH_2CH{=}C(CH_3)CH_2CH_3$

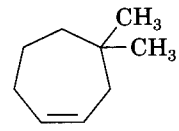
(c) $CH_3CH{=}CHCH(CH_3)CH{=}CHCH(CH_3)CH_3$

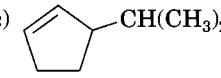
Problema 6.5 Trace estructuras que correspondan a los nombres IUPAC:

(a) 2-Metil-1,5-hexadieno
(b) 3-Etil-2,2-dimetil-3-hepteno
(c) 2,3,3-Trimetil-1,4,6-octatrieno
(d) 3,4-Diisopropil-2,5-dimetil-3-hexeno
(e) 4-*ter*-Butil-2-metilheptano

Problema 6.6 Escriba el nombre de los cicloalquenos:

(a) 

(b) 

(c) 

6.4 Estructura electrónica de los alquenos

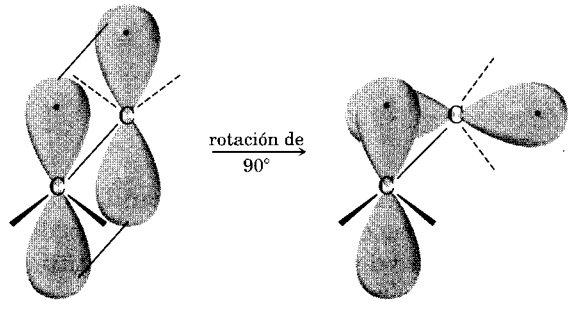
En la sección 1.9 vimos que los átomos de carbono de un doble enlace tienen hibridación sp^2 y que poseen tres orbitales equivalentes que están en un plano, formando ángulos de 120 grados. El cuarto orbital del carbono es un p no híbrido, perpendicular al plano sp^2. Cuando dos de esos átomos de carbono se acercan, forman un enlace σ por traslape de frente de orbitales sp^2 y un enlace π por traslape lateral de orbitales p.

En lenguaje de orbitales moleculares, la interacción de los orbitales p produce un orbital molecular de enlace π y uno de antienlace. El orbital molecular de enlace π no tiene nodo entre los núcleos y es el resultado de una combinación aditiva de los lóbulos de orbital p con el mismo signo algebraico. El orbital molecular de antienlace π posee un nodo entre los núcleos y se produce por la combinación sustractiva de lóbulos con distintos signos algebraicos (Fig. 1.17).

Aunque es posible la rotación libre en torno a los enlaces σ (Sec. 4.1), esto no es válido para los dobles enlaces. Para que haya rotación alrededor de un doble enlace, se debe romper temporalmente el enlace π (Fig. 6.2). Por consiguiente, la barrera a la rotación del doble enlace debe ser cuando menos tan grande como la fuerza del mismo enlace π.

FIGURA 6.2 ▼

El enlace π se debe romper para que se efectúe la rotación en torno a un doble enlace carbono–carbono.



Enlace π (los orbitales p son paralelos) **Enlace π roto después de la rotación (los orbitales p son perpendiculares)**

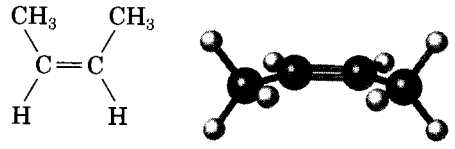
La determinación experimental de la energía requerida para romper el enlace π del etileno da como resultado un valor aproximado de 268 kJ/mol (64 kcal/mol) y aclara por qué no puede ocurrir la rotación. Recuerde que la barrera para la rotación del enlace del etano sólo es de 12 kJ/mol.

6.5 Isomería *cis-trans* de los alquenos

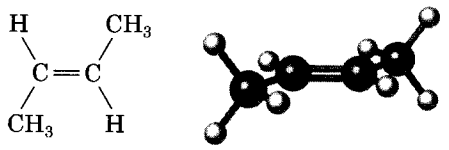
La falta de rotación en torno al doble enlace carbono–carbono ofrece mayor interés que sólo el teórico; también tiene consecuencias químicas. Imagine el caso de un alqueno disustituido, como el 2-buteno. (*Disustituido* quiere decir que se enlazan dos sustituyentes distintos al hidrógeno en los carbonos del doble enlace.) Los dos grupos metilo del 2-buteno pueden estar del mismo lado del doble enlace o en lados opuestos, caso que recuerda a los cicloalcanos disustituidos (Sec. 3.8). La figura 6.3 muestra los dos isómeros del 2-buteno.

FIGURA 6.3 ▼

Isómeros cis y trans del 2-buteno. El isómero cis tiene los dos grupos metilo del mismo lado del doble enlace; el isómero trans, en lados opuestos.



***cis*-2-Buteno**



***trans*-2-Buteno**

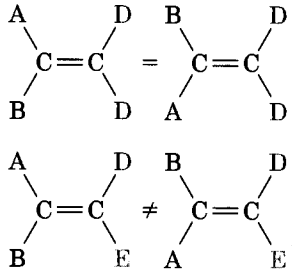
Como el doble enlace no puede girar, los dos 2-butenos no pueden interconvertirse en forma espontánea; son compuestos distintos que se pueden aislar. Al igual que en el caso de los cicloalcanos disustituidos (Sec. 3.8), estos compuestos se llaman *estereoisómeros cis-trans*. El compuesto con los sustituyentes del mismo lado del doble enlace se denomina *cis*-2-buteno, y el que los tiene en lados opuestos es el *trans*-2-buteno.

La isomería cis-trans no se limita a los alquenos *di*sustituidos. Puede presentarse en cualquier alqueno que tenga los dos carbonos del doble enlace fijos a

dos grupos distintos. Sin embargo, si uno de los carbonos del doble enlace está fijo a dos grupos idénticos, no es posible que haya isomería cis-trans (Fig. 6.4).

FIGURA 6.4 ▼

Requisito para la isomería cis–trans en los alquenos. Los compuestos que tienen uno de los carbonos del doble enlace fijos a dos grupos idénticos no pueden existir como isómeros cis–trans. Sólo cuando ambos carbonos están enlazados a dos grupos distintos son posibles dichos isómeros.



Estos dos compuestos son idénticos, no son isómeros cis–trans.

Estos dos compuestos no son idénticos, sí son isómeros cis–trans.

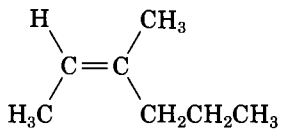
Problema 6.7 ¿Cuáles de estos compuestos pueden existir como pares de isómeros cis–trans? Trace cada par de estructuras cis–trans e indique la geometría de cada isómero.

(a) $CH_3CH=CH_2$
(b) $(CH_3)_2C=CHCH_3$
(c) $CH_3CH_2CH=CHCH_3$
(d) $(CH_3)_2C=C(CH_3)CH_2CH_3$
(e) $ClCH=CHCl$
(f) $BrCH=CHCl$

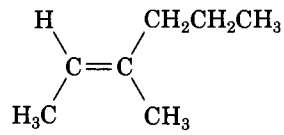
Problema 6.8 El ciclodeceno puede existir en formas cis y trans, pero el ciclohexeno no. Explique por qué. (Se puede ayudar haciendo modelos moleculares.)

6.6 Reglas de secuencia: designación *E,Z*

¿Cuál de los compuestos que siguen tiene geometría cis y cuál trans?



¿Cis o trans?



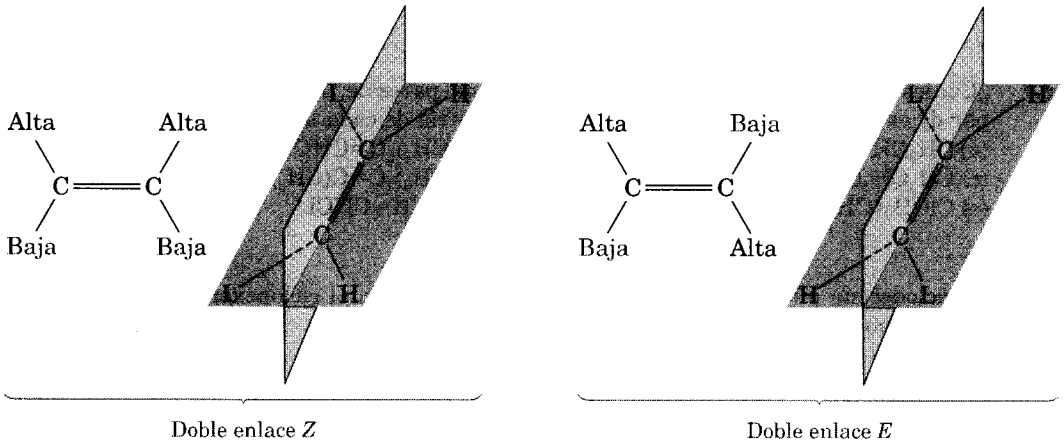
¿Cis o trans?

No se puede contestar esta pregunta porque los prefijos *cis* y *trans* sólo describen la geometría de los dobles enlaces *disustituidos*. El sistema de nomenclatura cis–trans falla con los dobles enlaces trisustituidos, como los que se ven arriba, y con los dobles enlaces tetrasustituidos. (*Trisustituido* quiere decir que hay tres sustituyentes distintos del hidrógeno fijos a los carbonos del doble enlace; *tetrasustituido,* que hay cuatro sustituyentes distintos del hidrógeno.)

El **sistema *E,Z*** de nomenclatura ofrece un método más general para describir la geometría del doble enlace. Dicho sistema emplea una serie de **reglas de secuencia** para asignar prioridades a los grupos sustituyentes en los carbonos del doble enlace. Si se toma por separado cada átomo de carbono de dicho enlace, las reglas de secuencia se aplican para decidir cuál de los grupos fijos a cada carbono tiene mayor prioridad. Si los grupos de mayor prioridad en cada átomo de carbono están del mismo lado del doble enlace, se asigna una *Z* al alqueno (de *zusammen*, "juntos", en alemán). Si los grupos de mayor prioridad están en lados opuestos, se le asigna una *E* (de *entgegen*, "opuesto", en alemán). Una forma de recordar esto sería jugar con la ortografía: mizmo lado. En la figura 6.5 se explican estas asignaciones.

FIGURA 6.5 ▼

Sistema de nomenclatura *E,Z* para los alquenos sustituidos. Los grupos de mayor prioridad en cada carbono están del mismo lado del doble enlace en el isómero *Z*, pero en lados opuestos en el isómero *E*.



Las reglas de secuencia se llaman "reglas de Cahn-Ingold-Prelog", por quienes las propusieron, y son las siguientes:

REGLA 1

Robert Sidney Cahn

Nació en Inglaterra en 1899 y obtuvo su doctorado en Francia. Aunque no recibió educación química específica, llegó a ser editor del *Journal of the Chemical Society*, revista inglesa. Murió en 1981.

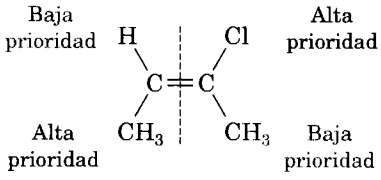
Considere por separado cada uno de los carbonos del doble enlace, identifique los dos átomos directamente fijos y clasifíquelos según su número atómico. El átomo con mayor número atómico tiene mayor prioridad que el que posee un número atómico menor. Así, se asigna el orden siguiente a los átomos que suelen encontrarse fijos a un doble enlace:

$$\overset{35}{\mathrm{Br}} > \overset{17}{\mathrm{Cl}} > \overset{8}{\mathrm{O}} > \overset{7}{\mathrm{N}} > \overset{6}{\mathrm{C}} > \overset{1}{\mathrm{H}}$$

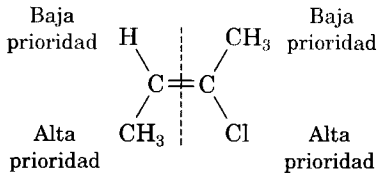
Por ejemplo:

Sir Christopher Kelk Ingold

Nació en Ilford, Inglaterra en 1893 y obtuvo su doctorado en la Universidad de Londres. Pasó la mayor parte de su carrera en el University College, Londres, de 1930 a 1961, donde publicó más de 400 trabajos científicos. Junto con Linus Pauling desempeñó un papel importante en el desarrollo de la teoría de la resonancia. Murió en 1970.



(a) (*E*)-2-Cloro-2-buteno



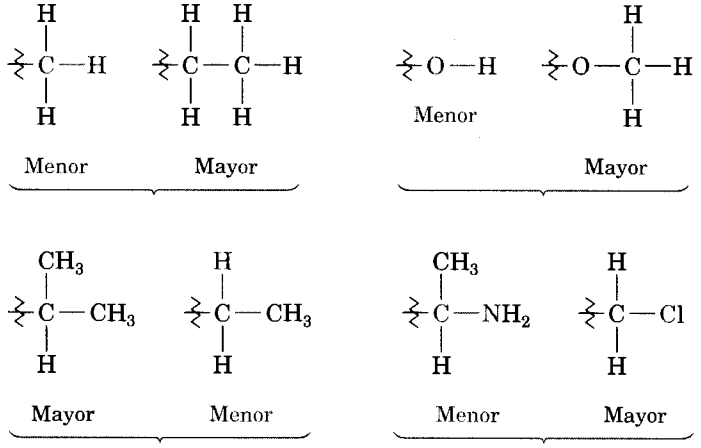
(b) (*Z*)-2-Cloro-2-buteno

Como el cloro tiene número atómico mayor que el carbono, un sustituyente –Cl posee mayor prioridad que un grupo $-CH_3$. Sin embargo, el metilo recibe más prioridad que el hidrógeno y se asigna la geometría *E* al isómero (a) porque sus grupos de alta prioridad están en lados opuestos del doble enlace. El isómero (b) tiene geometría *Z*, ya que sus grupos de alta prioridad están del "mismo" lado del doble enlace.

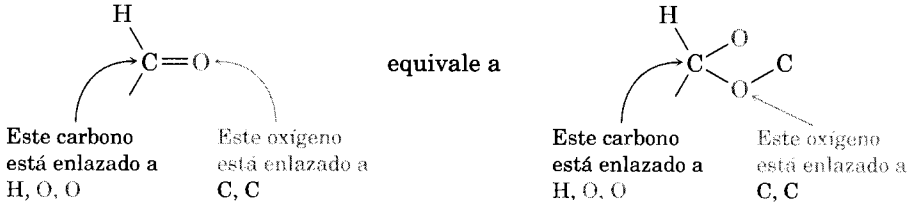
Vladimir Prelog

Nació en Sarajevo, Bosnia en 1906, donde, cuando era joven, oyó los disparos que mataron al archiduque Fernando y provocaron la Primera Guerra Mundial. Después de doctorarse en ingeniería en 1929 en Praga, Checoslovaquia, llegó a ser profesor de química en el Instituto Federal Suizo de Tecnología (ETH) en Zürich, de 1941 a 1976. Recibió el Premio Nobel de Química en 1975, por sus logros en la estereoquímica de los antibióticos, alcaloides y enzimas. Murió en 1998.

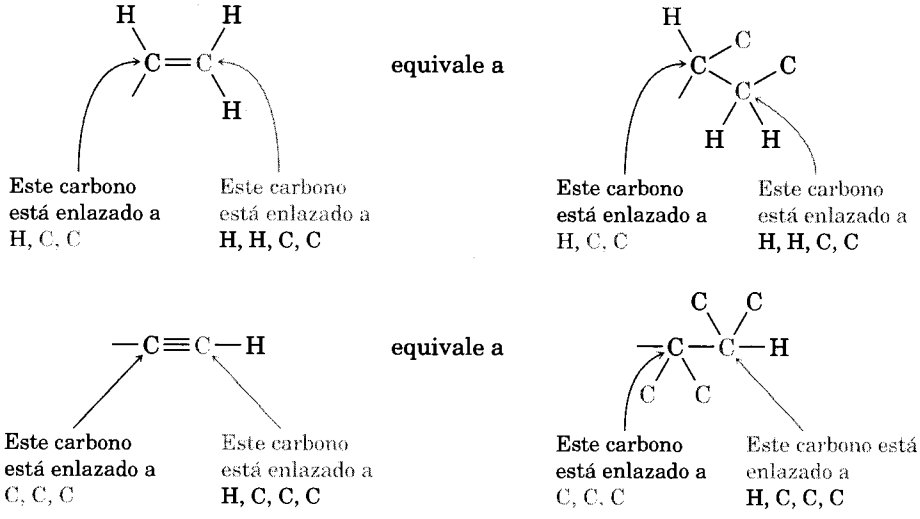
REGLA 2 **Si no puede tomar una decisión después de clasificar los primeros átomos en el sustituyente, vea los segundos, terceros o cuartos, alejándose de los carbonos del doble enlace, hasta encontrar la primera diferencia.** Un sustituyente $-CH_2CH_3$ y uno $-CH_3$ son equivalentes, de acuerdo con la regla 1, porque ambos tienen carbonos como primer átomo. Sin embargo, según la regla 2, el etilo recibe mayor prioridad que el metilo porque tiene un carbono como *segundo* átomo, mientras que en el metilo los segundos átomos son hidrógenos. Véanse los ejemplos siguientes para darse cuenta de cómo funciona esta regla:



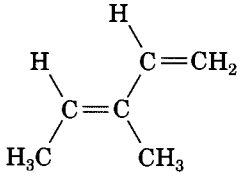
REGLA 3 **Los átomos con enlace múltiple equivalen a la misma cantidad de átomos con enlace sencillo.** Por ejemplo, un sustituyente aldehído (−CH=O), que tiene un átomo de carbono *doblemente* enlazado con *un* oxígeno, equivale a un sustituyente que tenga un átomo de carbono con enlace *sencillo* a *dos* átomos de oxígeno:



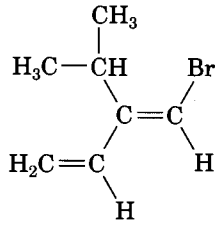
Ejemplos adicionales: los pares que siguen son equivalentes.



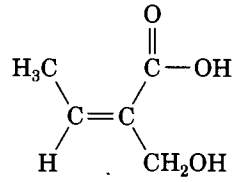
Si se toman en cuenta todas las reglas de secuencia, es posible asignar las configuraciones a los ejemplos que siguen. Hágalo para convencerse de que las asignaciones son correctas.



(*E*)-3-Metil-1,3-pentadieno

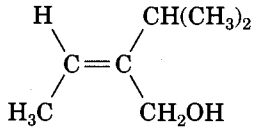


(*E*)-1-Bromo-2-isopropil-1,3-butadieno



Ácido (*Z*)-2-hidroximetil-2-butenoico

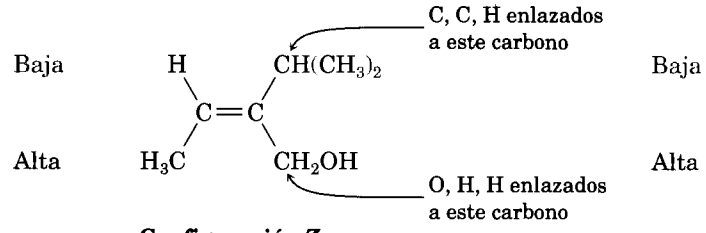
Problema de práctica 6.1 Asigne la configuración *E* o *Z* al doble enlace del compuesto siguiente:



Estrategia Véanse los dos grupos unidos a cada átomo del doble enlace, determine sus prioridades aplicando las reglas de Cahn-Ingold-Prelog y asigne la configuración.

Solución El carbono de la izquierda tiene sustituyentes $-H$ y $-CH_3$, de los cuales el $-CH_3$ recibe mayor prioridad según la primera regla de secuencia. El carbono del lado derecho tiene sustituyentes $-CH(CH_3)_2$ y $-CH_2OH$, que son equivalentes, según dicha regla. Sin embargo, de acuerdo con la regla 2, el grupo $-CH_2OH$ recibe ma-

yor prioridad que el $-CH(CH_3)_2$. El sustituyente $-CH_2OH$ tiene un *oxígeno* como segundo átomo mayor, mientras que en el $-CH(CH_3)_2$ se trata de un *carbono*. Los dos grupos de alta prioridad están del mismo lado del doble enlace, por lo que se debe asignar la configuración *Z*.

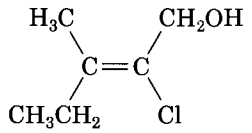


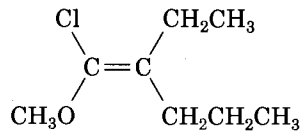
Configuración *Z*

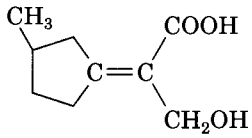
Problema 6.9 ¿Cuál miembro de cada uno de los pares siguientes tiene mayor prioridad?
(a) $-H$ o $-Br$ (b) $-Cl$ o $-Br$ (c) $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$
(d) $-NH_2$ o $-OH$ (e) $-CH_2OH$ o $-CH_3$ (f) $-CH_2OH$ o $-CH{=}O$

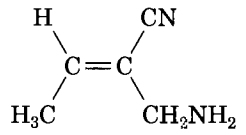
Problema 6.10 Clasifique los conjuntos siguientes de sustituyentes por sus prioridades (de mayor a menor), según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog:
(a) $-CH_3$, $-OH$, $-H$, $-Cl$
(b) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH{=}CH_2$, $-CH_2OH$
(c) $-COOH$, $-CH_2OH$, $-C{\equiv}N$, $-CH_2NH_2$
(d) $-CH_2CH_3$, $-C{\equiv}CH$, $-C{\equiv}N$, $-CH_2OCH_3$

Problema 6.11 Asigne la configuración *E* o *Z* a los alquenos siguientes:

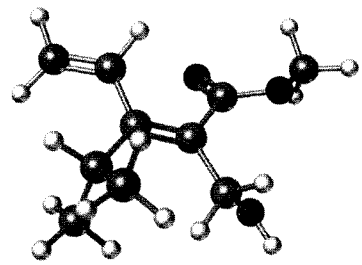
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

Problema 6.12 Asigne configuraciones *E* o *Z* al alqueno siguiente y convierta la figura en una estructura de esqueleto (negro = O).



6.7 Estabilidad de los alquenos

Aunque la interconversión cis–trans de los isómeros de los alquenos no es espontánea, se puede provocar tratando al alqueno con un catalizador de ácido fuerte. Si interconvertimos el *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno y los dejamos llegar al equilibrio, veremos que no tienen igual estabilidad. Se favorece más al isómero trans que al cis, en una relación de 76 a 24:



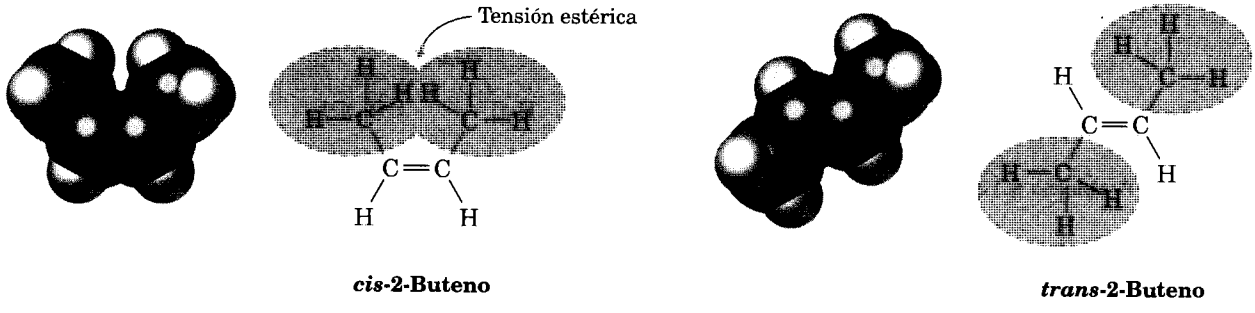
Trans (76%) **Cis (24%)**

Con la relación entre la constante de equilibrio y la energía libre que se vio en la figura 4.19, se puede calcular que el *cis*-2-buteno es menos estable que el *trans*-2-buteno, en 2.8 kJ/mol (0.66 kcal/mol) a temperatura ambiente.

Los alquenos cis son menos estables que sus isómeros trans, debido a la tensión estérica (espacial) entre los dos sustituyentes voluminosos del mismo lado del doble enlace. Como se ve en la figura 6.6, es la misma clase de interferencia estérica que explicamos en la conformación axial del metilciclohexano (Sec. 4.12).

FIGURA 6.6 ▼

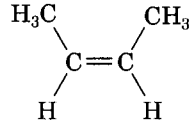
El *cis*-2-buteno es menos estable que su isómero trans, por la tensión estérica que se presenta cuando los dos grupos metilo tratan de ocupar el mismo espacio.



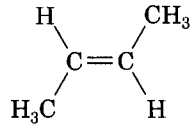
***cis*-2-Buteno** ***trans*-2-Buteno**

Aunque a veces es posible determinar estabilidades relativas de los isómeros de los alquenos, estableciendo un equilibrio cis–trans como acabamos de ver, hay formas más fáciles de hacerlo. Una es medir los calores de combustión de los dos isómeros, como lo hicimos al determinar las energías de tensión de los cicloalcanos (Sec. 4.5). Se ve que el *cis*-2-buteno presenta más tensiones que el *trans*-2-

buteno, en 3.3 kJ/mol, valor que concuerda bien con la diferencia de 2.8 kJ/mol que se obtiene al establecer el equilibrio cis–trans.

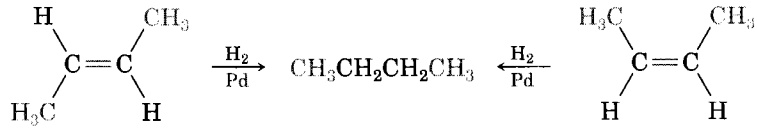


***cis*-2-Buteno**
$\Delta H^\circ_{\text{combustión}} = -2685.5$ **kJ/mol**



***trans*-2-Buteno**
$\Delta H^\circ_{\text{combustión}} = -2682.2$ **kJ/mol**

Otra forma más general de determinar las estabilidades relativas de los alquenos es aprovechar que sufren una reacción de *hidrogenación* al tratarlos con H_2 gaseoso en presencia de un catalizador como paladio o platino:

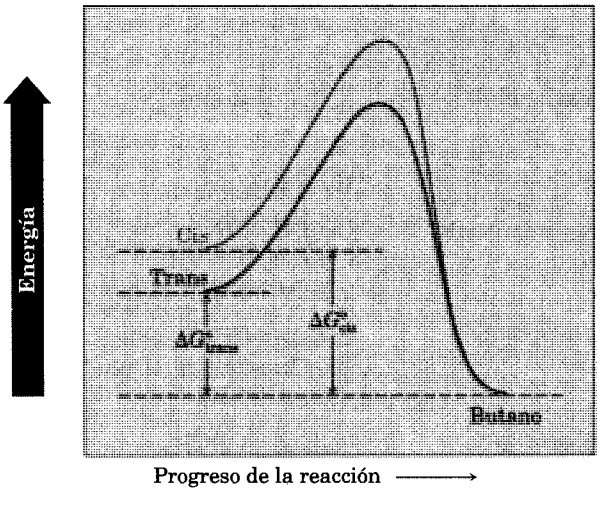


***trans*-2-Buteno** **Butano** ***cis*-2-Buteno**

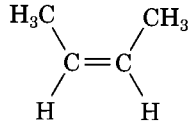
Los perfiles de energía para las reacciones de hidrogenación del *cis* y *trans*-2-buteno se ven en la figura 6.7. Puesto que el *cis*-2-buteno es 2.8 kJ/mol menos estable que el *trans*-2-buteno, en el diagrama de energía el alqueno cis aparece a mayor altura. Sin embargo, después de la reacción, ambas curvas llegan al mismo nivel de energía, el del butano. En consecuencia, el $\Delta G°$ para la reacción del isómero cis debe ser 2.8 kJ/mol mayor que para la reacción del isómero trans. En otras palabras, se libera más energía en la hidrogenación del isómero cis que del isómero trans, ya que el primero tiene más energía al principio.

FIGURA 6.7 ▼

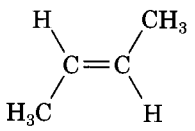
Diagramas de energía de reacción para la hidrogenación del *cis* y el *trans*-2-buteno. El isómero cis tiene más o menos 2.8 kJ/mol más energía que el trans, por lo que libera más energía en la reacción.



Si hubiera que medir los calores de reacción para las dos hidrogenaciones y determinar su diferencia, se podrían establecer las estabilidades relativas de los isómeros cis y trans, sin tener que medir una posición de equilibrio. Hay una gran cantidad de esos **calores de hidrogenación** ($\Delta H^\circ_{\text{hidróg}}$), y los resultados respaldan nuestra expectativa. Para el *cis*-2-buteno, $\Delta H^\circ_{\text{hidróg}} = -120$ kJ/mol (-28.6 kcal/mol); para el isómero trans, $\Delta H^\circ_{\text{hidróg}} = -115$ kJ/mol (-27.6 kcal/mol).



Isómero cis
$\Delta H^\circ_{\text{hidróg}} = -120$ kJ/mol



Isómero trans
$\Delta H^\circ_{\text{hidróg}} = -115$ kJ/mol

La diferencia de energía (4 kJ/mol) entre los isómeros del 2-buteno, calculada a partir de los calores de hidrogenación, concuerda razonablemente bien con la calculada a partir de los datos de equilibrio (2.8 kJ/mol) y de los calores de combustión (3.3 kJ/mol), pero los números no son idénticos por dos razones. La primera es que quizás haya algo de error experimental, porque para medir con exactitud los calores de hidrogenación se requiere destreza y equipo especializado. Segunda, los calores de reacción y las constantes de equilibrio no miden exactamente lo mismo. Los calores de reacción se refieren a los cambios de entalpía, ΔH°, mientras que las constantes de equilibrio miden los cambios de energía libre, ΔG°. En consecuencia, es de esperar cierta diferencia entre los dos.

La tabla 6.2 es una lista de algunos datos característicos para la hidrogenación de distintos alquenos y en la figura 6.8 se grafican los resultados. Se ve que los alquenos se vuelven más estables cuando aumenta su sustitución. Por ejemplo, el etileno tiene $\Delta H^\circ_{\text{hidróg}} = -137$ kJ/mol (-32.8 kcal/mol), pero cuando se fija

TABLA 6.2 Calores de hidrógeno de algunos alquenos

Sustitución	Alqueno	$\Delta H^\circ_{\text{hidróg}}$ (kJ/mol)	$\Delta H^\circ_{\text{hidróg}}$ (kcal/mol)
	$H_2C{=}CH_2$	−137	−32.8
Monosustituido	$CH_3CH{=}CH_2$	−126	−30.1
	$CH_3CH_2CH{=}CH_2$	−126	−30.1
	$(CH_3)_2CHCH{=}CH_2$	−127	−30.3
Disustituido	$CH_3CH{=}CHCH_3$ (cis)	−120	−28.6
	$CH_3CH{=}CHCH_3$ (trans)	−115	−27.6
	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	−119	−28.4
Trisustituido	$(CH_3)_2C{=}CHCH_3$	−113	−26.9
Tetrasustituido	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	−111	−26.6

un sustituyente alquilo al doble enlace, como en el 1-buteno, el alqueno se hace unos 10 kJ/mol más estable ($\Delta H°_{\text{hidróg}} = -126$ kJ/mol). Al aumentar aún más el grado de sustitución, se llega a estabilidades todavía mayores. Como regla general, los alquenos siguen este orden de estabilidades:

Tetrasustituido > Trisustituido > Disustituido > Monosustituido

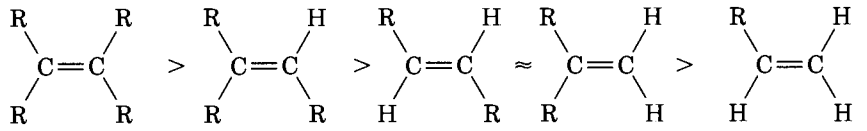
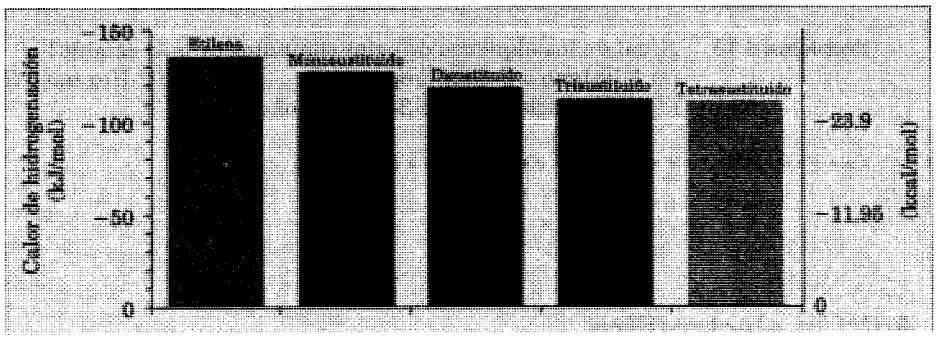


FIGURA 6.8 ▼

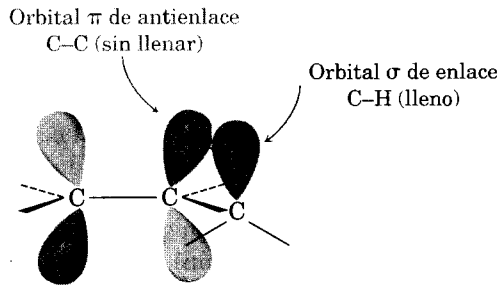
Gráfica de $\Delta H°_{\text{hidróg}}$ en función del grado de sustitución en los alquenos. La estabilidad de los alquenos se incrementa al aumentar la sustitución.



El orden observado de estabilidades de los alquenos se debe a una combinación de dos factores. El primero es la **hiperconjugación**, que es una interacción estabilizadora entre el orbital de antienlace π C=C vacío y un orbital de enlace σ C–H lleno en un sustituyente vecino (Fig. 6.9). Cuantos más sustituyentes haya, más oportunidades habrá de hiperconjugación, con lo que el alqueno será más estable.

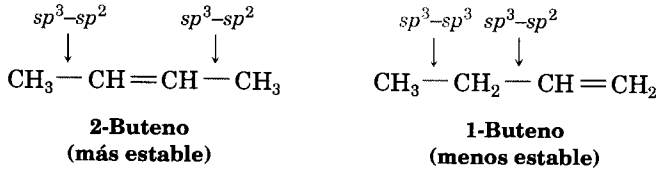
FIGURA 6.9 ▼

La hiperconjugación es una interacción estabilizante entre un orbital π no lleno y un orbital de enlace vecino σ C–H lleno.



Además del efecto de la hiperconjugación, las fuerzas de enlace también tienen que ver en la determinación de la estabilidad de los alquenos. Un enlace entre un carbono sp^2 y uno sp^3 es algo más fuerte que entre dos carbonos sp^3. Así, al comparar el 1-buteno y el 2-buteno, se ve que el isómero monosustituido tiene

un enlace sp^3–sp^3 y uno sp^3–sp^2, mientras que el isómero disustituido presenta dos enlaces sp^3–sp^2. Los alquenos más sustituidos siempre tienen mayor relación de enlaces sp^3–sp^2 a enlaces sp^3–sp^3 que los alquenos menos sustituidos, motivo por el que son más estables.



Problema 6.13 ¿Cuál de los alquenos de estos conjuntos es más estable?
(a) 1-Buteno o 2-metilpropeno (b) (*Z*)-2-Hexeno o (*E*)-2-hexeno
(c) 1-Metilciclohexeno o 3-metilciclohexeno

6.8 Adición electrofílica de HX a alquenos

Antes de iniciar una descripción detallada de las reacciones de los alquenos, repasemos rápidamente algunas conclusiones del capítulo anterior. En la sección 5.5 dijimos que los alquenos se comportan como nucleófilos (bases de Lewis) en reacciones polares. El doble enlace carbono–carbono es rico en electrones y puede ceder un par a un electrófilo (ácido de Lewis). Por ejemplo, la reacción del 2-metilpropeno con HBr produce 2-bromo-2-metilpropano. Al estudiar con cuidado esta reacción y algunas parecidas en la década de 1930, Christopher Ingold y algunos más llegaron a los mecanismos de las **reacciones de adición electrofílica**, que se ilustran en la figura 6.10, mismos que han ganado una aceptación más o menos general.

La reacción comienza con un ataque de los electrones del enlace π nucleofílico contra el electrófilo, que es el HBr. Dos electrones del enlace π dan lugar a un nuevo enlace σ entre el hidrógeno que entra y un carbono del alqueno, como indica la flecha curva arriba de la figura 6.10. El carbocatión intermediario que se produce es electrófilo y puede aceptar un par de electrones de un ion Br^- nucleofílico para formar un enlace C–Br y un producto de adición neutro.

El diagrama de energía de la reacción general de adición electrofílica (Fig. 6.11) tiene dos máximos (estados de transición) separados por un valle (carbocatión intermediario). El nivel de energía del intermediario es mayor que el del alqueno de partida, pero la reacción en total es exergónica ($\Delta G°$ negativa). La primera etapa, que es la protonación del alqueno para formar el catión intermediario, es relativamente lenta, pero una vez formado, ese intermediario reacciona con rapidez para llegar al producto final, el bromoalcano. Las velocidades relativas de las dos etapas se ven en la figura 6.11 porque $\Delta G_1^{\ddagger}$ es mayor que $\Delta G_2^{\ddagger}$.

FIGURA 6.10 ▼

Mecanismo de la adición electrofílica de HBr al 2-metilpropeno. La reacción se lleva a cabo en dos etapas y supone la presencia de un carbocatión intermediario.

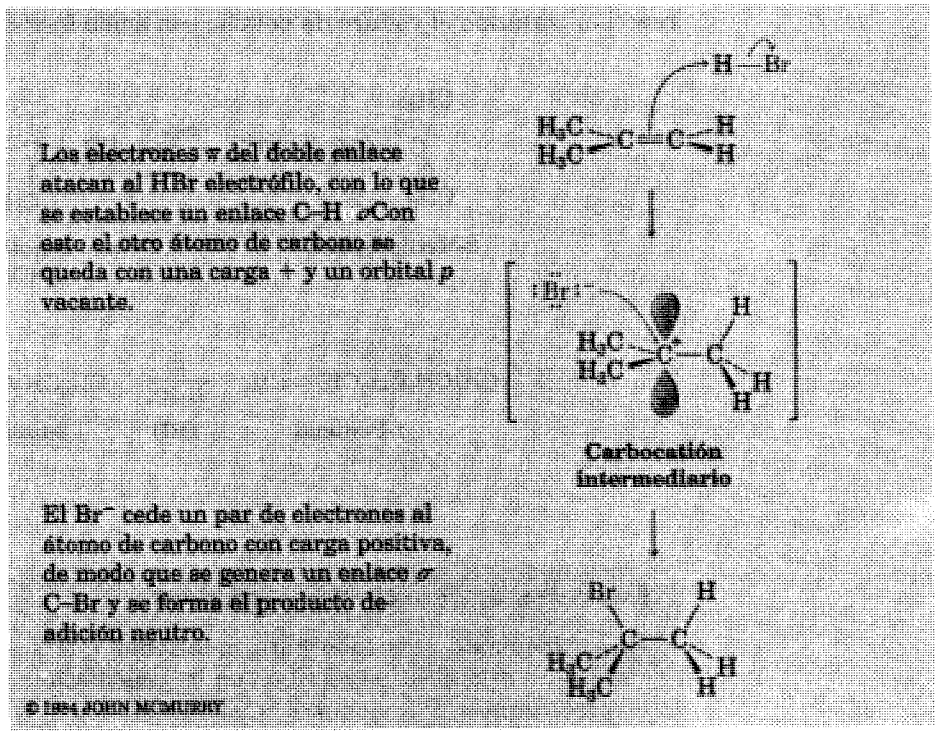
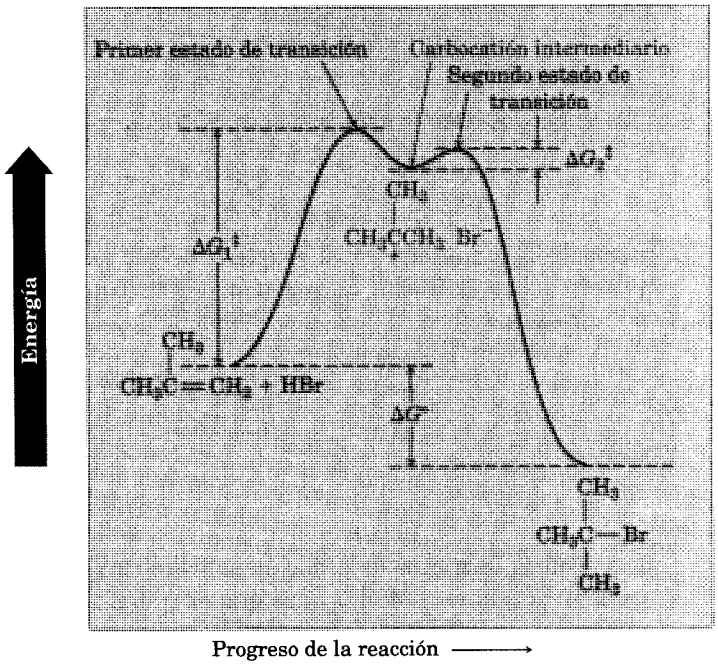
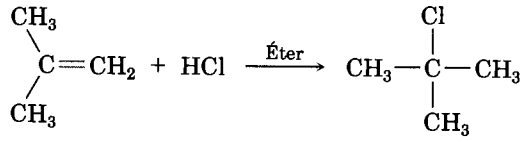


FIGURA 6.11 ▼

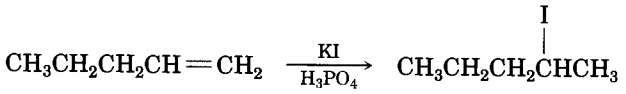
Diagrama de energía de reacción para la adición electrofílica en dos etapas de HBr a 2-metilpropeno. El primer paso es más lento que el segundo.



La adición electrofílica de HX a los alquenos es posible no sólo con HBr, sino también con HCl y HI. Observe que se acostumbra generar el HI en la mezcla de reacción tratando el yoduro de potasio con ácido fosfórico.



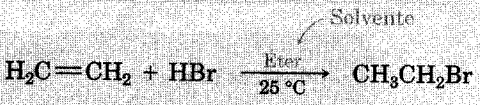
2-Metilpropeno **2-Cloro-2-metilpropano (94%)**



1-Penteno **(HI)** **2-Iodopentano**

Escritura de reacciones orgánicas

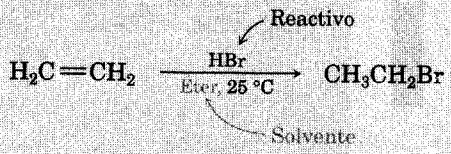
Es un momento adecuado para mencionar que a veces las ecuaciones de reacciones orgánicas se escriben en formas distintas, con objeto de resaltar diversos puntos. Por ejemplo, la del etileno con el HBr se podría escribir en el formato A + B ⟶ C para subrayar que ambos reactivos tienen igual importancia para los fines de la descripción. El solvente y las aclaraciones acerca de otras condiciones de reacción, como la temperatura, se pueden anotar arriba o debajo de la flecha de reacción.



También podríamos escribirla con el formato



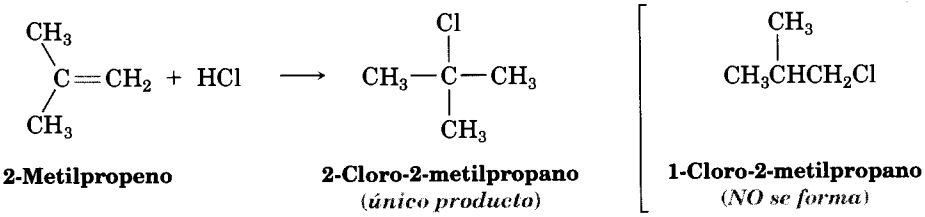
para destacar que A es el reactivo de mayor interés. El reactivo B se ha puesto sobre la flecha de reacción, junto con notas sobre el solvente y las condiciones.



Ambos formatos de reacción se usan con la misma frecuencia en química, y en ocasiones usted tendrá que examinar con cuidado la transformación general para advertir los papeles de las sustancias que están arriba o debajo de la flecha de reacción.

6.9 Orientación de la adición electrofílica: regla de Markovnikov

Examinemos con cuidado las reacciones de la sección anterior. En cada caso, un alqueno sustituido asimétricamente ha formado un producto de adición, no la mezcla que cabría esperar. Por ejemplo, el 2-metilpropeno *podría* haber reaccionado con HCl para dar 1-cloro-2-metilpropano (cloruro de isobutilo) además del 2-cloro-2-metilpropano, pero no lo hizo. Se dice que esas reacciones son **regioespecíficas** cuando sólo se produce una de dos orientaciones posibles.



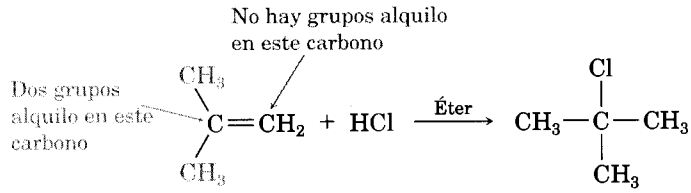
2-Metilpropeno — **2-Cloro-2-metilpropano** (*único producto*) — **1-Cloro-2-metilpropano** (*NO se forma*)

Después de examinar los resultados de muchas reacciones parecidas, Vladimir Markovnikov, químico ruso, propuso en 1869 lo que se conoce como **regla de Markovnikov:**

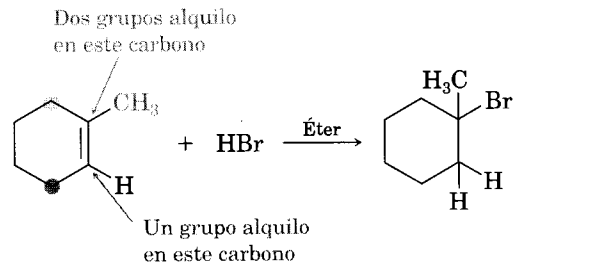
Regla de Markovnikov En la adición de HX a un alqueno, el H se fija al carbono que tenga menos sustituyentes alquilo y el X al que posea más sustituyentes alquilo.

Vladimir Vassilyevich Markovnikov

Nació en 1838 en Nijni-Novgorod, Rusia, y obtuvo su doctorado trabajando con A. M. Butlerov en la Universidad de Kazan. En ella fue profesor en 1870, en Odesa en 1871 y en Moscú, de 1873 a 1898. Además de sus trabajos sobre la orientación de reacciones de adición, fue el primero en sintetizar un anillo de cuatro miembros. Murió en 1904.

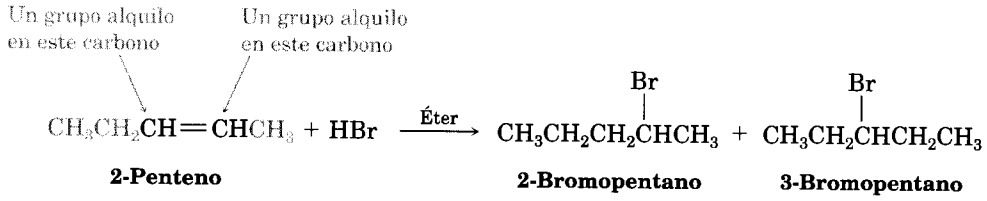


2-Metilpropeno — **2-Cloro-2-metilpropano**



1-Metilciclohexeno — **1-Bromo-1-metilciclohexano**

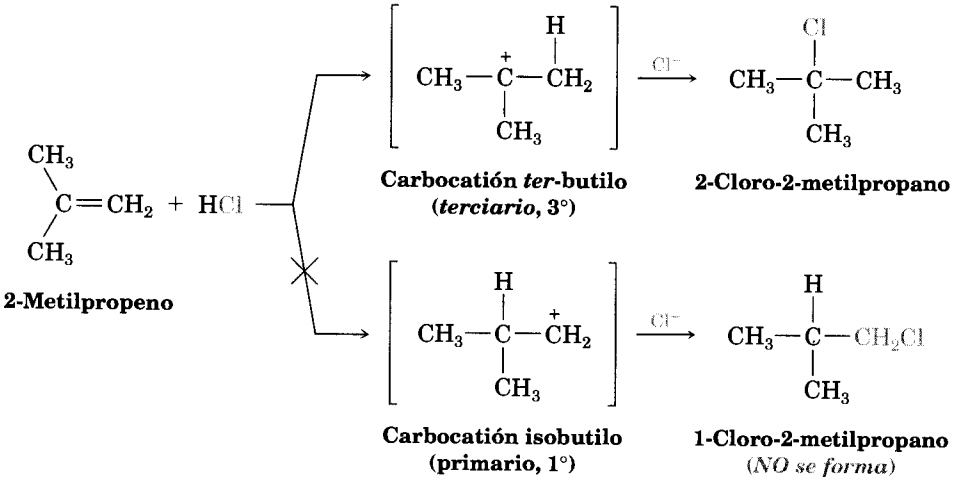
Cuando ambos extremos del doble enlace tienen el mismo grado de sustitución, se obtiene una mezcla de productos:

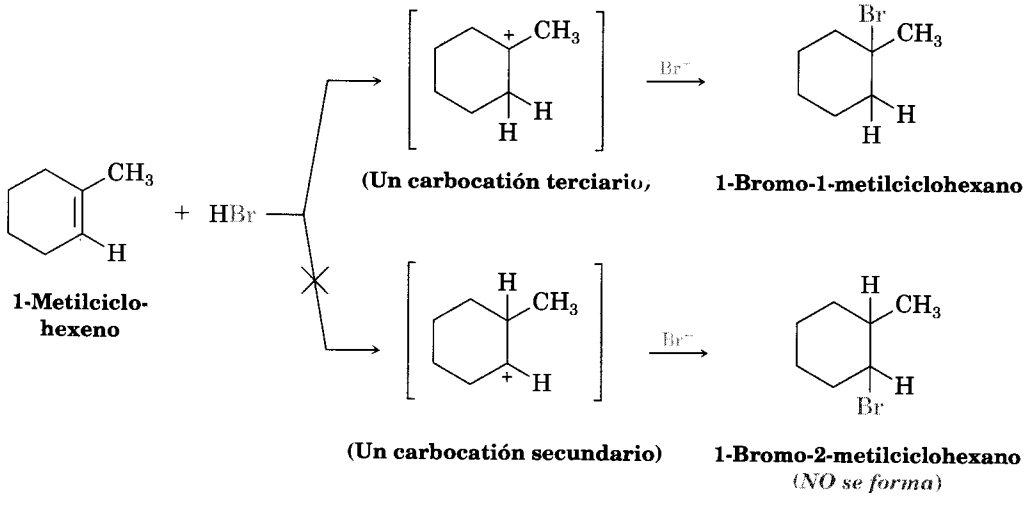


En virtud de que los carbocationes intervienen como intermediarios en esas reacciones, la regla de Markovnikov se puede volver a enunciar así:

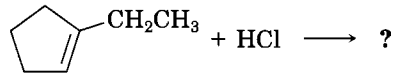
Regla de Markovnikov (enunciada de nuevo) En la suma de HX a un alqueno, el intermediario es el carbocatión más sustituido, no el menos sustituido.

Por ejemplo, la adición de H^+ al 2-metilpropeno produce el carbocatión *terciario* intermediario, no el primario, y la adición al 1-metilciclohexeno produce un catión terciario en vez de uno secundario. ¿Por qué?



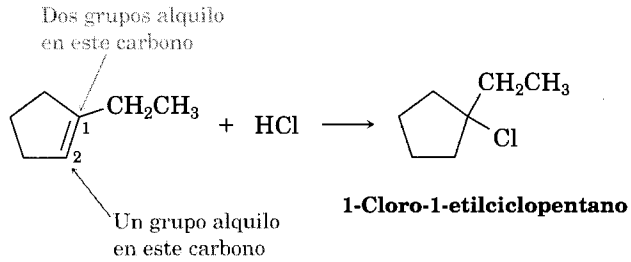


Problema de práctica 6.2 ¿Qué producto cabe esperar que se forme por la reacción de HCl con 1-etilciclopenteno?



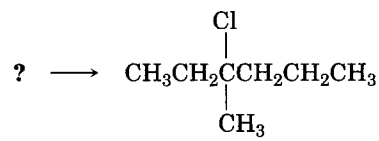
Estrategia Cuando se resuelve un problema que pide pronosticar un producto de reacción, hay que fijarse en el o los grupos funcionales en los reactivos y decidir qué tipo de reacción puede producirse. En este caso, el reactivo es un alqueno que quizá participe en una adición electrofílica con el HCl. A continuación hay que recordar lo que se conoce acerca de las reacciones de adición electrofílica y aplicar los conocimientos para pronosticar cuál será el producto. Se sabe que las reacciones de adición electrofílica siguen la regla de Markovnikov, por lo que el —Cl se añadirá al carbono más sustituido.

Solución De acuerdo con la regla de Markovnikov, el H se agregará al carbono del doble enlace que tiene un grupo alquilo (C2 del anillo) y el Cl se sumará al carbono del doble enlace que posee dos grupos alquilo (C1 del anillo). El producto esperado es 1-cloro-1-etilciclopentano.



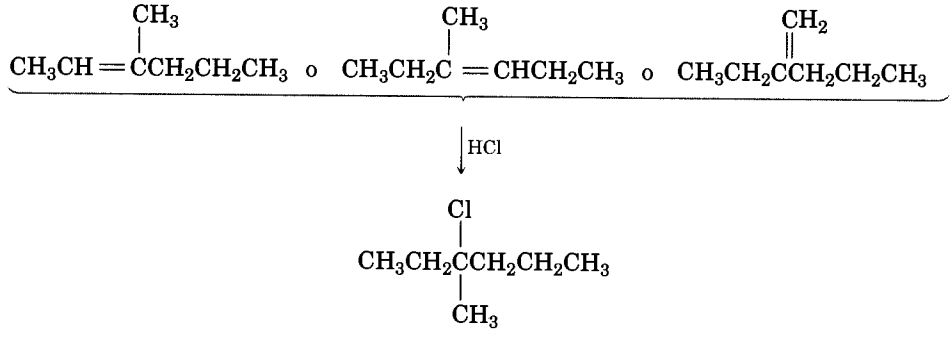
1-Cloro-1-etilciclopentano

Problema de práctica 6.3 ¿Con cuál alqueno comenzaría para preparar el halogenuro de alquilo que sigue? Puede haber más de una posibilidad.

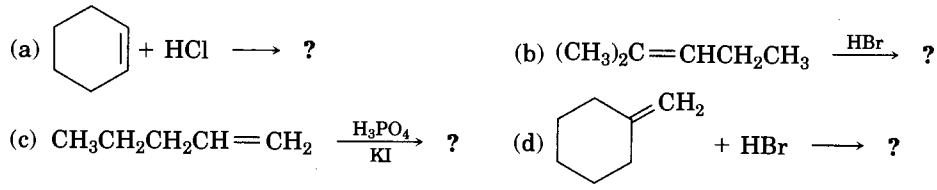


Estrategia Para resolver un problema que pida preparar determinado producto, *siempre avance hacia atrás*. Vea el producto, identifique el o los grupos funcionales que contiene y pregúntese: "¿Cómo podría preparar este grupo funcional?" En este caso, el producto es un cloruro de alquilo terciario, que puede prepararse haciendo reaccionar un alqueno con HCl. El átomo de carbono que tiene el átomo de Cl en el producto debe ser uno de los carbonos de doble enlace en el reactivo. Trace y evalúe todas las posibilidades.

Solución Hay tres posibilidades y con cualquiera se puede obtener el producto deseado.



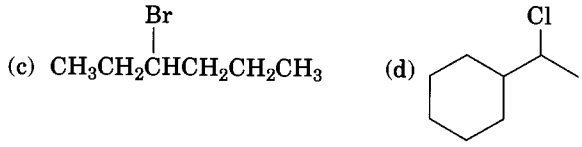
Problema 6.14 Pronostique los productos que se formarán en las reacciones que siguen:



Problema 6.15 ¿De qué alquenos hay que partir para preparar estos halogenuros de alquilo?

(a) Bromociclopentano

(b) 1-Etil-1-iodociclohexano



6.10 Estructura y estabilidad de los carbocationes

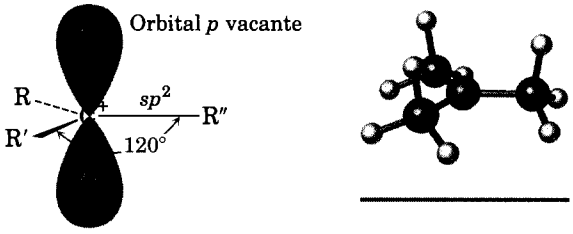
Para comprender las razones de la regla de Markovnikov relativas a la orientación de las reacciones de adición electrofílica, se necesita conocer más acerca de la estructura y la estabilidad de los carbocationes, así como de la naturaleza general de las reacciones y de los estados de transición. Lo primero que hay que investigar es la estructura.

Se cuenta con muchas pruebas que indican que los carbocationes son *planos*. El carbono trivalente presenta hibridación sp^2 y los tres sustituyentes están orientados hacia los vértices de un triángulo equilátero (Fig. 6.12). Debido a que sólo hay seis electrones de valencia en el carbono y todos se usan en los tres enlaces σ, el orbital p que se extiende arriba y abajo del plano no está ocupado.

Lo que hay que investigar en segundo término es la estabilidad de los carbocationes. El 2-metilpropeno podría reaccionar con H^+ y formar un carbocatión con tres sustituyentes alquilo (un ion terciario, 3°) o un carbocatión que tenga un sus-

FIGURA 6.12 ▼

Estructura electrónica de un carbocatión. El carbono trivalente tiene hibridación sp^2 y posee un orbital *p* vacante que se extiende perpendicular al plano del carbono y de los tres grupos fijos a él.

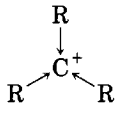


tituyente alquilo (un ion primario, 1°). Como sólo se observa el producto con cloruro terciario, el 2-cloro-2-mitilpropano, es evidente que la formación del catión terciario tiene la preferencia respecto a la del catión primario. Con mediciones termodinámicas se demuestra que la estabilidad de los carbocationes se incrementa al aumentar la sustitución: los carbocationes más sustituidos son más estables que los menos sustituidos.

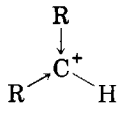
Una manera de determinar las estabilidades de los carbocationes es medir la cantidad de energía necesaria para formar al carbocatión a partir de su halogenuro de alquilo correspondiente, $R{-}X \longrightarrow R^+ + :X^-$. Según se ve en la figura 6.13, los halogenuros terciarios se disocian para producir carbocationes con mucho mayor facilidad que los halogenuros secundarios o primarios. Como resultado, los carbocationes trisustituidos son más estables que los disustituidos, que a su vez son más estables que los monosustituidos.

Los datos de la figura 6.13 se tomaron en mediciones hechas en fase gaseosa, pero en solución se encuentra un orden semejante de estabilidades de carbocationes. Las entalpías de disociación son mucho menores en solución porque los solventes polares pueden estabilizar a los iones, pero el orden de estabilidad de los carbocationes permanece igual.

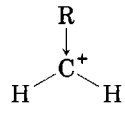
¿Por qué los carbocationes más sustituidos son más estables que los menos sustituidos? Al menos hay dos razones. Una parte de la respuesta tiene que ver con efectos inductivos y otra con la hiperconjugación. Los efectos inductivos que describimos en la sección 2.1, en relación con los enlaces covalentes polares, son el resultado del desplazamiento de los electrones en un enlace σ, como respuesta a la electronegatividad de un átomo cercano. En el caso presente, los electrones de un grupo alquilo, que es relativamente grande y polarizable, pueden desplazarse hacia una carga positiva vecina con mayor facilidad que el electrón de un hidrógeno. Así, cuanto más grupos alquilo haya fijos al carbono con carga positiva, la densidad electrónica se desplaza cada vez más hacia la carga y se tiene una estabilización inductiva cada vez mayor.



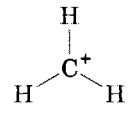
3°: Tres grupos alquilo en proceso de ceder electrones



2°: Dos grupos alquilo en proceso de ceder electrones



1°: Un grupo alquilo en proceso de ceder electrones

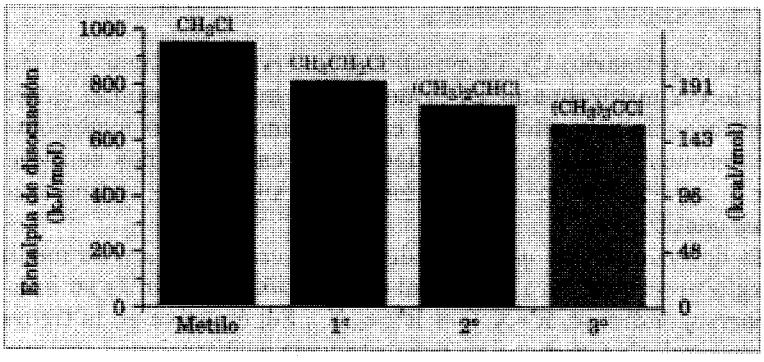


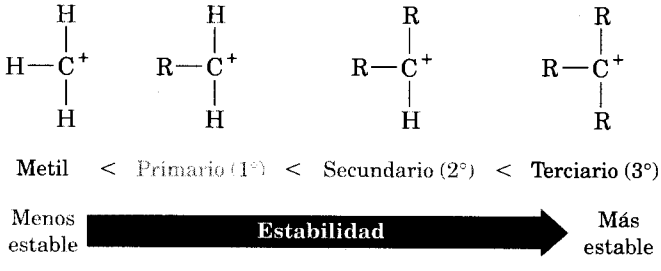
Metilo: no hay grupos alquilo que donen electrones

FIGURA 6.13 ▼

Gráfica de la entalpía de disociación en función de las pautas de sustitución para la disociación de cloruros de alquilo en fase gaseosa para producir carbocationes. Los halogenuros de alquilo más sustituidos se disocian con más facilidad que los menos sustituidos. Estas entalpías se calcularon como sigue:

	CH_3Cl	$\longrightarrow$	$CH_3\cdot + Cl\cdot$	$D =$ 351 kJ/mol	(Energía de disociación de enlace)
	$CH_3\cdot$	$\longrightarrow$	$CH_3^+ + e^-$	$E_i =$ 948 kJ/mol	(Energía de ionización)
	$Cl\cdot + e^-$	$\longrightarrow$	Cl^-	$E_{ea} = -348$ kJ/mol	(Afinidad electrónica)
Neto:	$CH_3{-}Cl$	$\longrightarrow$	$CH_3^+ + Cl^-$	951 kJ/mol	(Entalpía de disociación)





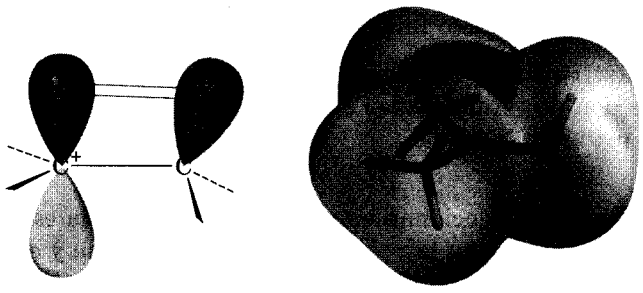
Metil < Primario (1°) < Secundario (2°) < Terciario (3°)

Menos estable — **Estabilidad** → Más estable

La hiperconjugación, que describimos en la sección 6.7 en relación con las estabilidades de los alquenos sustituidos, es la interacción estabilizadora de un orbital p vacante y un orbital σ C–H cercano con la orientación adecuada (Fig. 6.14). Mientras más grupos alquilo haya en el carbocatión, habrá más posibilidades para la hiperconjugación y el carbocatión será más estable. En la figura 6.14 observe que un mapa de potencial electrostático del carbocatión *ter*-butilo, $(CH_3)_3C^+$, muestra una diferencia entre los tres hidrógenos en el plano de los carbonos, y los seis que están arriba y abajo del plano. Los tres hidrógenos que están en el plano tienen su orbital σ C–H perpendicular al orbital p del catión, mientras que los seis hidrógenos fuera del plano lo tienen más paralelo. El resultado es que sólo los hidrógenos que están fuera del plano pueden tomar parte en la hiperconjugación. Esto los vuelve más pobres en electrones que los que están en el plano, los hidrógenos ricos en electrones.

FIGURA 6.14 ▼

Estabilización de un carbocatión por hiperconjugación. La interacción de un orbital σ C–H cercano con el orbital *p* vacante del carbocatión estabiliza al catión, y disminuye su energía. Un mapa de potencial electrostático del carbocatión *ter*-butilo, $(CH_3)_3C^+$, muestra que los seis hidrógenos cuyo orbital σ C–H es más o menos paralelo al orbital *p* del catión, y son más pobres en electrones (gris oscuro) por la hiperconjugación, que los tres hidrógenos cuyo orbital σ C–H es perpendicular al orbital *p*.

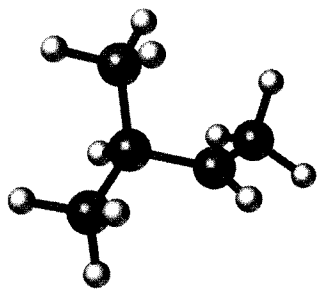


Problema 6.16 Trace las estructuras de los carbocationes intermediarios que esperaría que se formen en estas reacciones:

(a) $CH_3CH_2C(CH_3)=CHCHCH_3 + HBr \longrightarrow ?$

(b)  $+ HI \longrightarrow ?$

Problema 6.17 Trace una estructura de esqueleto del carbocatión que sigue. Diga si es primario, secundario o terciario e identifique los átomos de hidrógeno que intervienen en la hiperconjugación.



6.11 Postulado de Hammond

Ideas clave ▶ Para resumir nuestro conocimiento de las reacciones de adición electrofílica hasta ahora, sabemos que:

- **La adición electrofílica a un alqueno asimétricamente sustituido produce el carbocatión más sustituido.** Un carbocatión más sustituido se forma con más rapidez que uno menos sustituido y, una vez formado, continúa rápidamente hasta el producto final.
- **Un carbocatión más sustituido es más estable que uno menos sustituido.** Esto es, el orden de estabilidades de los carbocationes es terciario > secundario > primario > metilo.

George Simms Hammond

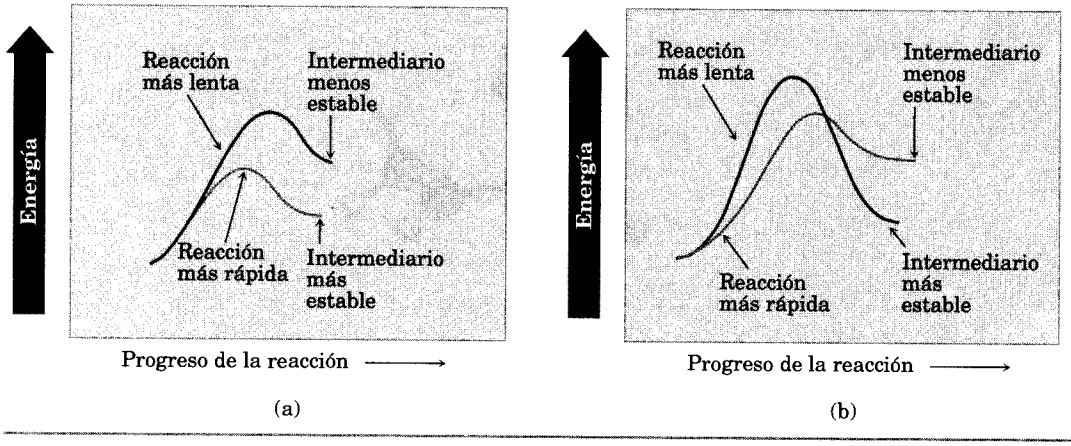
Nació en Auburn, Maine, en 1921 y su padre fue un campesino. Recibió su doctorado en la Universidad de Harvard en 1947 y fue profesor de química en la Universidad Estatal de Iowa, en el Instituto Tecnológico de California (1958 a 1972) y en la Universidad de California en Santa Cruz (1972 a 1978). Se le conoce por sus investigaciones sobre la fotoquímica orgánica, que es el empleo de la luz para efectuar reacciones orgánicas.

Lo que no hemos visto es cómo se relacionan estos hechos. ¿Por qué la *estabilidad* del carbocatión intermediario afecta la *velocidad* con que se forma y con ello determina la estructura del producto final?; después de todo, la estabilidad del carbocatión se determina con $\Delta G°$; la velocidad de reacción, con la energía de activación $\Delta G^{\ddagger}$, y ambas cantidades no se relacionan directamente.

Aunque no hay una relación cuantitativa entre la estabilidad de un carbocatión intermediario de gran energía con la rapidez de su formación, *sí hay* una relación intuitiva. Suele ser cierto que cuando se comparan dos reacciones parecidas, el intermediario más estable se forma con más rapidez que el menos estable. La situación se ve en forma gráfica en la figura 6.15, donde el perfil de energía de reacción de la parte (a) representa el caso típico. El perfil de la parte (b) es atípico; esto es, las curvas de dos reacciones semejantes no se cruzan.

FIGURA 6.15 ▼

Diagramas de energía de reacción para dos reacciones parecidas y en competencia. En (a), la reacción más rápida forma el intermediario más estable. En (b), lo forma la reacción más lenta. La curva que se ve en (a) representa el caso normal.

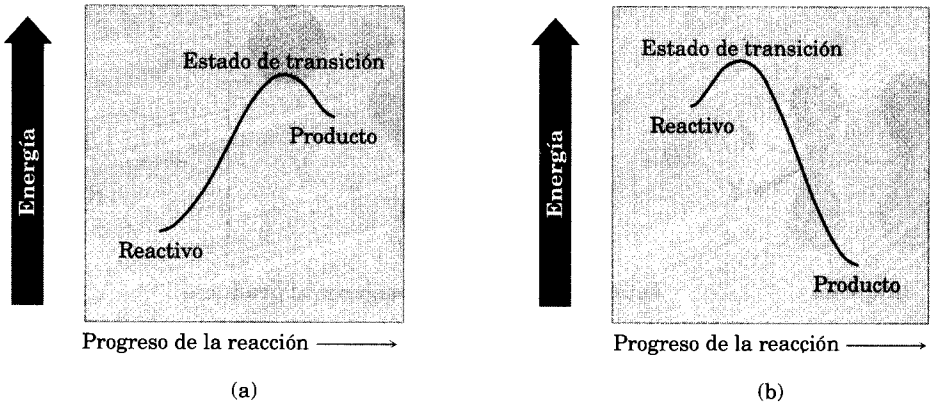


En 1955 se propuso por primera vez una explicación de la relación entre la velocidad de reacción y la estabilidad del intermediario. Llamada **postulado de Hammond**, enlaza intuitivamente la rapidez de reacción con la estabilidad del intermediario en función del nivel de energía y la estructura del estado de transición.

Los estados de transición representan máximos de energía. Son complejos activados de gran energía que se forman un breve tiempo durante el curso de una reacción y de inmediato proceden hacia una especie más estable. Aunque no es posible *observar* los estados de transición porque no tienen vida finita, el postulado de Hammond establece que podemos tener una *idea* de la estructura de cierto estado de transición considerando la estructura de la especie estable más cercana. Por ejemplo, imagine los dos casos de la figura 6.16. El perfil de la reacción de la parte (a) muestra la curva de energía para un paso endergónico de reacción, en tanto que el de la parte (b) presenta la de un paso exergónico.

FIGURA 6.16 ▼

Diagramas de energía de reacción para pasos endergónico y exergónico. a) En un paso endergónico, los niveles de energía del estado de transición y *del producto* son parecidos. (b) En un paso exergónico, los niveles de energía del estado de transición y del *reactivo* son parecidos.



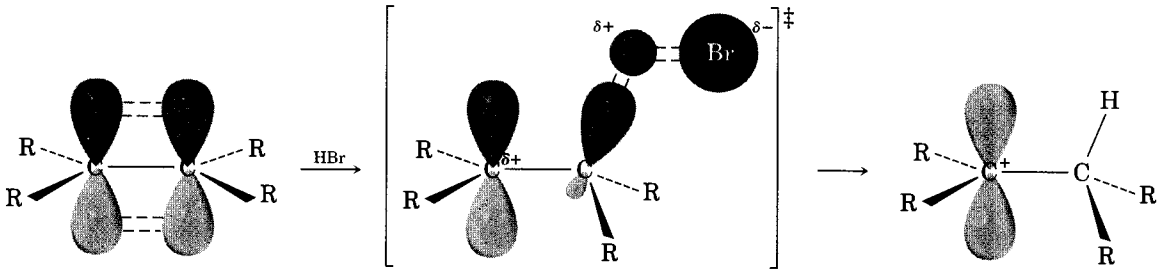
En una reacción endergónica (Fig. 6.16a), el nivel de energía del estado de transición es más cercano al del producto que al del reactivo. Como el estado de transición es más cercano *desde el punto de vista de la energía* al del producto, se puede suponer que también es más cercano *estructuralmente*. En otras palabras, *el estado de transición para una etapa endergónica de reacción se parece —en términos estructurales— al producto de esa etapa.* Al revés, el estado de transición para una reacción exergónica (Fig. 6.16b) se acerca más al reactivo que al producto desde el punto de vista de la energía, por lo que también lo hace estructuralmente. Dado lo anterior se dice que *el estado de transición de una etapa exergónica de reacción se parece más al reactivo de esa etapa.*

Postulado de Hammond La estructura de un estado de transición es similar a la estructura de la especie estable más cercana. Los estados de transición de etapas endergónicas se parecen en términos estructurales a los productos, y los de las etapas exergónicas, a los reactivos.

¿Cómo se aplica el postulado de Hammond a las reacciones de adición electrofílica? Sabemos que la formación de un carbocatión por protonación de un alqueno es una etapa endergónica. Por tanto, el estado de transición para la protonación del alqueno se debe parecer estructuralmente al carbocatión intermediario, y cualquier factor que haga más estable al producto también debe volver más estable al estado cercano de transición. Puesto que al aumentar la sustitución de alquilos se estabilizan los carbocationes, también se estabilizan los estados de transición que conducen a esos iones, el resultado es una reacción más rápida. *Los carbocationes más estables se forman con más rapidez porque su estabilidad se refleja en el estado de transición que conduce a ellos.* Cabe esperar que un estado de transición hipotético para la protonación de un alqueno se vea como el de la figura 6.17.

FIGURA 6.17 ▼

Estructura hipotética de un estado de transición en la protonación de un alqueno. Dicho estado está más cerca —tanto en energía como en estructura— al carbocatión que al alqueno. Por consiguiente, un aumento de estabilidad del carbocatión (menor $\Delta G°$) también incrementa la estabilidad del estado de transición (menor $\Delta G^{\ddagger}$).

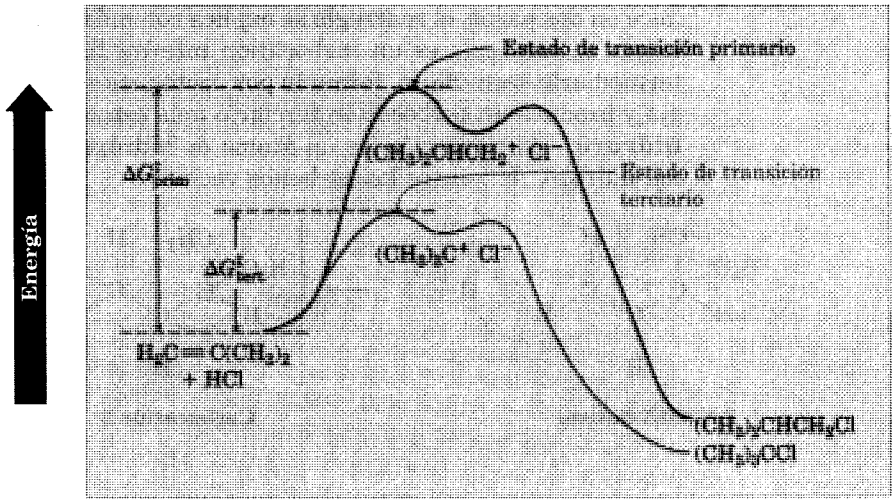


Dado que el estado de transición en la protonación de un alqueno se parece al carbocatión producido, podemos imaginar que es una estructura en que uno de los átomos de carbono del alqueno casi se ha rehibridado de sp^2 a sp^3 y el carbono restante del alqueno tiene gran parte de la carga positiva. Este estado de transición se estabiliza por hiperconjugación y por efectos inductivos casi de la misma forma que el carbocatión producido. Cuantos más grupos alquilo haya, la estabilización del estado de transición será mayor y dicho estado se alcanzará con más rapidez. La figura 6.18 resume el caso, mostrando perfiles de energía de reacciones competitivas, para la reacción del 2-metilpropeno con el HCl.

Problema 6.18 ¿Qué hay respecto del segundo paso en la adición electrofílica de HCl a un alqueno, la reacción de un ion cloruro con el carbocatión intermediario? ¿Esta etapa es exorgánica o endorgánica? ¿El estado de transición del segundo paso se parece al reactivo (carbocatión) o al producto (cloroalcano)? Bosqueje el posible aspecto de la estructura del estado de transición.

FIGURA 6.18 ▼

Diagrama de energía de reacción para la adición electrofílica de HCl al 2-metilpropeno. El catión terciario intermediario se forma con más rapidez que el catión primario porque es más estable. Los mismos factores que vuelven más estable al catión terciario también hacen más estable al estado de transición que lo produce.



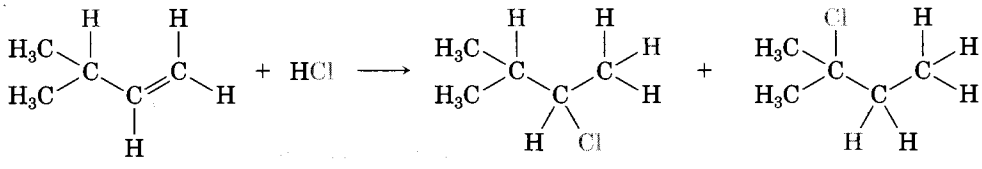
6.12 Pruebas del mecanismo de la adición electrofílica: rearreglos de carbocationes

Frank C. Whitmore

Nació en North Attleboro, Massachusetts, en 1887, y obtuvo su doctorado en Harvard, mientras trabajaba con E. L. Jackson. Fue profesor de química en Minnesota, Northwestern y en la Universidad Estatal de Pennsylvania. Su apodo era "Rocky" y escribió un renombrado texto de química orgánica. Murió en 1947.

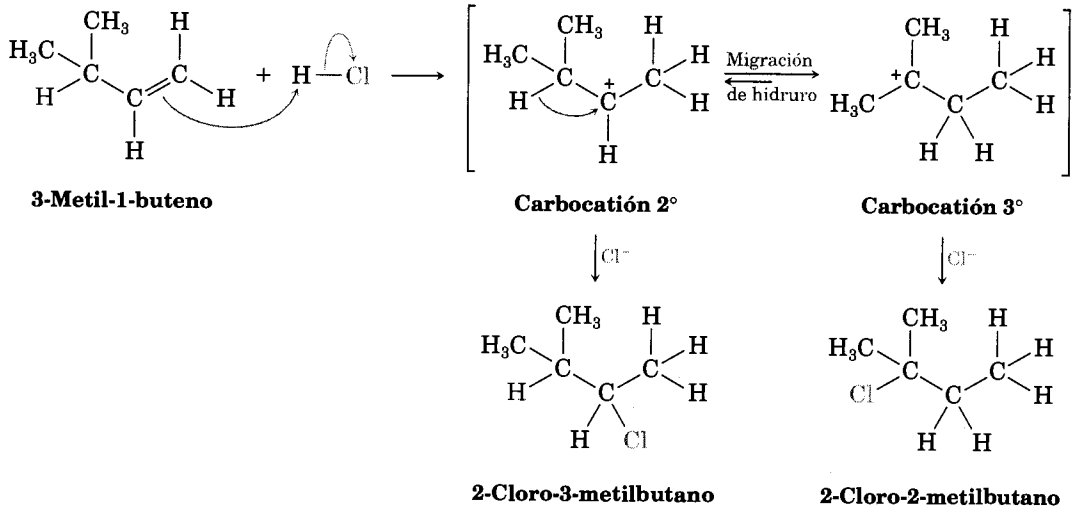
¿Cómo sabemos que el mecanismo de adición de HX a alquenos a través del carbocatión es correcto? La respuesta es que *no* lo sabemos o al menos no lo sabemos con certidumbre total. Aunque se puede *descalificar* un mecanismo *incorrecto* de reacción demostrando que no explica satisfactoriamente los datos observados, un mecanismo de reacción correcto nunca se puede demostrar por completo. Lo mejor que podemos hacer es demostrar que un mecanismo propuesto es consistente con todos los datos conocidos. Si se explican suficientes hechos en forma satisfactoria, el mecanismo quizá sea correcto.

¿Qué pruebas hay para respaldar el mecanismo en dos etapas con el carbocatión que hemos propuesto para la reacción de los HX con los alquenos? ¿Cómo saber que los dos reactivos, HX y alqueno, no se acercan simplemente en un paso y forman el producto final, sin pasar por un carbocatión intermediario? F. C. Whitmore descubrió, en la década de 1930, una de las mejores pruebas del mecanismo del carbocatión. Encontró que los *rearreglos* estructurales ocurren con frecuencia durante la reacción de un HX con un alqueno. Por ejemplo, la reacción del HCl con el 3-metil-1-buteno produce una cantidad apreciable de 2-cloro-2-metilbutano, además del producto "esperado", que es el 2-cloro-3-metilbutano:



3-Metil-1-buteno | **2-Cloro-3-Metilbutano (alrededor de 50%)** | **2-Cloro-2-Metilbutano (alrededor de 50%)**

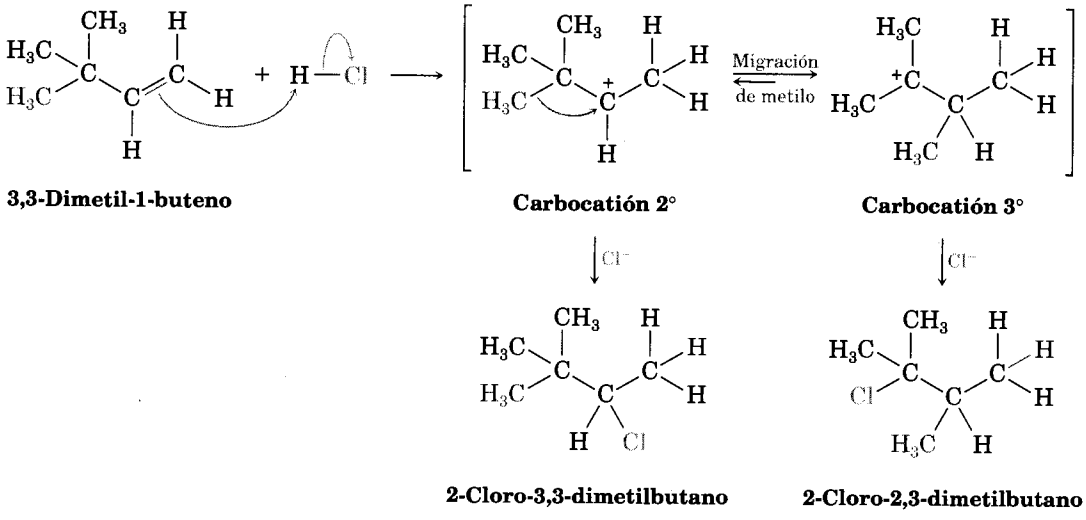
¿Cómo se puede explicar la formación del 2-cloro-2-metilbutano? Si la reacción se efectuara en una etapa, sería difícil explicar el rearreglo, pero si se produce en dos pasos, el rearreglo se explica con más facilidad. Whitmore sugirió que lo que se rearregla es un carbocatión intermediario. El segundo carbocatión intermediario secundario, formado por protonación del 3-metil-1-buteno, se rearregla y produce un carbocatión terciario más estable mediante una **migración de hidruro** —la migración de un átomo de hidrógeno con su par de electrones (un ion hidruro, $:H^-$) entre los carbonos vecinos:



3-Metil-1-buteno **Carbocatión 2°** **Carbocatión 3°**

2-Cloro-3-metilbutano **2-Cloro-2-metilbutano**

Los rearreglos de carbocatión también se pueden deber a la migración de un *grupo alquilo* con su par de electrones. Por ejemplo, la reacción del 3,3-dimetil-1-buteno con HCl produce una mezcla de partes iguales de 2-cloro-3,3-dimetilbutano no rearreglado, y de 2-cloro-2,3-dimetilbutano rearreglado. En este caso, un carbocatión secundario se rearregla y pasa a ser un carbocatión terciario más estable por medio de la migración de un grupo metilo:



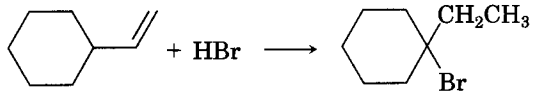
3,3-Dimetil-1-buteno **Carbocatión 2°** **Carbocatión 3°**

2-Cloro-3,3-dimetilbutano **2-Cloro-2,3-dimetilbutano**

Observe las semejanzas entre estos dos rearreglos de carbocatión: en ambos casos un grupo, que puede ser $:H^-$ o $:CH_3^-$, pasa a un carbono adyacente con carga positiva, *llevándose un par de electrones de enlace.* Asimismo, en ambos casos

un carbocatión menos estable se arregla y produce un ion más estable. En la química de los carbocationes son frecuentes los rearreglos de este tipo. En muchas partes de los próximos capítulos veremos que su ocurrencia en una reacción ofrece considerables pruebas mecánicas de la presencia de carbocationes intermediarios.

Problema 6.19 Al tratarlo con HBr, el vinilciclohexano presenta una adición y un rearreglo para producir 1-bromo-1-etilciclohexano. Proponga un mecanismo que explique este resultado.

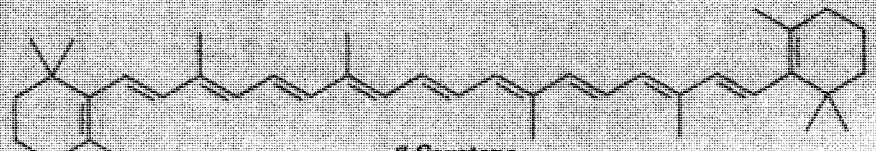


Vinilciclohexano **1-Bromo-1-etilciclohexano**

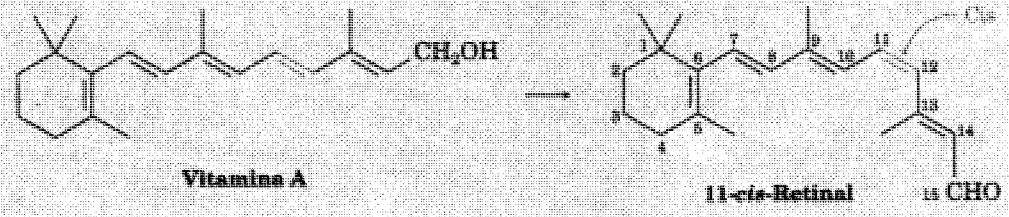
QUÍMICA EN ACCIÓN

Zanahorias, alquenos y la química de la visión

La medicina popular ha sostenido desde hace mucho que es bueno para los ojos comer zanahorias. Aunque esto quizá no sea verdad para los adultos saludables que tienen una dieta adecuada, no hay duda de que la química de las zanahorias y la de la visión se relacionan. Las zanahorias son ricas en β-caroteno, alqueno púrpura-anaranjado, excelente fuente alimenticia de vitamina A. Las enzimas del hígado convierten el β-caroteno en vitamina A, que se oxida y produce un aldehído llamado *trans-retinal*, a continuación se isomeriza debido al cambio de la geometría del doble enlace C11-C12 y forma 11-*cis*-retinal, el pigmento sensible a la luz en que se basan los sistemas visuales de todo organismo vivo.



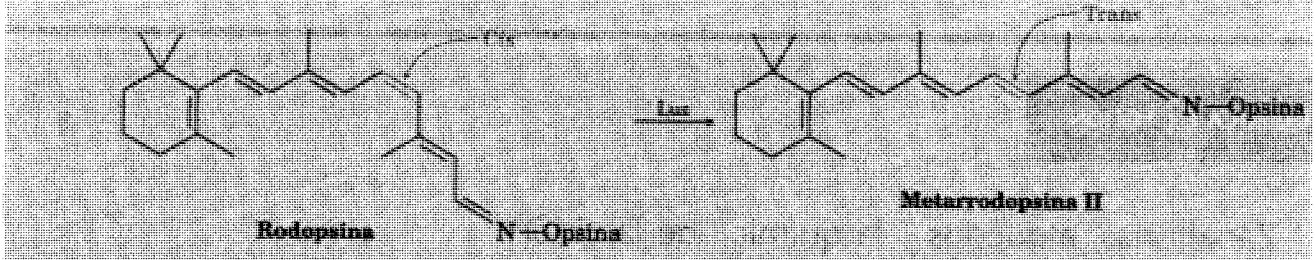
β-Caroteno



Vitamina A **11-*cis*-Retinal**

(continúa) ▶

Hay dos clases de células receptoras sensibles a la luz en la retina del ojo humano: los *bastones* y los *conos*. Los 3 millones de bastoncillos (cifra aproximada) sirven para ver con luz tenue, mientras que los cien millones de conos funcionan con luz brillante y perciben los colores brillantes. En los bastoncillos del ojo, el 11-*cis*-retinal se convierte en *rodopsina*, sustancia sensible a la luz que se forma a partir de la proteína *opsina* y el 11-*cis*-retinal. Cuando la luz llega a los bastones, el doble enlace C11–C12 se isomeriza y se produce la *trans*-rodopsina, llamada *metarrodopsina II*. Esta isomerización cis-trans de la rodopsina va acompañada por un cambio de la geometría molecular, que a su vez causa la emisión de un impulso nervioso al cerebro, donde es captado como visión. (A falta de luz, la isomerización cis–trans dura unos 1100 años, ¡y en la luz tarda menos de 2×10^{-11} segundos!)



Rodopsina **Metarrodopsina II**

La metarrodopsina II regresa a rodopsina pasando por varias etapas que involucran la ruptura del *trans*-retinal; la isomerización cis–trans se invierte hasta la 11-*cis*-retinal.

[redacted]

Los bastoncillos de la retina sirven para ver con luz tenue.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

alqueno, 188
calor de hidrogenación ($\Delta H°_{hidróg}$), 204
geometría E, 198
geometría Z, 198
grado de insaturación, 191
grupo alilo, 194
grupo metileno, 194
grupo vinilo, 194
hiperconjugación, 205
migración de hidruro, 220
no saturado, 190
postulado de Hammond, 217
reacción de adición electrofílica, 206
regioespecífica, 209
regla de Markovnikov, 209
reglas de secuencia, 198

Los **alquenos** son hidrocarburos que contienen uno o más dobles enlaces carbono–carbono. En virtud de que contienen menos hidrógenos que los alcanos con la misma cantidad de átomos de carbono, con frecuencia se les dice **no saturados**.

Tienen restringida la rotación en torno al doble enlace, por lo que los alquenos sustituidos pueden existir como isómeros cis–trans. La geometría de un doble enlace se puede especificar aplicando las **reglas de secuencia** de Cahn-Ingold-Prelog, que asignan prioridades a los sustituyentes vecinos al doble enlace. Si los grupos de gran prioridad en cada átomo de carbono están del mismo lado del doble enlace, la geometría es ***Z*** (de *zusammen*, "juntos"); si se encuentran en lados opuestos del doble enlace, la geometría es ***E*** (de *entgegen*, "opuesto"). El orden de estabilidad de los alquenos sustituidos es

Tetrasustituido > Trisustituido > Disustituido > Monosustituido

$R_2C{=}CR_2$ > $R_2C{=}CHR$ > $RCH{=}CHR \approx R_2C{=}CH_2$ > $RCH{=}CH_2$

La química de los alquenos está dominada por **reacciones de adición electrofílica**. Cuando reacciona un HX con un alqueno sustituido en forma asimétrica, la **regla de Markovnikov** establece que todo el H se añade al carbono con menos sustituyentes alquilo y que el grupo X se suma al carbono que tiene más. Las adiciones electrofílicas a los alquenos se efectúan pasando por *carbocationes* intermediarios, formados por la reacción del enlace π nucleofílico con el H^+ electrofílico. El orden de estabilidad de los carbocationes es:

Terciario (3°) > Secundario (2°) > Primario (1°) > Metilo

R_3C^+ > R_2CH^+ > RCH_2^+ > CH_3^+

La regla de Markovnikov se puede enunciar de nuevo diciendo que en la adición de un HX a un alqueno se forma el carbocatión intermediario más estable. El **postulado de Hammond** explica este resultado diciendo que el estado de transición de un paso exergónico de reacción se parece al reactivo en términos estructurales, y el estado de transición de un paso endergónico de reacción, al producto. En vista de que un paso de protonación de alqueno es endergónico, la estabilidad del carbocatión más sustituido se refleja en la del estado de transición a partir del cual se forma.

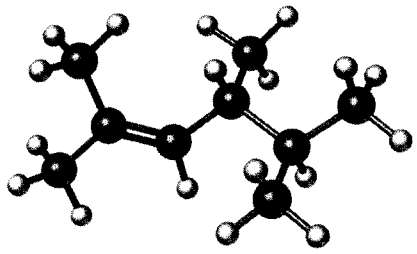
Las pruebas que respaldan el mecanismo de carbocatión para las adiciones electrofílicas provienen de la observación de que con frecuencia hay *rearreglos* estructurales durante la reacción. Los rearreglos se efectúan por la migración de un ion hidruro, $:H^-$ (**migración de hidruro**) o de un grupo alquilo anión, $:R^-$, desde un átomo de carbono hasta el átomo de carbono adyacente con carga positiva. El resultado es la isomerización de un carbocatión menos estable para producir uno más estable.

Visualización de la química

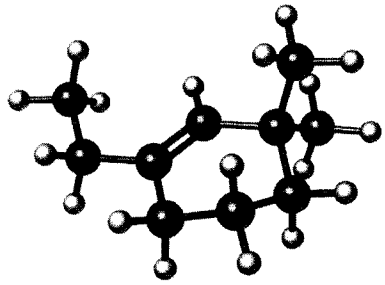
(*Los problemas 6.1 a 6.19 están incluidos en el desarrollo del capítulo.*)

6.20 Escriba los nombres IUPAC de los alquenos que siguen y convierta cada figura en una estructura de esqueleto:

(a)

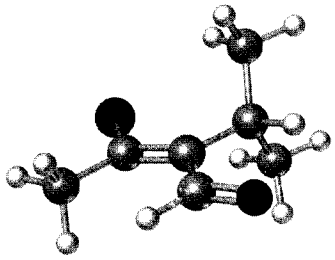


(b)

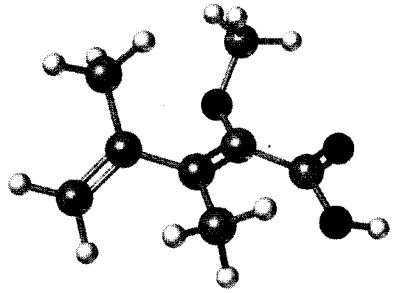


6.21 Asigne la geometría *E* o *Z* a los alquenos siguientes y transforme cada figura en una estructura de esqueleto (negro = O, gris oscuro = Cl).

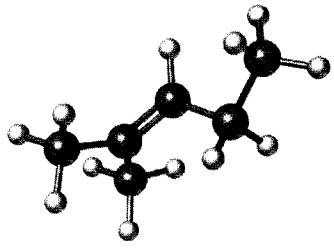
(a)



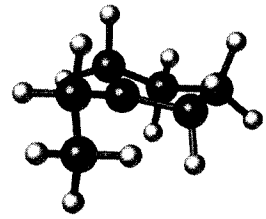
(b)



6.22 La figura adjunta *no* representa a una molécula estable. ¿Por qué?



6.23 El carbocatión anexo es intermediario en la reacción de adición electrofílica de HCl a dos alquenos distintos. Identifique ambos y diga cuáles enlaces C–H del carbocatión están alineados para la máxima hiperconjugación con el orbital *p* vacante del carbono con carga positiva.



Problemas adicionales

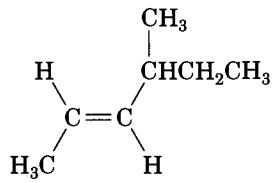
6.24 Calcule el grado de insaturación en las fórmulas que siguen y trace cinco estructuras posibles de cada una:

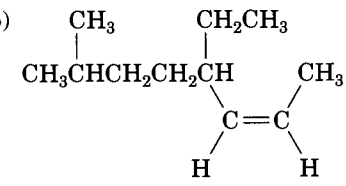
(a) $C_{10}H_{16}$ (b) C_8H_8O (c) $C_7H_{10}Cl_2$
(d) $C_{10}H_{16}O_2$ (e) $C_5H_9NO_2$ (f) $C_8H_{10}ClNO$

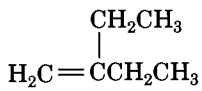
6.25 Un compuesto de fórmula $C_{10}H_{14}$ participa en una hidrogenación catalítica, pero sólo absorbe dos equivalentes molares de hidrógeno. ¿Cuántos anillos tiene ese compuesto?

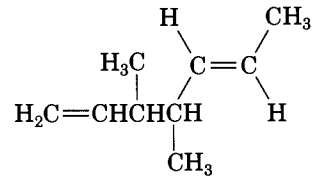
6.26 Un compuesto de fórmula $C_{12}H_{13}N$ contiene dos anillos. ¿Cuántos equivalentes molares de hidrógeno absorbe si todas las insaturaciones que quedan son dobles enlaces?

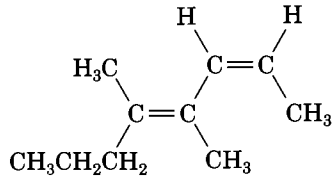
6.27 Escriba los nombres IUPAC de estos alquenos:

(a) 

(b) 

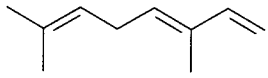
(c) 

(d) 

(e) 

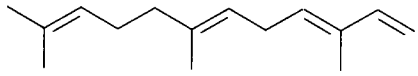
(f) $H_2C{=}C{=}CHCH_3$

6.28 El ocimeno es un trieno que se encuentra en los aceites esenciales de muchas plantas. Indique su nombre IUPAC y estereoquímica.



Ocimeno

6.29 El α-farneseno es uno de los componentes de la cera natural de las manzanas. Señale su nombre IUPAC y estereoquímica.



α-Farneseno

6.30 Trace las estructuras que corresponden a los nombres sistemáticos que siguen:
(a) (4*E*)-2,4-Dimetil-1,4-hexadieno
(b) *cis*-3,3-Dimetil-4-propil-1,5-octadieno
(c) 4-Metil-1,2-pentadieno
(d) (3*E*,5*Z*)-2,6-Dimetil-1,3,5,7-octatetraeno
(e) 3-Butil-2-hepteno
(f) *trans*-2,2,5,5-Tetrametil-3-hexeno

6.31 El nombre sistemático del menteno, hidrocarburo que se encuentra en las plantas de menta, es 1-isopropil-4-metilciclohexeno. Trace su estructura.

6.32 Dibuje las estructuras de los seis isómeros del penteno, C_5H_{10}, incluyendo los isómeros *E* y *Z;* escriba sus nombres.

6.33 Dibuje y denomine las estructuras de los 17 isómeros del hexeno, C_6H_{12}, incluyendo los isómeros *E* y *Z*.

6.34 El *trans*-2-buteno es más estable que el *cis*-2-buteno, sólo en 4 kJ/mol, pero el *trans*-2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno es más estable que el *cis*-2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno, en 39 kJ/mol. Explique la razón.

	$\Delta H°_{\text{hidróg}}$	
Alqueno	**(kJ/mol)**	**(kcal/mol)**
cis-2-Buteno	−119.7	−28.6
trans-2-Buteno	−115.5	−27.6
cis-2,2,5,5-Tetrametil-3-hexeno	−151.5	−36.2
trans-2,2,5,5-Tetrametil-3-hexeno	−112.6	−26.9

6.35 Normalmente, un alqueno trans es *más* estable que su isómero cis. Sin embargo, el *trans*-cicloocteno es *menos* estable, en 38.5 kJ/mol, que el *cis*-cicloocteno. Explique por qué.

6.36 El *trans*-cicloocteno es menos estable que el *cis*-cicloocteno, en 38.5 kJ/mol, pero el *trans*-ciclononeno es menos estable que el *cis*-ciclononeno, sólo en 12.2 kJ/mol. Explique la razón.

6.37 El aleno (1,2-propadieno, $H_2C{=}C{=}CH_2$) tiene dos dobles enlaces adyacentes. ¿Qué tipo de hibridación presenta el carbono central? Esquematice los orbitales de enlace π del aleno. ¿Qué forma debe tener la molécula del aleno?

6.38 El calor de hidrogenación del aleno (problema 6.37) para obtener propano es −295 kJ/mol, y el de hidrogenación de un alqueno típico monosustituido, como el propeno, es −126 kJ/mol.

¿El aleno es más o menos estable que lo que cabría esperar para un dieno? Explique por qué.

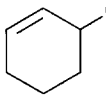
6.39 Defina el producto principal de cada una de las reacciones siguientes:

(a) $CH_3CH_2CH{=}C(CH_3)CH_2CH_3 + HCl \longrightarrow ?$

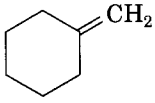
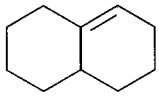
(b) 1-Etilciclopenteno + HBr $\longrightarrow$?

(c) 2,2,4-Trimetil-3-hexeno + HI $\longrightarrow$?

(d) 1,6-Heptadieno + 2 HCl $\longrightarrow$?

(e)  + HBr $\longrightarrow$?

6.40 Diga cuál será el producto principal de la adición de HBr a cada uno de los alquenos siguientes:

(a)  (b)  (c) $CH_3CH{=}CHCH(CH_3)CH_3$

6.41 Jerarquice en orden descendente los conjuntos de sustituyentes que siguen según las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog:

(a) $-CH_3$, $-Br$, $-H$, $-I$

(b) $-OH$, $-OCH_3$, $-H$, $-COOH$

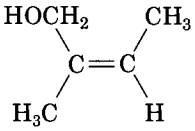
(c) $-COOH$, $-COOCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_3$

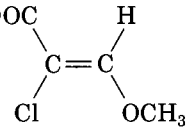
(d) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(=O)CH_3$

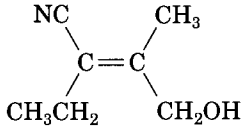
(e) $-CH{=}CH_2$, $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2Br$

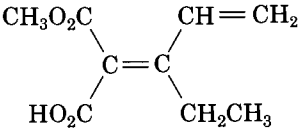
(f) $-CH{=}CH_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$

6.42 Asigne la configuración *E* o *Z* a cada uno de los alquenos siguientes:

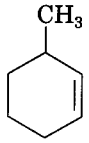
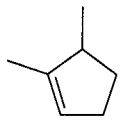
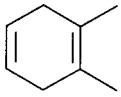
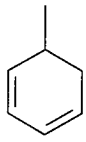
(a) 

(b) 

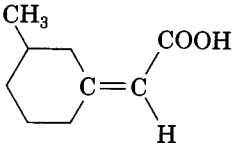
(c) 

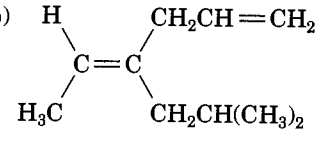
(d) 

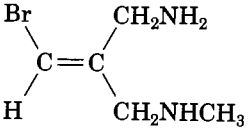
6.43 Escriba los nombres IUPAC de estos cicloalquenos:

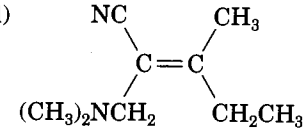
(a) 
(b) 
(c) 
(d) 
(e) 
(f) 

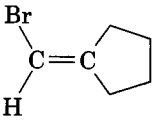
6.44 ¿Cuál de las designaciones *E,Z* siguientes son correctas y cuáles son incorrectas?

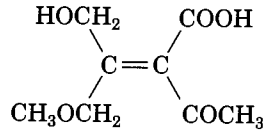
(a) 
Z

(b) 
E

(c) 
Z

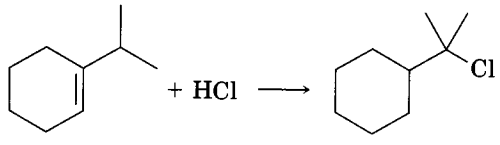
(d) 
E

(e) 
Z

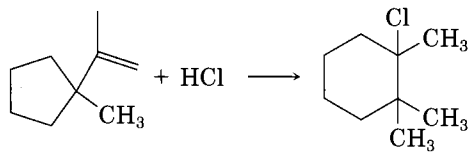
(f) 
E

6.45 Con las energías de disociación de enlace de la tabla 5.3, calcule el $\Delta H°$ para la reacción del etileno con HCl, HBr y HI. ¿Cuál reacción es la más favorable?

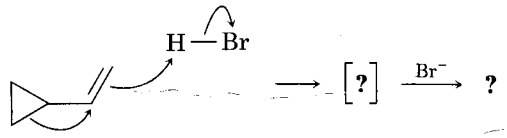
6.46 En la adición del HCl al 1-isopropilciclohexeno se obtiene un producto rearreglado. Proponga un mecanismo, mostrando las estructuras de los intermediarios y use flechas curvas para indicar el flujo de los electrones en cada paso.



6.47 La adición de HCl al 1-isopropenil-1-metilclopentano produce 1-cloro-1,2,2-trimetilciclohexano. Proponga un mecanismo donde se vean las estructuras de los intermediarios; use flechas curvas para señalar el flujo de los electrones en cada paso.



6.48 El vinilciclopropano reacciona con el HBr y produce un bromuro de alquilo rearreglado. Siga el flujo de electrones representado por las flechas curvas, indique entre corchetes la estructura del intermediario y muestre la estructura del producto final.

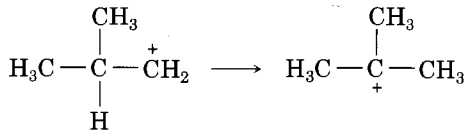


Vinilciclopropano

6.49 Calcule el grado de insaturación en cada una de las fórmulas siguientes:

(a) Colesterol, $C_{27}H_{46}O$
(b) DDT, $C_{14}H_9Cl_5$
(c) Prostaglandina E_1, $C_{20}H_{34}O_5$
(d) Cafeína, $C_8H_{10}N_4O_2$
(e) Cortisona, $C_{21}H_{28}O_5$
(f) Atropina, $C_{17}H_{23}NO_3$

6.50 El catión isobutilo se rearregla en forma espontánea y genera el catión *ter*-butilo por una migración de hidruro:



Catión isobutilo **Catión *ter*-butilo**

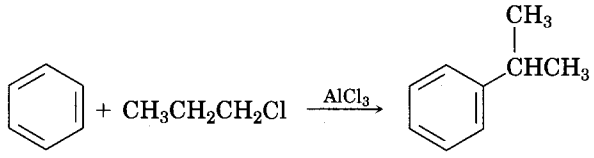
¿Este rearreglo es exergónico o endergónico? Dibuje el estado de transición que —según usted— podría tener la migración del hidruro, de acuerdo con el postulado de Hammond.

6.51 Trace un diagrama de energía de reacción para la adición del HBr al 1-penteno. En una curva del diagrama indique la formación del 1-bromopentano, y en otra —en el mismo diagrama—, la formación del 2-bromopentano. Identifique las posiciones de todos los reactivos, intermediarios y productos finales. ¿Cuál curva tiene el carbocatión intermediario de más energía? ¿Cuál tiene el primer estado de transición de más energía?

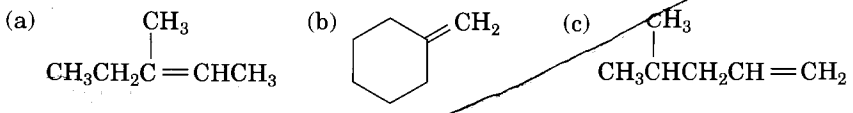
6.52 Esquematice las estructuras de los estados de transición que intervienen en la reacción del HBr con el 1-penteno (problema 6.51). Diga si cada estructura se parece al reactivo o al producto.

Perspectiva

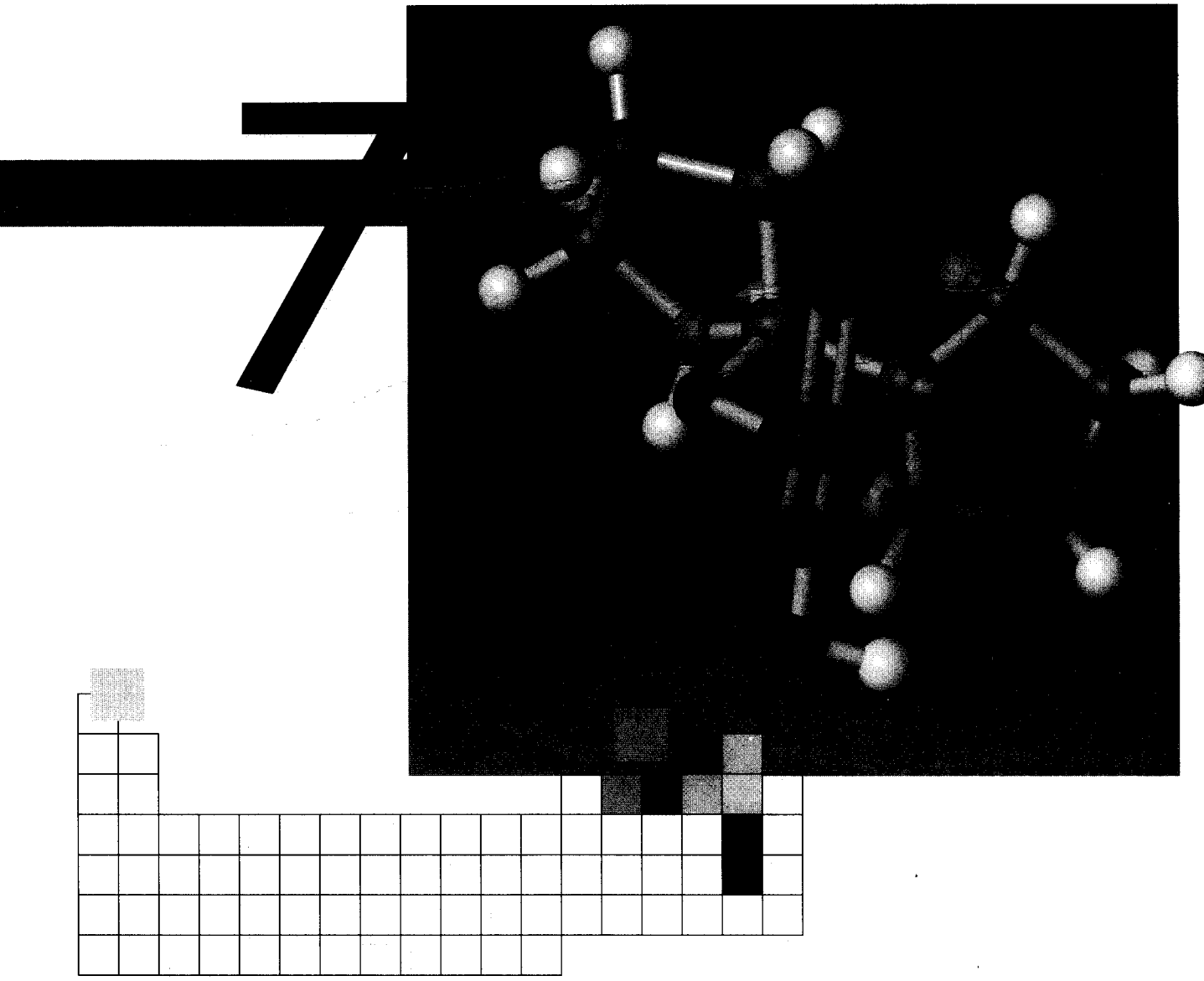
6.53 Los compuestos aromáticos, como el benceno, reaccionan con los cloruros de alquilo en presencia del catalizador $AlCl_3$ y dan lugar a alquilbencenos. La reacción sucede a través de un carbocatión intermediario, formado por la reacción del cloruro de alquilo con $AlCl_3$ ($R{-}Cl + AlCl_3 \longrightarrow R^+ + AlCl_4^-$). ¿Cómo se puede explicar la observación que la reacción del benceno con 1-cloropropano produce isopropilbenceno como producto principal? (Véase la Sec. 16.3.)



6.54 Los alquenos se pueden convertir en alcoholes si se les añade agua catalizada con un ácido. Suponga que sea válida la regla de Markovnikov y diga cuál es el alcohol más importante que se produce a partir de cada uno de los alquenos siguientes. (Véase la Sec. 7.4.)

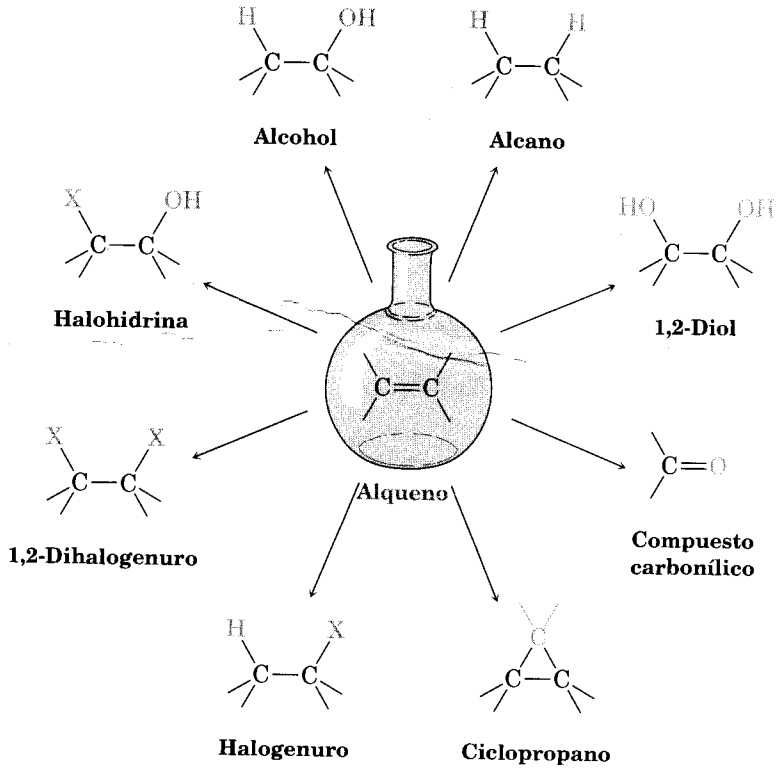


6.55 La reacción del 2,3-dimetil-1-buteno con HBr produce un bromoalcano, $C_6H_{13}Br$. Al tratarlo con KOH en metanol, se elimina el HBr y se forma un hidrocarburo que es isómero del alqueno inicial. ¿Cuál es la estructura de este hidrocarburo y cómo cree que se forma a partir del bromoalcano? (Véanse las Secs. 11.10 y 11.11.)



Alquenos: reacciones y síntesis

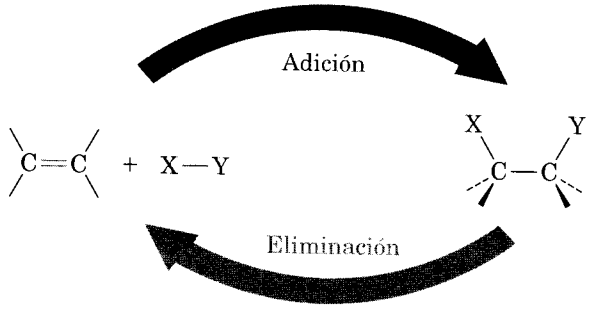
La adición de electrófilos a los alquenos es una reacción útil y general, que hace posible la síntesis de muchas clases de compuestos. Aunque hasta ahora sólo hemos estudiado la adición de un HX, también se añaden muchos otros electrófilos a los alquenos. En este capítulo veremos cómo se preparan los alquenos, describiremos muchos otros ejemplos de sus reacciones de adición y repasaremos la gran variedad de compuestos que se pueden preparar con ellos.



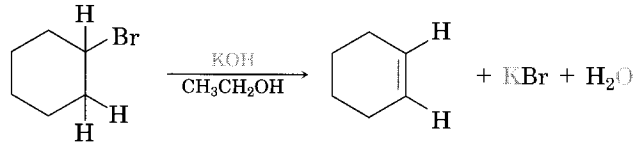
7.1 Preparación de alquenos: perspectiva de las reacciones de eliminación

Antes de abordar el tema principal de este capítulo, las reacciones de los alquenos, echaremos un vistazo al modo en que se preparan. El tema es un poco complicado, por lo que regresaremos a él en el capítulo 11 y lo estudiaremos con más detalle.

Así como la química de los alquenos está dominada por las reacciones de adición, la preparación de los alquenos lo está por las reacciones de eliminación. En muchos aspectos, las adiciones y las eliminaciones son las dos caras de la misma moneda; esto es, una reacción de adición podría suponer la *adición* de HBr o de H_2O a un alqueno para formar un halogenuro de alquilo o un alcohol, mientras que en una reacción de eliminación podría intervenir la *pérdida* de HBr o de H_2O del halogenuro o del alcohol a fin de generar un alqueno.

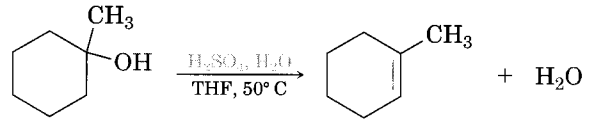


Las dos reacciones de eliminación formadoras de alqueno más comunes son **deshidrohalogenación** —pérdida de HX de un halogenuro de alquilo— y **deshidratación** —pérdida de agua de un alcohol—. Por lo general, la deshidrohalogenación se lleva a cabo debido a la reacción de un halogenuro de alquilo con una base fuerte, como el hidróxido de potasio. Por ejemplo, al tratar el bromociclohexano con KOH en solución de etanol, se produce ciclohexeno:

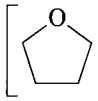


Bromociclohexano **Ciclohexeno (81%)**

Con frecuencia, la deshidratación se hace tratando un alcohol con un ácido fuerte. Por ejemplo, hay pérdida de agua y se forma 1-metilciclohexeno cuando se calienta 1-metilciclohexanol con ácido sulfúrico acuoso en solución de tetrahidrofurano (THF):



1-Metilciclohexanol **1-Metilciclohexeno (91%)**

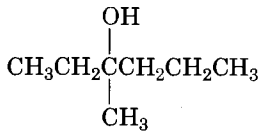


Tetrahidrofurano (THF), un solvente común

Las reacciones de eliminación son tan complicadas que lo mejor es aplazar su descripción detallada hasta el capítulo 11. Por el momento basta darse cuenta que los alquenos se obtienen con facilidad a partir de precursores simples.

Problema 7.1 Uno de los problemas de las reacciones de eliminación es que con frecuencia se forman mezclas de productos. Por ejemplo, al tratar 2-bromo-2-metilbutano con KOH en etanol se obtiene una mezcla de dos alquenos. ¿Cuáles son sus estructuras probables?

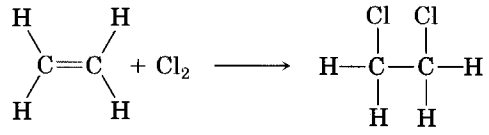
Problema 7.2 ¿Cuántos alquenos, incluyendo los isómeros *E,Z*, se podrían obtener por deshidratación del 3-metil-3-hexanol con ácido sulfúrico acuoso?



3-Metil-3-hexanol

7.2 Adición de halógenos a alquenos

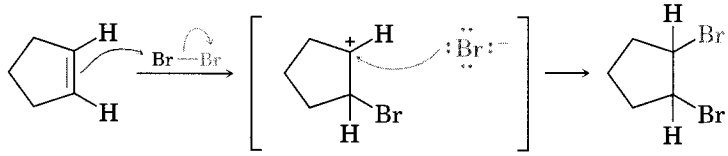
El bromo y el cloro se suman con facilidad a los alquenos para formar 1,2-dihaloalcanos. Por ejemplo, se sintetizan unos 6 millones de toneladas anuales de 1,2-dicloroetano (dicloruro de etileno) en la industria, añadiendo Cl_2 al etileno. Este producto se usa como solvente y como materia prima para la fabricación del policloruro de vinilo (PVC).



Etileno **1,2-Dicloroetano (dicloruro de etileno)**

El flúor es demasiado reactivo y difícil de controlar para la mayor parte de las aplicaciones del laboratorio, y el yodo no reacciona con la mayor parte de los alquenos.

Con base en lo que hemos visto hasta ahora, un mecanismo posible para la reacción del bromo con los alquenos podría ser atacar el par de electrones π del alqueno con Br_2, lo que rompe el enlace Br–Br y desplaza al ion Br^-. El resultado neto sería la adición electrofílica de Br^+ al alqueno y la producción de un carbocatión, que seguiría reaccionando con Br^- hasta formar el producto dibromado de adición:



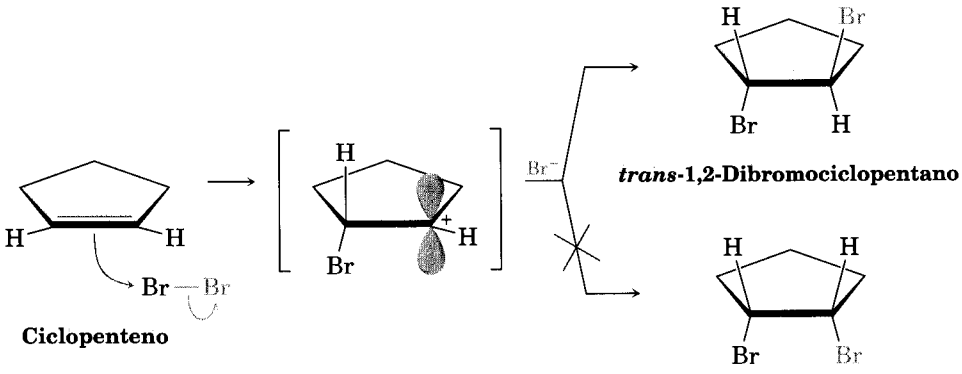
Aunque este mecanismo parece razonable, no concuerda por completo con los hechos conocidos. En particular, no explica la *estereoquímica* de la reacción de adición; es decir, no nos dice cuál estereoisómero se forma.

Regresemos a la reacción del Br_2 con ciclopenteno y supongamos que el Br^+ se suma al ciclopenteno desde la cara inferior del anillo, con lo que se forma el carbocatión intermediario que se ve en la figura 7.1. (La adición podría suceder también a partir de la cara superior, pero sólo examinaremos una de las posibilidades para simplificar las cosas.) Dado que el carbono con carga positiva en el intermediario es plano y su hibridación es sp^2, el ion Br^- podría atacarlo desde la cara superior o la inferior en el segundo paso de la reacción, para formar una *mezcla* de productos. Uno de los productos tiene los dos átomos de Br en la misma cara del anillo (cis), y el otro, en caras opuestas (trans). Sin embargo, se encuentra que sólo se produce *trans*-1,2-dibromociclopentano; no se forma nada del producto cis. En ese caso se dice que la reacción se efectúa con **estereoquímica anti,** lo cual significa que los dos bromos provienen de lados opuestos de la molécula; en este caso, uno de la cara superior del anillo, y el otro, de la cara inferior.

George Kimball e Irving Roberts sugirieron en 1937 una explicación de la estereoquímica anti; propusieron que el producto intermedio real de la reacción no es un carbocatión, sino un **ion bromonio, R_2Br^+**. (En forma análoga, un **ion**

FIGURA 7.1 ▼

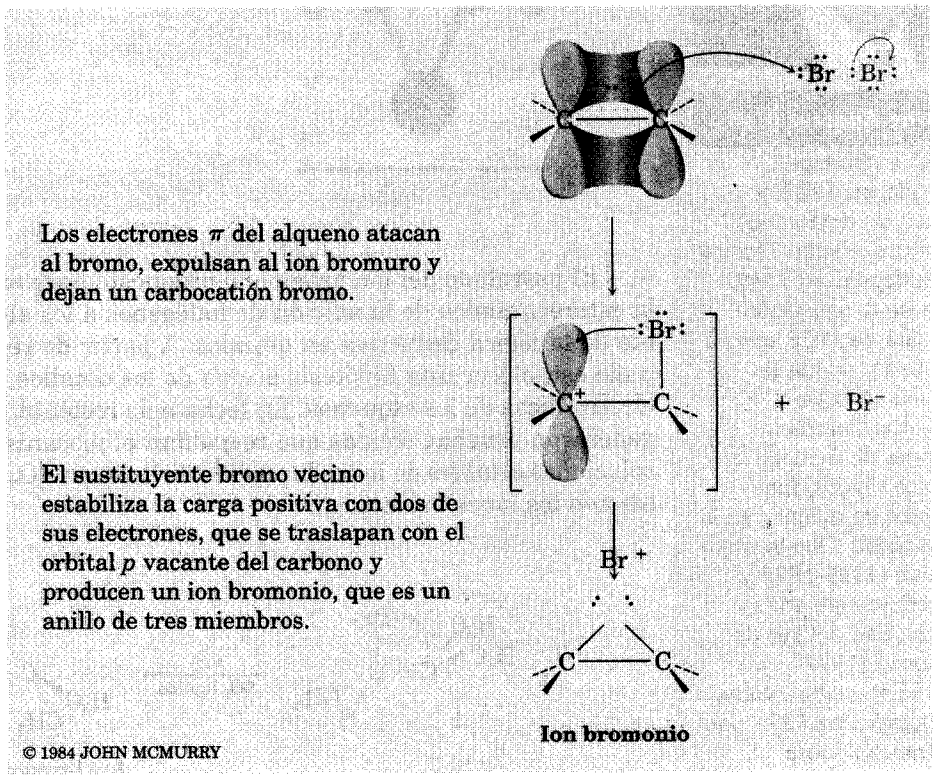
Estereoquímica de la reacción de adición de Br_2 al ciclopenteno. Sólo se origina el producto trans.



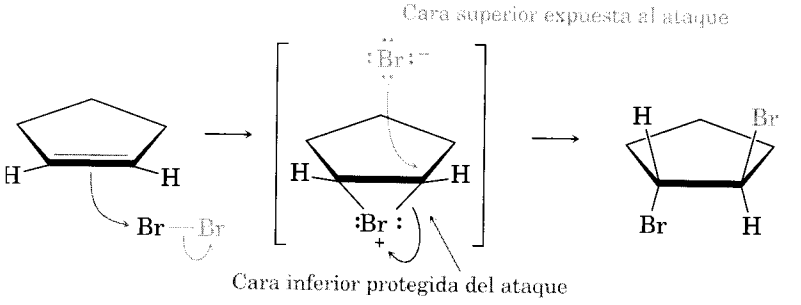
cloronio contiene un cloro divalente con carga positiva, R_2Cl^+.) En el caso presente, el ion bromonio es un anillo de tres miembros y aparece por la donación del par de electrones no compartido del bromo al orbital *p* vacante del carbocatión vecino (Fig. 7.2). Aunque en esa figura parece que el ion bromonio se forma en etapas, se expuso así para mayor claridad, dado que se produce en un solo paso mediante la interacción del alqueno con Br^+.

FIGURA 7.2 ▼

Formación de un ion bromonio intermediario debida a la adición electrofílica de Br^+ a un alqueno.



¿Cómo se explica la estereoquímica anti de la adición del ciclopenteno con la formación de un ion bromonio? Si este ion es el intermediario, podemos imaginar que el átomo de bromo, que es grande, puede "escudar" sólo uno de los lados de la molécula. El ataque del ion Br^- durante el segundo paso podría llevarse a cabo sólo en la cara opuesta, que no está protegida, con lo que se formaría el producto trans.

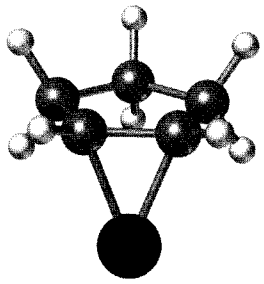


Ciclopenteno **Ion bromonio intermediario** ***trans*-1,2-Dibromo-ciclopentano**

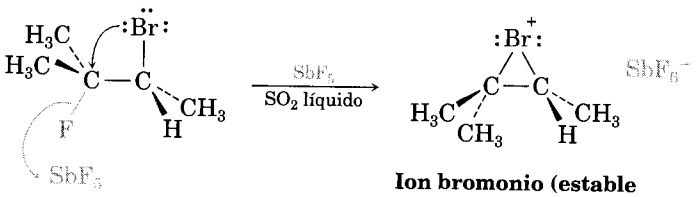


George Andrew Olah

Nació en Budapest, Hungría, en 1927, y recibió un doctorado en la Universidad Técnica de Budapest, en 1949. Durante la revolución húngara de 1956 emigró a Canadá, donde se empleó en la Dow Chemical Company. Después de mudarse a Estados Unidos, fue profesor de química en la Universidad Case-Western Reserve (1965-1977 y posteriormente en la Universidad del Sur de California (1977-). Recibió el Premio Nobel de Química en 1994 por sus trabajos sobre carbocationes.



El postulado del ion bromonio, propuesto hace más de 60 años para explicar la estereoquímica de la adición de halógenos a los alquenos, es un ejemplo notable de la lógica deductiva en química. A partir de resultados experimentales, se pudo establecer una hipótesis acerca de los detalles mecánicos de las reacciones electrofílicas de los alquenos. En fecha más reciente, los trabajos de George Olah generaron pruebas sólidas que respaldan el mecanismo. Olah preparó y estudió soluciones *estables* de iones bromonio cíclicos, en SO_2 líquido. No hay duda que sí existen los iones bromonio.



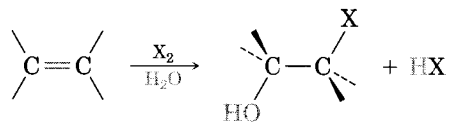
Ion bromonio (estable en solución de SO_2)

Problema 7.3 ¿Qué producto espera obtener al añadir Cl_2 al 1,2-dimetilciclohexeno? Muestre la estereoquímica del producto.

Problema 7.4 A diferencia de la reacción en el problema 7.3, la adición del HCl al 1,2-dimetilciclohexeno produce una mezcla de dos sustancias. Indique la estereoquímica de cada una y explique por qué resulta una mezcla.

7.3 Formación de halohidrinas

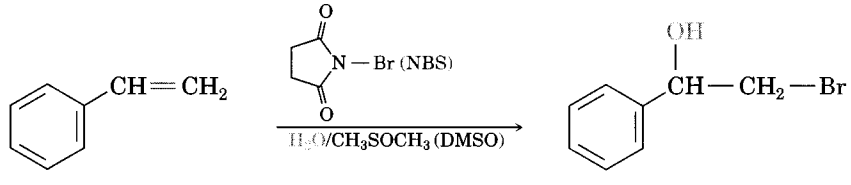
Hay muchas clases de adiciones electrofílicas distintas para los alquenos. Por ejemplo, los alquenos se suman al HO–Cl o HO–Br y el producto son alcoholes halogenados en 1,2, llamados **halohidrinas**. Sin embargo, éstas no se generan a partir de la reacción directa de un alqueno con HOBr o HOCl, sino indirectamente a través de la reacción del alqueno con Br_2 o Cl_2 en presencia de agua.



Alqueno **Halohidrina**

Hemos visto que cuando el Br_2 reacciona con un alqueno, el ion bromonio intermediario reacciona con el único nucleófilo presente, el ion Br^-. No obstante, si la reacción se efectúa *en presencia de un nucleófilo adicional*, el nucleófilo agregado puede interceptar al ion bromonio intermediario y la reacción se desvía hacia un producto distinto. Por ejemplo, en presencia de agua, ésta compite con el ion Br^- como nucleófilo y reacciona con el ion bromonio intermedio para producir una **bromohidrina**. El efecto neto es la adición del HO–Br al alqueno. La reacción se realiza por la ruta de la figura 7.3.

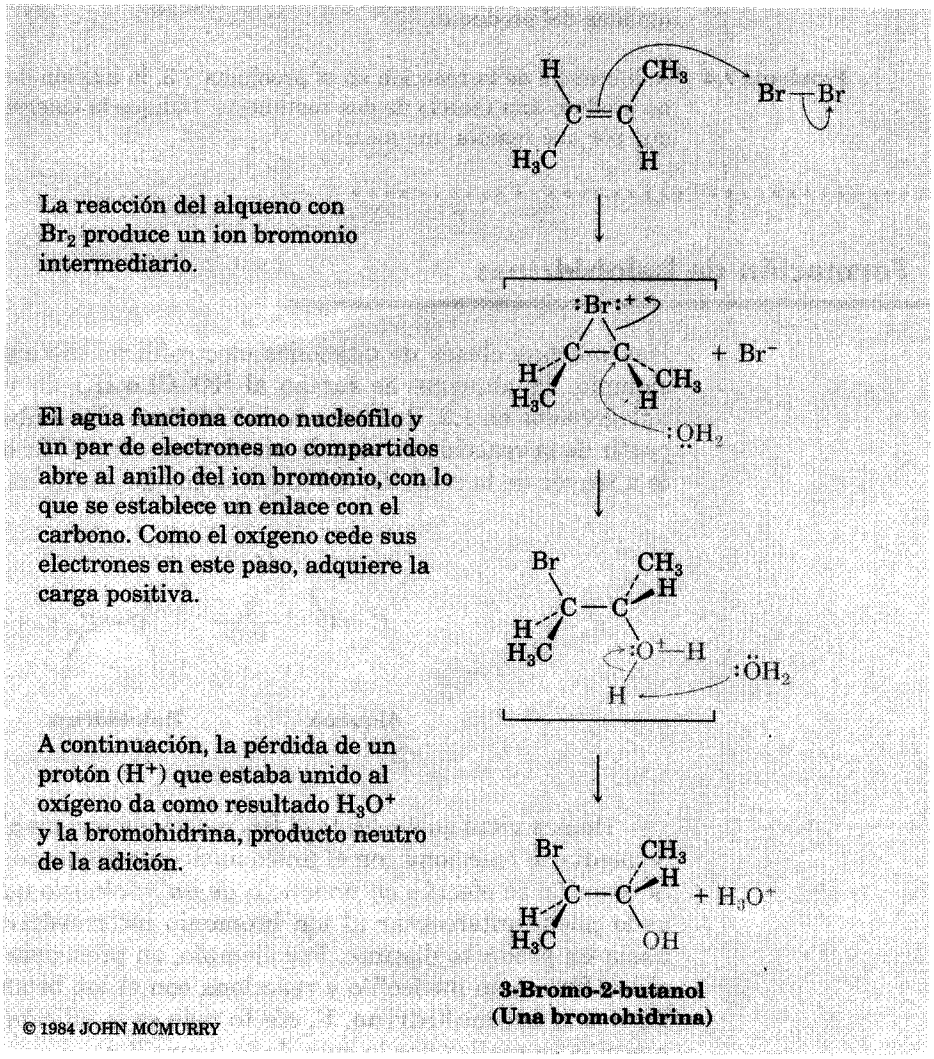
En la práctica, pocos alquenos son solubles en agua, es por ello que la formación de bromohidrina a menudo se lleva a cabo en un solvente, como dimetilsulfóxido acuoso CH_3SOCH_3 (DMSO), utilizando el reactivo llamado *N*-bromosuccinimida (NBS) como fuente de bromo. El NBS es una sustancia estable y de fácil manejo, que se descompone lentamente en agua y libera Br_2 a velocidad controlada. En las reacciones de adición se puede usar directamente el bromo, pero es más peligroso y difícil de manejar que la NBS.



Estireno **2-Bromo-1-feniletanol (76%)**

FIGURA 7.3 ▼

Mecanismo de la formación de bromohidrina debido a la reacción de un alqueno con Br_2 en presencia de agua. El agua actúa como nucleófilo y reacciona con el ion bromonio intermediario.



Observe que el anillo aromático del ejemplo anterior es inerte al Br_2, en las condiciones empleadas. Los anillos aromáticos son bastante más estables de lo que cabría esperar, propiedad que examinaremos en el capítulo 15.

Problema 7.5

¿Qué producto espera que se forme por la reacción del ciclopenteno con *N*-bromosuccinimida? Trace la estereoquímica de la reacción.

Problema 7.6 Cuando un alqueno asimétrico como el propeno se trata con *N*-bromosuccinimida en sulfóxido de dimetilo acuoso, el producto principal tiene al átomo de bromo enlazado con el átomo de carbono menos sustituido:

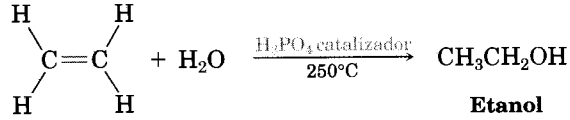
$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[DMSO]{NBS,\ H_2O} CH_3\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle |}{C}}HCH_2Br$$

¿Esta orientación está de acuerdo con la regla de Markovnikov? Explique por qué.

7.4 Adición de agua a alquenos: oximercuración

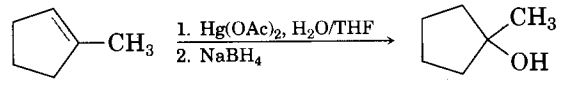
Se añade agua a los alquenos para producir alcoholes en un proceso llamado **hidratación.** La reacción tiene lugar al tratar al alcano con agua y un catalizador de ácido fuerte (HA), mediante un mecanismo parecido al de la adición de HX. Así, por la protonación de un doble enlace de alqueno se produce un carbocatión intermediario, que reacciona con el agua formando un alcohol protonado como producto (ROH_2^+). La pérdida de H^+ en este alcohol protonado produce el alcohol neutro y se regenera el catalizador ácido (Fig. 7.4).

La hidratación del alqueno catalizada en medio ácido es un procedimiento adecuado a escala industrial; en Estados Unidos se producen cada año aproximadamente 300 000 toneladas de etanol por hidratación de etileno. En laboratorio, esta reacción tiene poco valor práctico, debido a que requiere condiciones extremas de temperatura y acidez. Por ejemplo, la hidratación del etileno procede a 250 °C usando ácido fosfórico como catalizador.



Etileno **Etanol**

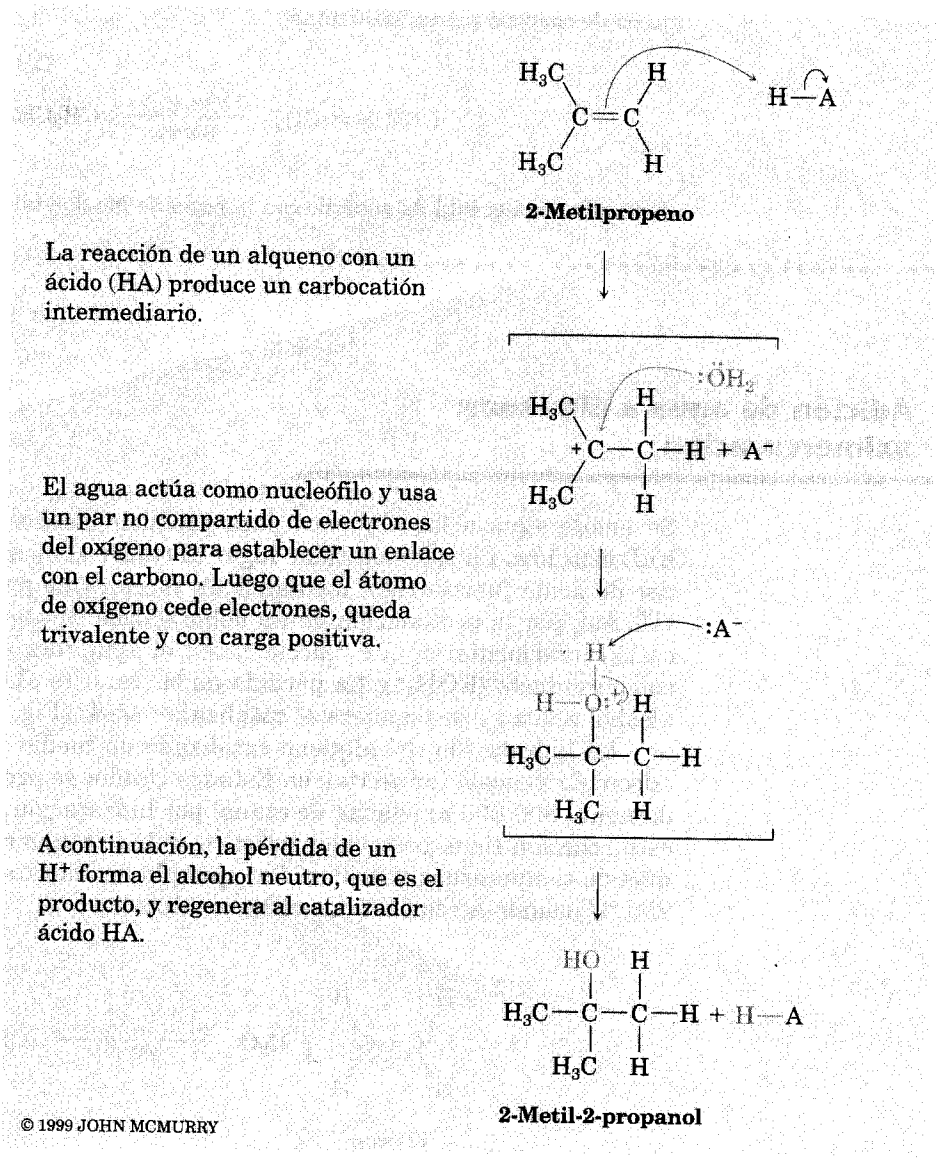
En el laboratorio se suelen hidratar los alquenos con un procedimiento llamado **oximercuración.** Cuando un alqueno se trata con acetato de mercurio(II) [$(Hg(O_2CCH_3)_2$ —que con frecuencia se abrevia $Hg(OAc)_2$]— en tetrahidrofurano acuoso (THF), la adición electrofílica al doble enlace se presenta con rapidez. El compuesto *organomercurial* intermediario se trata a continuación con borohidruro de sodio, $NaBH_4$ y se produce un alcohol. Por ejemplo:



1-Metilciclopenteno **1-Metilciclopentanol (92%)**

FIGURA 7.4

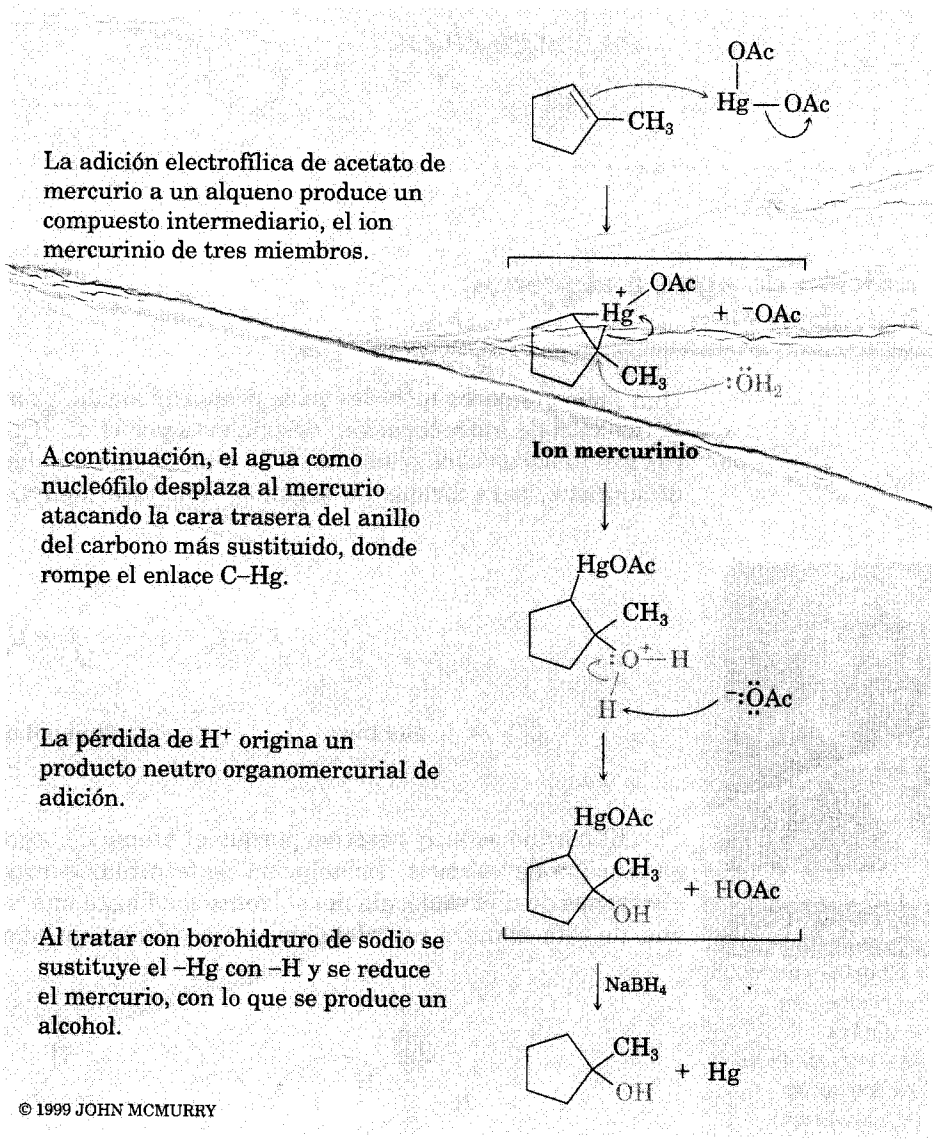
Mecanismo de hidratación de un alqueno, catalizada por ácido, para formar un alcohol. La protonación del alqueno da un carbocatión intermediario que reacciona con agua.



La oximercuración de los alquenos es muy parecida a la formación de halohidrinas. La reacción se inicia por la adición electrofílica del ion Hg^{2+} (mercúrico) al alqueno, con lo que se forma un *ion mercurinio* intermediario cuya estructura se parece a la del ion bromonio (Fig. 7.5). El ataque nucleofílico con agua, seguido por la pérdida de un protón, da lugar a un producto estable de adición organomercúrico. El paso final, la reacción de este compuesto con el borohidruro de sodio, aún no se comprende por completo, pero parece que intervienen

FIGURA 7.5

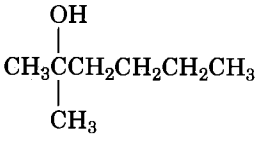
Mecanismo de la oximercuración de un alcano para formar un alcohol. Esta reacción de adición electrofílica comprende un ion mercurinio intermediario y su mecanismo se parece al de la formación de halohidrina. El producto de la reacción es el alcohol más sustituido, de acuerdo con la regioquímica de Markovnikov.

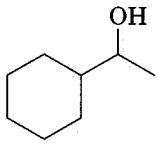


radicales. Observe que la regioquímica de la reacción corresponde a la adición de agua según la regla de Markovnikov; esto es, el grupo −OH se fija al átomo de carbono más sustituido, y el −H, al carbono menos sustituido.

Problema 7.7 ¿Qué productos espera que se formen por la oximercuración de estos alquenos?
(a) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$ (b) 2-Metil-2-penteno

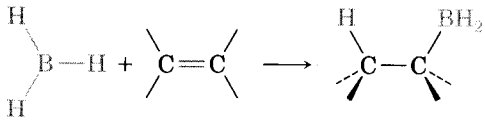
Problema 7.8 ¿A partir de qué alquenos se podrían producir los alcoholes siguientes?

(a) 

(b) 

7.5 Adición de agua a alquenos: hidroboración

Uno de los mejores métodos para preparar alcoholes a partir de los alquenos es la reacción de *hidroboración*, descubierta por H. C. Brown en 1959. La **hidroboración** (o *boruración*) comprende la adición de un enlace B–H del borano, BH_3, a un alqueno, para formar un organoborano intermediario, RBH_2:



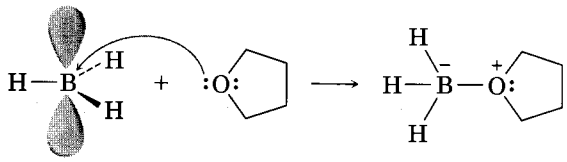
Borano **Organoborano**



Herbert Charles Brown

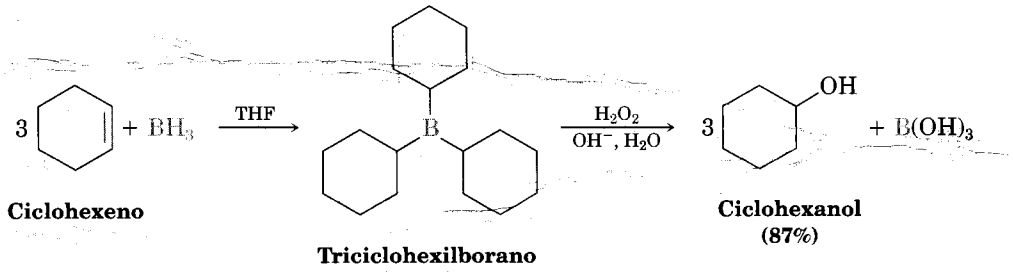
Herbert Charles Brown nació en Londres, en 1912, de padres ucranianos —su apellido original es Brovarnik—; llegó a Estados Unidos en 1914. Obtuvo su doctorado en 1938, en la Universidad de Chicago; practicó la enseñanza en esta universidad y en la Estatal de Wayne; después fue profesor en la Universidad Purdue (1947 -). Ha escrito más de 1000 publicaciones científicas y recibió el Premio Nobel de Química en 1979, por su trabajo sobre los organoboranos.

El borano es muy reactivo porque el átomo de boro sólo tiene seis electrones en su capa de valencia. En solución de tetrahidrofurano (THF) acepta un par de electrones de una molécula del solvente mediante una reacción ácido–base de Lewis, de esta manera completa su octeto y forma un complejo BH_3–THF estable.



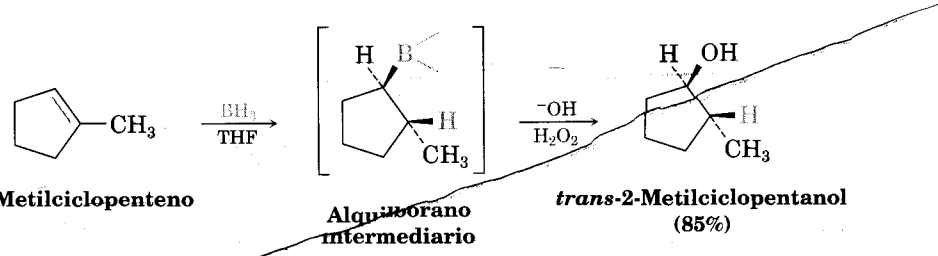
Borano **THF** **Complejo BH_3–THF**

Cuando reacciona un alqueno con BH_3 en solución de THF, se efectúa una rápida adición al doble enlace. Como el BH_3 tiene tres hidrógenos, la suma sucede tres veces y se forma un *trialquilborano*, R_3B. Por ejemplo, un equivalente molar de BH_3 se suma a tres equivalentes molares de ciclohexeno para producir triciclohexilborano. Cuando este último se trata con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en solución acuosa básica, hay una oxidación. Se rompen los tres enlaces C–B, los grupos –OH se enlazan a los tres carbonos y se producen tres equivalentes de ciclohexanol. El efecto neto de la secuencia de hidroboración y oxidación en dos pasos es la hidratación del doble enlace del alqueno:



Ciclohexeno — **Tricicloheхilborano** — **Ciclohexanol (87%)**

Una de las cualidades que hace muy útil a la hidroboración es la regioquímica que resulta cuando se hidrobora un alqueno asimétrico. Por ejemplo, la hidroboración-oxidación del 1-metilciclopenteno produce *trans*-2-metilciclopentanol. El boro y el hidrógeno se añaden al alqueno desde la *misma* cara del doble enlace; esto es, con **estereoquímica sin** ("sin" es lo contrario de "anti"), con el boro fijo al carbono menos sustituido. Durante el paso de oxidación, se sustituye el boro con un —OH con la misma estereoquímica; el resultado es una adición general sin del agua, distinta de la regla de Markovnikov. Este resultado estereoquímico es muy útil, porque *complementa* la regioquímica de Markovnikov que se observa en la oximercuración.



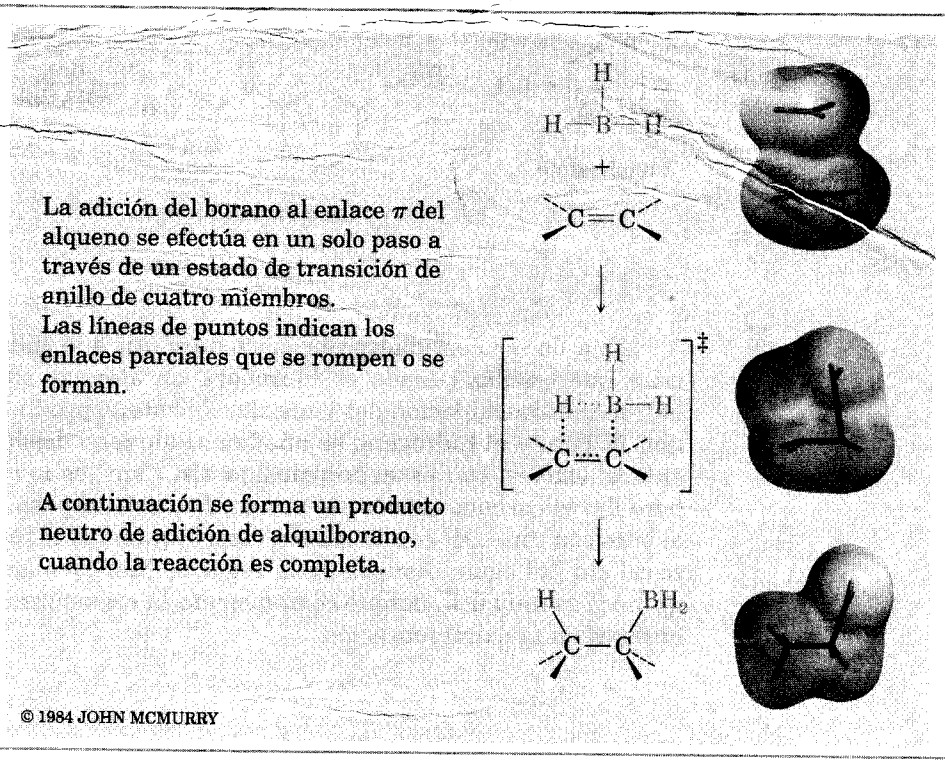
1-Metilciclopenteno — **Alquilborano intermediario** — ***trans*-2-Metilciclopentanol (85%)**

¿Por qué la hidroboración de los alquenos se efectúa con regioquímica anti-Markovnikov y produce el alcohol menos sustituido? La hidroboración difiere de muchas otras reacciones de adición a alquenos porque se lleva a cabo en un paso sin carbocatión intermediario. Se puede considerar que la reacción se efectúa a través de un estado cíclico de transición con cuatro centros (Fig. 7.6). Dado que tanto el enlace C–H como el C–B se forman al mismo tiempo a partir de la misma cara del alqueno, se observa la estereoquímica sin.

El mecanismo que se ve en la figura 7.6 explica no sólo la estereoquímica de la reacción, sino también su regioquímica. Aunque en la hidroboración no hay un carbocatión intermedio como en otras reacciones de adición de alquenos, la interacción del borano con un alqueno tiene un carácter muy polar. El borano, con sólo seis electrones de valencia en el boro, es un electrófilo de ácido de Lewis, por su orbital *p* vacante. Por tanto, la interacción del BH_3 con un alqueno supone una transferencia parcial de electrones del alqueno al boro, con la acumulación consecuente de carácter polar, y un estado de transición algo asimétrico. El boro tiene una carga parcial negativa ($\delta-$) porque ha ganado electrones, en tanto que uno de los carbonos del alqueno posee una carga parcial positiva ($\delta+$), ya que ha perdido electrones.

FIGURA 7.6

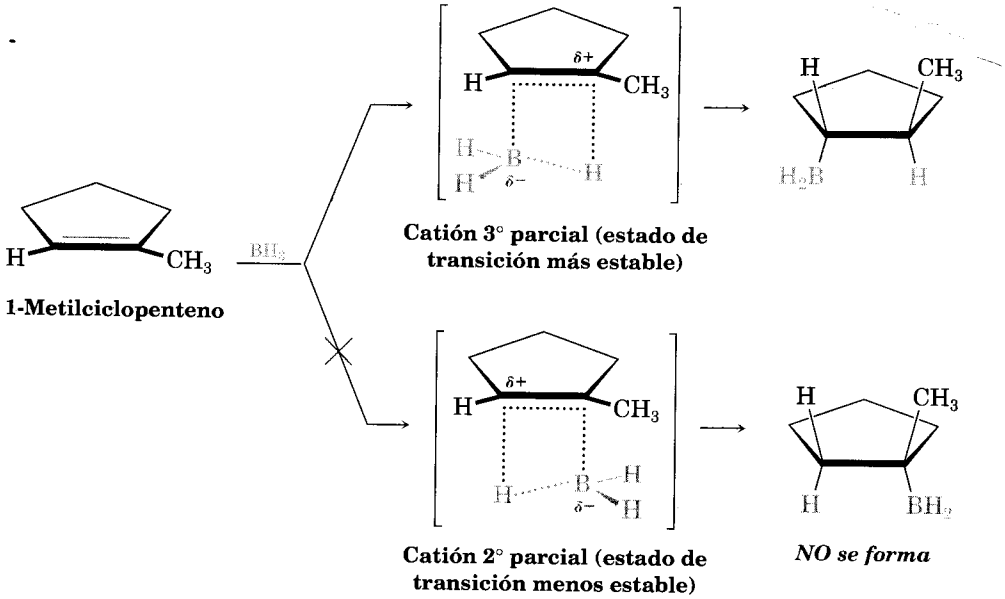
Mecanismo de la hidroboración de un alqueno. La reacción se presenta en una etapa; en ella, los enlaces C–H y C–B se constituyen en forma simultánea y en la misma cara del doble enlace. En los mapas de potencial electrostático se ve que el boro se hace negativo en el estado de transición, cuando los electrones se desplazan del alqueno al boro, pero es positivo en el producto.



En la adición del BH_3 a un alqueno sustituido asimétricamente, como el 1-metilciclopenteno, hay dos estados de transición posibles (Fig. 7.7). En uno, el boro se suma al carbono *menos* sustituido y con ello se establece una carga positiva

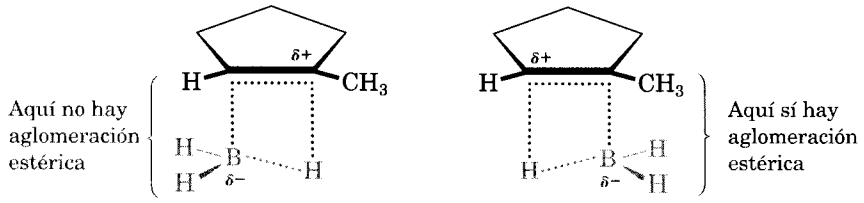
FIGURA 7.7

Mecanismo de la hidroboración del 1-metilciclopenteno. El estado de transición favorecido es el que establece una carga positiva parcial en el carbono más sustituido.



parcial en el carbono *más* sustituido. En el otro, el boro se añade al carbono *más* sustituido y establece una carga positiva parcial en el carbono *menos* sustituido. La primera alternativa es la más frecuente, porque se asemeja a un carbocatión terciario. Esto explica el resultado observado.

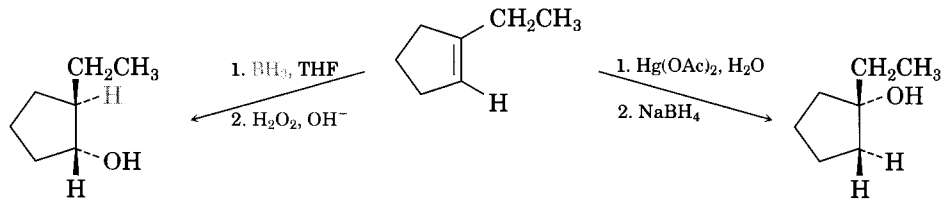
Además de los factores electrónicos, es probable que intervenga un factor estérico para determinar la regioquímica de la hidroboración. Se favorece la fijación del boro en el átomo de carbono del alqueno con menor impedimento estérico, más que en el de mayor impedimento, porque hay menos aglomeración estérica en el estado de transición resultante:



Problema de práctica 7.1 ¿Qué productos se obtendrían en la reacción del 1-etilciclopenteno con: (a) BH_3, seguido por H_2O_2, OH^-? (b) $Hg(OAc)_2$, seguido por $NaBH_4$?

Estrategia Al predecir el producto de una reacción hay que recordar lo que se conoce acerca de la clase de reacción que se efectúa, para luego aplicar ese conocimiento al caso específico que se está manejando. En el caso presente, recuerde que los dos métodos de hidratación, hidroboración-oxidación y oximercuración, forman productos complementarios. La hidroboración-oxidación se efectúa con estereoquímica sin y da el producto de adición contrario a Markovnikov; con la oximercuración se obtiene el producto de acuerdo con la regla de Markovnikov.

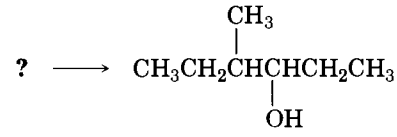
Solución



(a) Adición de H_2O sin, anti-Markovnikov

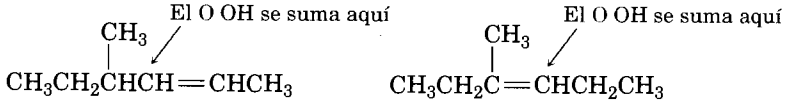
Adición de H_2O de tipo Markovnikov

Problema de práctica 7.2 ¿Cómo prepararía este alcohol?



Estrategia Siempre hay que avanzar hacia atrás en los problemas que requieren la síntesis de determinada molécula. Examinar el objetivo, identificar su(s) grupo(s) funcio-

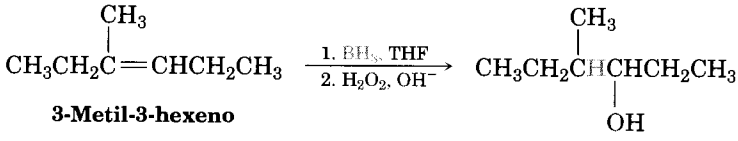
nal(es) y preguntarse: "¿Cuáles son los métodos de preparación de este grupo funcional?" En este caso, el objetivo es un alcohol secundario, R_2CHOH, y hemos visto que los alcoholes se pueden preparar a partir de los alquenos, sea por hidroboración-oxidación o por oximercuración. El carbono que tiene el —OH del producto debió ser uno con doble enlace en el alqueno reactivo, por lo que hay dos posibilidades: 4-metil-2-hexeno y 3-metil-3-hexeno:



4-Metil-2-hexeno **3-Metil-3-hexeno**

El 4-metil-2-hexeno tiene un doble enlace disustituido, RCH=CHR′, y es probable que produzca una mezcla de dos alcoholes con cualquier método de hidratación, ya que la regla de Markovnikov no se aplica a alquenos sustituidos simétricamente. Sin embargo, el 3-metil-3-hexeno tiene un doble enlace trisustituido y sólo formaría el producto deseado en una hidratación anti-Markovnikov con el método de hidroboración-oxidación.

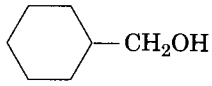
Solución



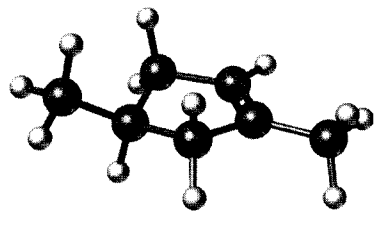
3-Metil-3-hexeno

Problema 7.9 ¿Qué producto resultaría de la hidroboración-oxidación del 1-metilciclopenteno con borano deuterado, BD_3? Indique la estereoquímica (arreglo espacial) y la regioquímica (orientación) del producto.

Problema 7.10 ¿Qué alquenos se podrían usar para preparar los alcoholes que siguen por hidroboración-oxidación?

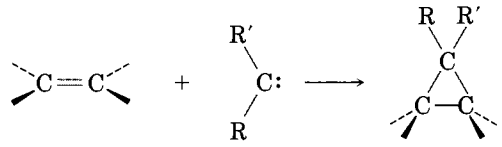
(a) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$ (b) $(CH_3)_2CHCHCH_3$ (OH) (c)  $—CH_2OH$

Problema 7.11 Con el cicloalqueno que sigue se obtiene una mezcla de dos alcoholes por medio de hidroboración seguida de oxidación. Trace las estructuras de ambos y explique el resultado.



7.6 Adición de carbenos a alquenos: síntesis de ciclopropanos

Queda otra clase de adición a alquenos: la reacción de un *carbeno* a un alqueno, la cual da lugar a un ciclopropano. Un **carbeno, R_2C:,** es una molécula neutra que contiene un carbono divalente con sólo seis electrones en su capa de valencia. Como consecuencia, es muy reactivo y sólo se puede generar como intermediario de una reacción, no como una molécula aislable. Dado que un carbeno sólo tiene seis electrones de valencia en el carbono, es deficiente en éstos y se comporta como electrófilo. Por consiguiente, los carbenos reaccionan con enlaces C=C nucleofílicos casi como lo hacen otros electrófilos. La reacción se lleva a cabo en un paso, sin intermediarios.

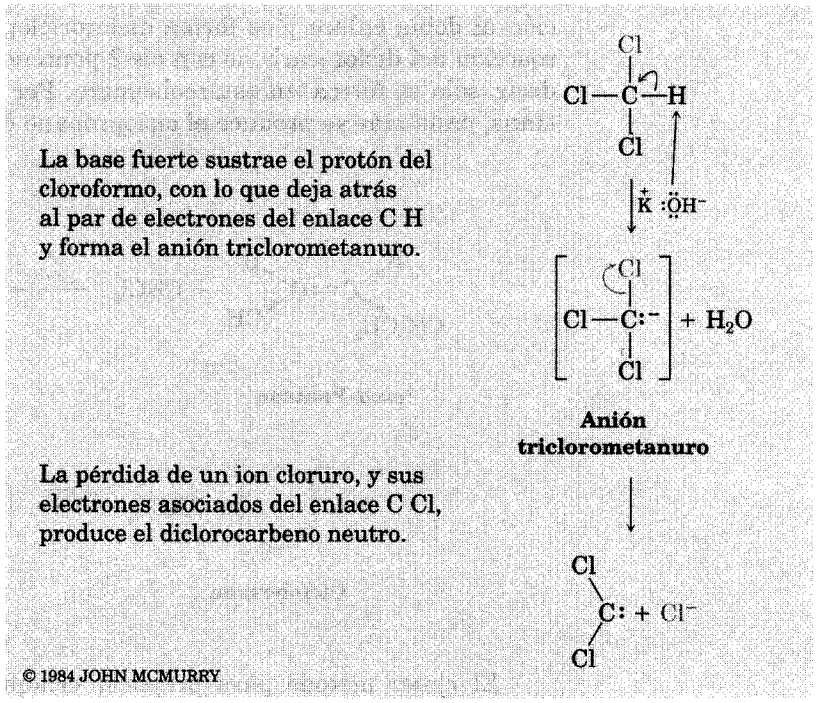


Alqueno **Carbeno** **Ciclopropano**

Uno de los métodos más sencillos para generar un carbeno sustituido es tratar el cloroformo, $CHCl_3$, con una base fuerte, como KOH. La pérdida de un protón del $CHCl_3$ forma el anión triclorometanuro, $^-:CCl_3$, que expulsa un ion Cl^- para producir el diclorocarbeno, $:CCl_2$ (Fig. 7.8).

FIGURA 7.8 ▼

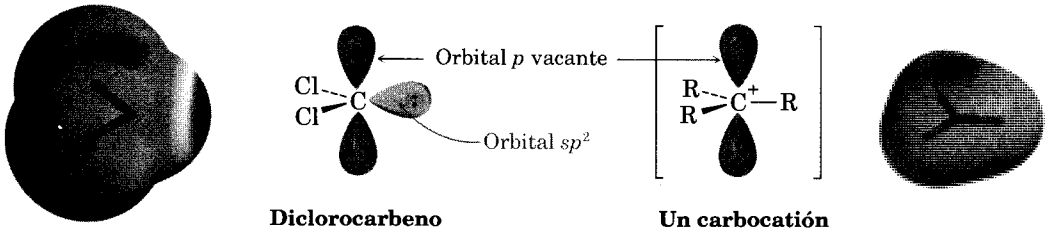
Mecanismo de la formación del diclorocarbeno por la reacción de cloroformo con una base fuerte.



El átomo de carbono del diclorocarbeno tiene hibridación sp^2, con un orbital p vacante que se extiende arriba y abajo del plano de los tres átomos y que tiene un par no compartido de electrones que ocupan el tercer lóbulo sp^2. Observe que esta descripción electrónica del diclorocarbeno se parece a la de un carbocatión (Sec. 6.10) en lo que respecta tanto a la hibridación sp^2 del carbono como al orbital p vacante. Los mapas de potencial electrostático muestran con claridad esta semejanza (Fig. 7.9).

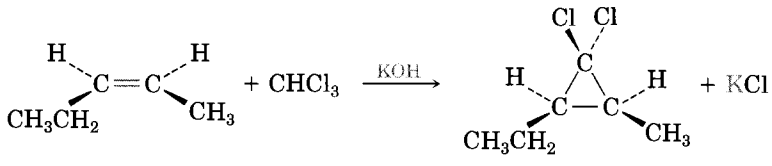
FIGURA 7.9 ▼

Estructura del diclorocarbeno. Los mapas de potencial electrostático exhiben la forma en que la región positiva coincide con el orbital *p* vacío en el diclorocarbeno y en un carbocatión (CH_3^+). La región negativa en el mapa del diclorocarbeno coincide con el par no compartido de electrones.

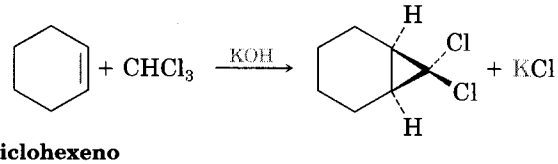


Diclorocarbeno **Un carbocatión (con hibridación sp^2)**

Si se genera diclorocarbeno en presencia de un alqueno, se efectúa una adición al doble enlace y se forma diclorociclopropano. Como se demuestra con la reacción del diclorocarbeno con *cis*-2-penteno, la suma es **estereoespecífica,** es decir, sólo se forma un estereoisómero. Por ejemplo, si se parte de un alqueno trans, nada más se produce el ciclopropano disustituido trans.



***cis*-2-Penteno**



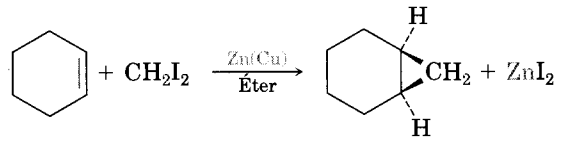
Ciclohexeno

El mejor método para preparar ciclopropanos no halogenados es con un proceso llamado **reacción de Simmons-Smith,** investigada por primera vez en la empresa Du Pont; en ella no interviene un carbeno libre, sino un *carbenoide*

—un reactivo que contiene un complejo metálico, con reactividad parecida a la de un carbeno—. Cuando se trata diyodometano con una aleación especial de zinc y cobre, se forma yoduro de yodometil zinc, ICH_2ZnI. En presencia de un alqueno, esta sustancia transfiere un grupo CH_2 al doble enlace y produce ciclopropano. Por ejemplo, el ciclohexeno reacciona muy bien y con buenos rendimientos, para formar el ciclopropano correspondiente. Aunque no describiremos los detalles del mecanismo, la adición del carbeno a un alqueno es un ejemplo de una clase general de reacciones, denominadas *cicloadiciones*, que estudiaremos con más cuidado en el capítulo 30.

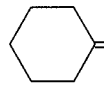
$$CH_2I_2 + Zn(Cu) \xrightarrow{\text{Éter}} I{-}CH_2{-}Zn{-}I = \text{“}{:}CH_2\text{”}$$

Diyodometano — **Yoduro de yodometilzinc (un carbenoide)**



Ciclohexeno — **Biciclo[4.1.0]heptano (92%)**

Problema 7.12 ¿Qué productos espera que resulten de estas reacciones?

(a)  $= CH_2 + CHCl_3 \xrightarrow{KOH}$?

(b) $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}CHCH_3 + CH_2I_2 \xrightarrow{Zn(Cu)}$?

7.7 Reducción de alquenos: hidrogenación

Los alquenos reaccionan con H_2 en presencia de un catalizador y forman los alcanos correspondientes, productos de adición saturados. Describiremos el resultado diciendo que el doble enlace se ha **hidrogenado,** o *reducido*. Observe que las palabras *oxidación* y *reducción* se usan en química orgánica con significado algo distinto al que tienen en la química inorgánica. Exploraremos con más detalle la oxidación y la reducción en la sección 10.10, pero por el momento hay que observar que una reacción orgánica de oxidación produce enlaces de carbono–oxígeno con frecuencia, mientras que una reducción suele formar enlaces carbono–hidrógeno.



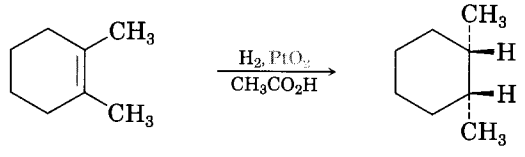
Alqueno — **Alcano**

Roger Adams

Nació en Boston, Massachusetts, en 1889, y obtuvo su doctorado en Harvard, en 1912. En la Universidad de Illinois dio clases desde 1916 hasta su retiro, tiempo durante el que tuvo una influencia enorme en el desarrollo de la química orgánica en Estados Unidos. Entre muchos otros de sus logros, estableció la estructura del tetrahidrocanabinol, el ingrediente activo de la mariguana. Murió en 1971.

El platino y el paladio son los catalizadores más comunes en las hidrogenaciones de los alquenos. Normalmente se usa el paladio en forma de un polvo muy fino "soportado" en un material inerte, como carbón vegetal (Pd/C), para maximizar el área superficial. El platino se suele usar en forma de PtO_2, que se conoce como *catalizador de Adams,* en honor del descubridor del proceso, Roger Adams.

La hidrogenación catalítica, a diferencia de la mayor parte de las reacciones orgánicas, es un proceso *heterogéneo*, no es homogéneo; es decir, esta reacción no se efectúa en una solución homogénea, sino sobre la superficie de las partículas insolubles del catalizador. Por lo general, la hidrogenación se lleva a cabo con estereoquímica sin: ambos hidrógenos se añaden a la misma cara en el doble enlace.



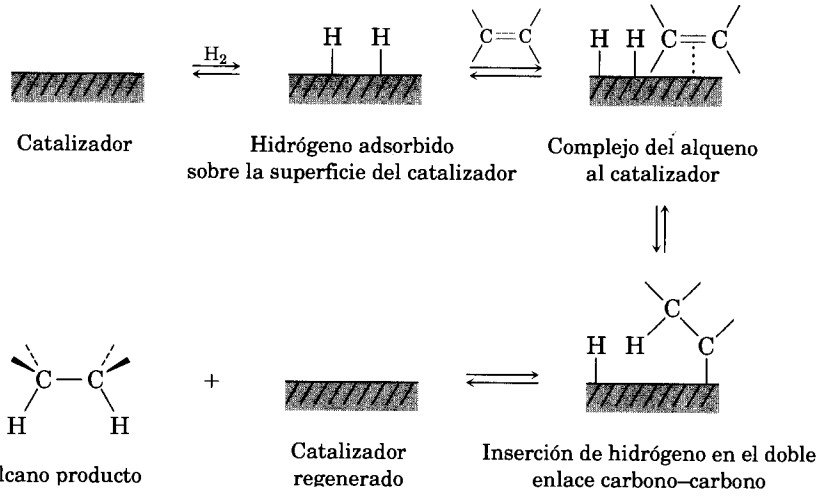
1,2-Dimetilciclohexeno **cis-1,2-Dimetilciclohexano (82%)**

El primer paso de la reacción es la adsorción del H_2 en la superficie del catalizador. A continuación se efectúa la formación del complejo entre el catalizador y el alqueno, porque un orbital vacante del metal interacciona con el orbital π lleno del alqueno. En los pasos finales se intercala el hidrógeno en el doble enlace y el producto saturado se difunde y se aleja del catalizador (Fig. 7.10). La estereoquímica de la hidrogenación es sin, ya que ambos hidrógenos se suman al doble enlace desde la misma superficie de catalizador.

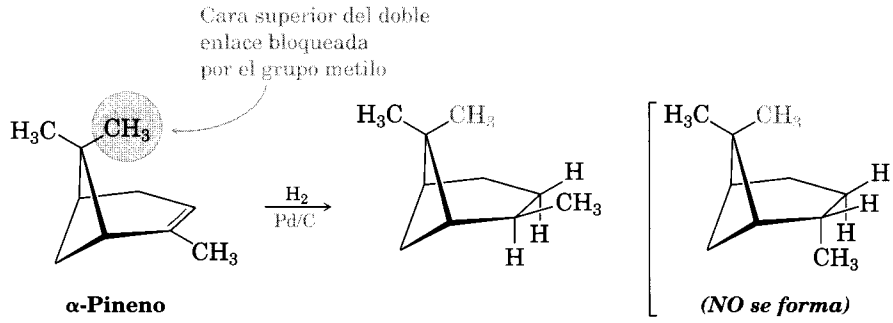
Una propiedad estereoquímica interesante de la hidrogenación catalítica es que resulta extremadamente sensible al ambiente estérico en torno al doble enlace. Por esta razón, con frecuencia el catalizador sólo está en una cara de un al-

FIGURA 7.10 ▼

Mecanismo de la hidrogenación de un alqueno. La reacción se efectúa con estereoquímica sin sobre la superficie de las partículas insolubles de catalizador.

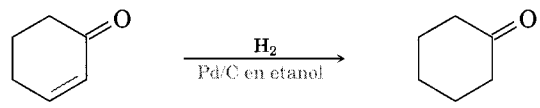


cano y da lugar a la formación de un solo producto. Por ejemplo, en el α-pineno, uno de los grupos metilos fijo al anillo de cuatro miembros se pone sobre la cara superior del doble enlace y bloquea el acercamiento del catalizador de hidrogenación por esa cara. Como consecuencia, la reducción nada más se presenta desde la cara inferior, para llegar al producto que se ilustra:

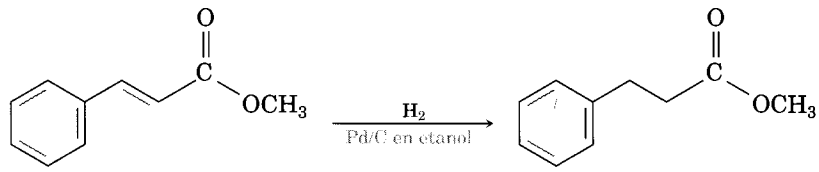


α-Pineno ***(NO se forma)***

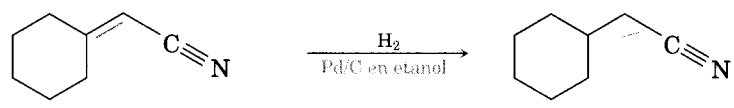
Los alquenos son mucho más reactivos que la mayor parte de los demás grupos funcionales a la hidrogenación catalítica, por lo que la reacción es muy selectiva. Otros grupos funcionales como aldehídos, cetonas, ésteres y nitrilos sobreviven sin alteración a las condiciones normales de hidrogenación de los alquenos, aunque sí reaccionan con ellos en condiciones más vigorosas. En la hidrogenación del 3-fenilpropenoato de metilo que se ilustra enseguida, observe especialmente que el anillo aromático no se reduce con hidrógeno y paladio, aunque contiene dobles enlaces.



2-Ciclohexenona **Ciclohexanona**
(La cetona *NO* se reduce)



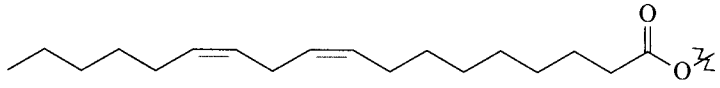
3-Fenilpropenoato de metilo **3-Fenilpropanoato de metilo**
(*NO* se reduce el anillo aromático)



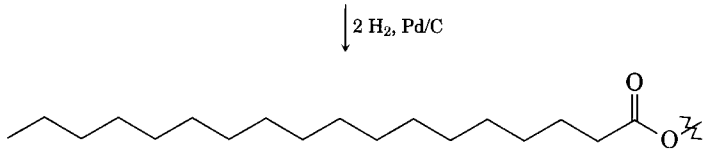
Ciclohexilidenacetonitrilo **Ciclohexilacetonitrilo**
(El nitrilo *NO* se reduce)

Además de su utilidad en el laboratorio, la hidrogenación catalítica tiene un gran valor comercial en la industria alimenticia. Los aceites vegetales no satura-

dos, que suelen contener muchos dobles enlaces, se hidrogenan a través de medios catalíticos a gran escala; el resultado son las grasas saturadas que se usan en la margarina y en mantecas vegetales para la cocina.



Éster del ácido linoleico (constituyente de los aceites vegetales)



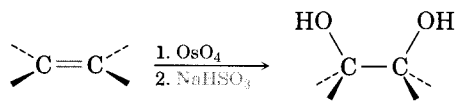
Éster del ácido esteárico

Problema 7.13 ¿Qué producto de reacción obtendría con la hidrogenación catalítica de los alquenos siguientes?
(a) $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_3$ (b) 3,3-Dimetilciclopenteno

7.8 Oxidación de los alquenos: hidroxilación y escisión

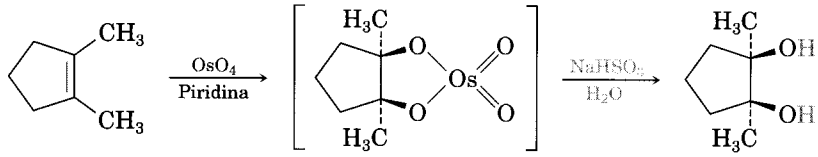
Hidroxilación de alquenos

La **hidroxilación** de un alqueno es la adición de un grupo –OH a cada uno de los dos carbonos del doble enlace, la cual se puede efectuar por medio de la reacción del alqueno con tetróxido de osmio, OsO_4. La reacción se lleva a cabo con estereoquímica sin y produce un 1,2-dialcohol, o **diol,** que también se llama **glicol.**



Alqueno **1,2-Diol**

En la hidroxilación de los alquenos no participa un carbocatión intermediario; se presenta a través de un *osmato* cíclico intermediario, el cual se cree que se forma en un solo paso por la adición de OsO_4 al alqueno. Este osmato cíclico se escinde a continuación en un segundo paso, separado, con bisulfito de sodio, $NaHSO_3$, acuoso.

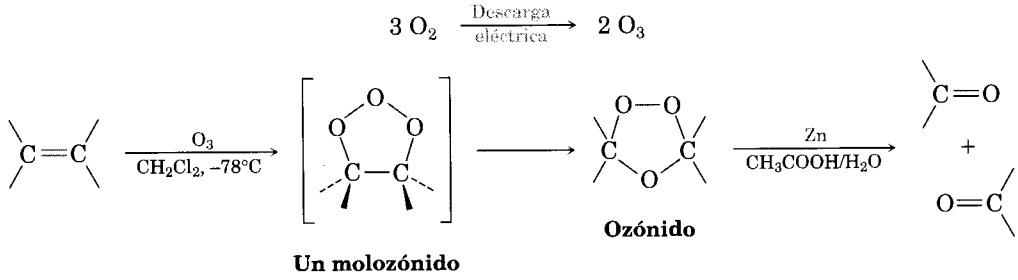


1,2-Dimetilciclopenteno **Osmato cíclico intermediario** ***cis*-1,2-Dimetil-1,2-ciclopentanodiol (87%)**

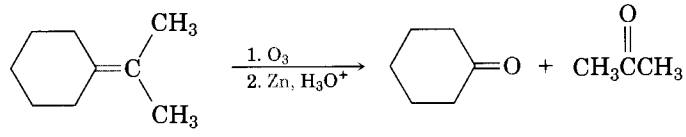
Escisión de alquenos

En todas las reacciones de adición de alquenos que hemos explicado, el doble enlace carbono–carbono se ha convertido en un enlace sencillo, pero se ha dejado intacto el esqueleto del reactivo. Sin embargo, hay potentes reactivos oxidantes que *rompen* los dobles enlaces C=C y producen dos fragmentos.

Quizás el reactivo más útil para la ruptura de dobles enlaces sea el ozono (O_3). Se prepara haciendo pasar una corriente de oxígeno a través de una descarga eléctrica de alto voltaje y se añade rápidamente a un alqueno a bajas temperaturas, para formar un intermediario cíclico llamado **molozónido** que, una vez constituido, reacciona con rapidez y forma un **ozónido.** Aunque no nos detendremos en el estudio del mecanismo de este rearreglo, diremos que comprende la fragmentación del molozónido en dos partes, las cuales se recombinan en forma distinta a la que tenían.

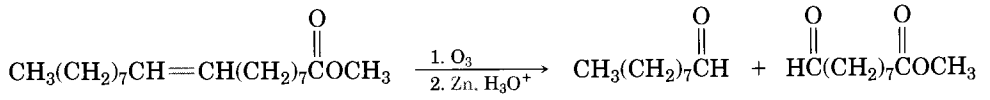


Los ozónidos de bajo peso molecular son explosivos, por lo que nunca se aíslan. En su lugar, se siguen tratando con un agente reductor, como el zinc metálico en ácido acético, para convertirlos en compuestos carbonílicos. El resultado neto de la secuencia ozonólisis/reducción es la escisión del enlace C=C y el oxígeno se fija con doble enlace a cada uno de los carbonos del alqueno original. Si se ozona un alqueno con un doble enlace tetrasustituido, se forman dos cetonas de fragmento; si se ozona un alqueno con un doble enlace trisustituido, se produce una cetona y un aldehído, etcétera.



Isopropilidenciclohexano (tetrasustituido) — **Ciclohexanona** — **Acetona**

84%, dos cetonas

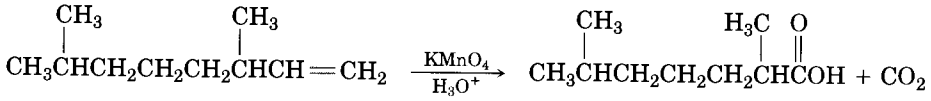


9-octadecenoato de metilo (disustituido) — **Nonanal** — **9-oxononanoato de metilo**

78%, dos aldehídos

Además del ozono, algunos reactivos oxidantes también causan la escisión del doble enlace. Por ejemplo, el permanganato de potasio, $KMnO_4$, en solución ácida o neutra separa a los alquenos y forma productos con carbonilo con rendi-

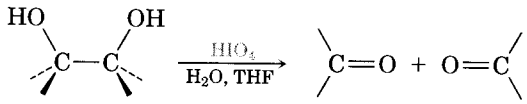
mientos de bajos a moderados. Si hay hidrógenos junto al doble enlace, se producen ácidos carboxílicos; si hay dos hidrógenos en uno de los carbonos, se forma CO_2.



3,7-Dimetil-1-octeno **Ácido 2,6-dimetilheptanoico (45%)**

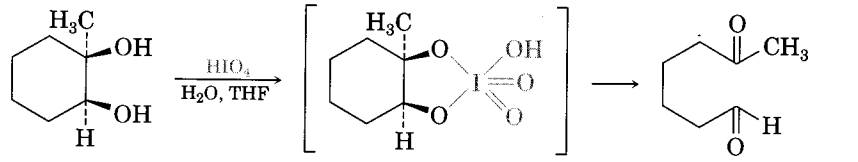
Escisión de 1,2-dioles

Los 1,2-dioles se separan por oxidación al reaccionar con ácido peryódico, HIO_4, y producen compuestos carbonílicos en una reacción parecida a la escisión de los alquenos con $KMnO_4$ que acabamos de describir. La secuencia de (1) hidroxilación de alqueno con OsO_4 seguida por (2) la escisión de diol con HIO_4 suele ser una alternativa excelente a la escisión directa del alqueno con ozono o permanganato de potasio.

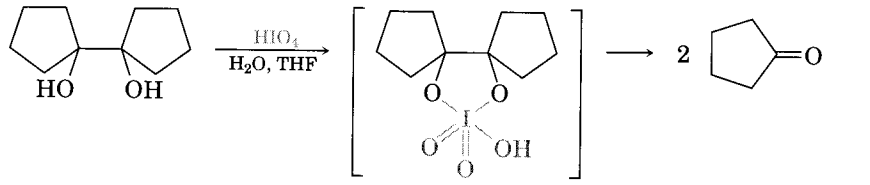


Un 1,2-diol **Dos compuestos carbonílicos**

Si los dos grupos –OH están en una cadena abierta, se formarán dos compuestos carbonílicos. Si están en un anillo, se producirá un solo compuesto dicarbonílico de cadena abierta. Como se indica en los ejemplos siguientes, se cree que la reacción de escisión se lleva a cabo a través de un peryodato cíclico intermediario.

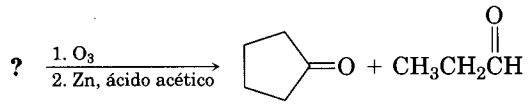


Un 1,2-diol **Peryodato cíclico intermediario** **6-Oxoheptanal (86%)**



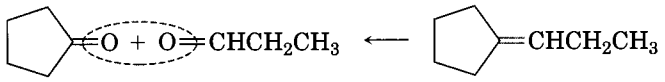
Un 1,2-diol **Peryodato cíclico intermediario** **Ciclopentanona (81%)**

Problema de práctica 7.3 ¿Qué alqueno produciría una mezcla de ciclopentanona y propanal al tratarlo con ozono y después con reducción con zinc?



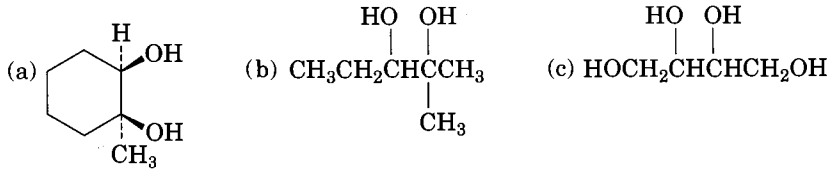
Estrategia La reacción de un alqueno con ozono, seguida por la reducción con zinc, rompe el doble enlace carbono–carbono y forma dos fragmentos que contienen carbonilo; esto es, el enlace C=C se transforma en dos enlaces C=O. Al regresar partiendo de los productos carbonílicos, se puede encontrar el alqueno precursor eliminando el oxígeno de cada producto y uniendo los dos átomos de carbono para formar un doble enlace.

Solución



Elimine los oxígenos y una los carbonos.

Problema 7.14 ¿De qué alqueno partiría para preparar cada uno de los compuestos siguientes?



Problema 7.15 ¿Qué productos espera que se formen en la reacción del 1-metilciclohexeno con estos reactivos?
(a) $KMnO_4$ en medio ácido acuoso (b) O_3, seguido por Zn y CH_3COOH

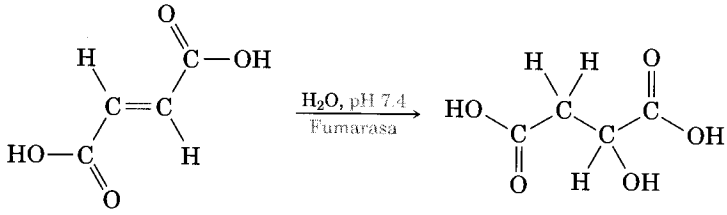
Problema 7.16 Proponga estructuras de alquenos que formen los productos siguientes por reacción con ozono, seguido por un tratamiento con Zn.
(a) $(CH_3)_2C{=}O + H_2C{=}O$ (b) 2 equivalentes de $CH_3CH_2CH{=}O$

7.9 Reacciones biológicas de adición de alquenos

La química de los organismos vivos es un campo fascinante. El organismo unicelular más sencillo es capaz de las reacciones de síntesis orgánicas más complicadas que cualquier químico pueda llevar a cabo; pero los mismos principios que se aplican a la química en el laboratorio también son válidos en la bioquímica.

La química orgánica biológica se efectúa en el medio acuoso del interior de las células, no en solventes orgánicos, y supone la acción de catalizadores complejos que se llaman *enzimas*. Sin embargo, las *clases* de reacciones orgánicas que se realizan se parecen mucho a las reacciones de laboratorio. Así pues, hay muchos casos de reacciones de adición biológica a alquenos. Por ejemplo, la enzima

fumarasa cataliza la adición de agua al ácido fumárico casi como el ácido sulfúrico catalizaría la adición de agua al etileno:



Ácido fumárico **Ácido málico**

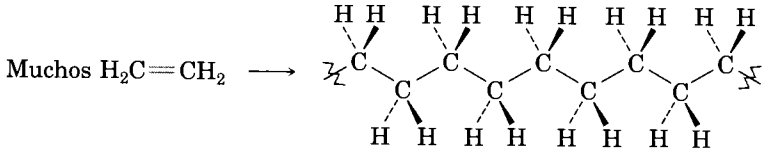
Esta reacción ocurre en un paso del llamado *ciclo del ácido cítrico*, que se presenta en nuestros organismos para metabolizar los alimentos. En el capítulo 29 se presenta una descripción más completa del ciclo.

Las reacciones catalizadas por enzimas suelen ser mucho más selectivas químicamente que sus contrapartes en el laboratorio. Por ejemplo, la fumarasa es inerte por completo ante el ácido málico, que es el isómero cis del ácido fumárico. Sin embargo, los procesos fundamentales de la química orgánica son los mismos en las células vivas y en el laboratorio.

7.10 Adición de radicales a alquenos: polímeros

Ningún otro grupo de sustancias químicas ha tenido un impacto tan grande sobre nuestra vida cotidiana como los *polímeros* sintéticos. A veces parece que estamos rodeados por polímeros, como alfombras, prendas de vestir o vasos térmicos para tomar café.

Un **polímero** es tan sólo una molécula grande, a veces *muy* grande, formada por el enlazamiento repetitivo de muchas moléculas menores, denominadas **monómeros**. Por ejemplo, el polietileno está formado por moléculas enormes de alcano de cadena larga, preparadas enlazando varios miles de moléculas de etileno. Sólo en Estados Unidos se fabrican más de 10 millones de toneladas anuales de polietileno.

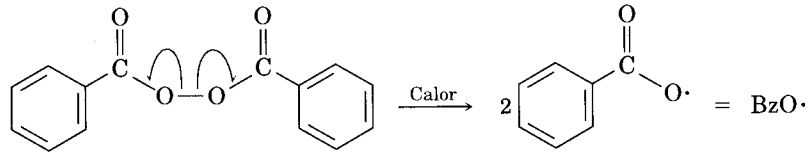


Etileno **Una parte de polietileno**

Por lo general, la polimerización del etileno se efectúa a alta presión, de 1000 a 3000 atm, y alta temperatura, de 100 a 250 °C, en presencia de un catalizador

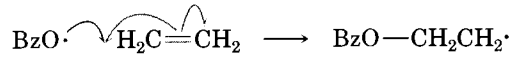
como el peróxido de benzoílo. La etapa clave es la adición de un *radical* al doble enlace del etileno, reacción que se parece mucho a la que se efectúa en la adición de un *electrófilo* a un alqueno. Al igual que en el proceso de cadenas de radicales que vimos antes, para la cloración del metano inducida por la luz (Sec. 5.3), intervienen tres clases de reacciones en el proceso general de polimerización: *iniciación*, *propagación* y *terminación*. Al escribir el mecanismo de esta reacción hay que recordar que se emplea una media flecha curva, o "anzuelo" ($\curvearrowright$), para indicar el movimiento de un electrón en una reacción por radicales libres.

PASO 1 **Iniciación** La reacción comienza en dos etapas. En la primera, una escisión homolítica del enlace O–O, que es débil, del peróxido de benzoílo, genera dos radicales benzoiloxi, BzO·.

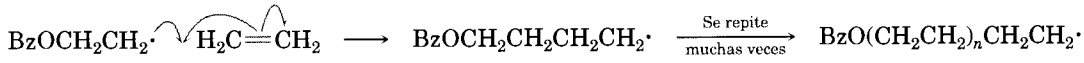


Peróxido de benzoilo **Radical benzoloxi**

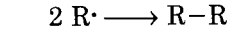
En la segunda, un radical benzoiloxi se añade al etileno, lo que genera un radical alquilo. Un electrón del doble enlace carbono–carbono se aparea con el electrón no apareado del iniciador benzoiloxi para formar un enlace O–C; el otro electrón permanece en el carbono:



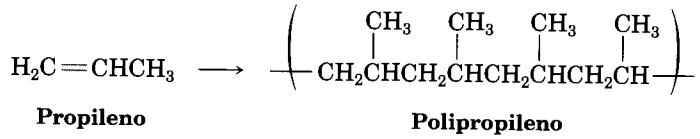
PASO 2 **Propagación** El radical alquilo producido en la segunda etapa de iniciación se suma a otra molécula de etileno y produce otro radical. Al repetirse cientos o miles de veces esta etapa de adición de radical, se forma la cadena del polímero.



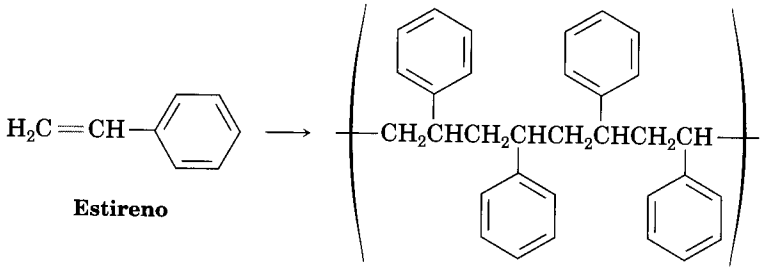
PASO 3 **Terminación** Por último, el proceso en cadena finaliza mediante una reacción que consume al radical. Una reacción posible de terminación es la combinación de dos cadenas en crecimiento:



También hay muchos etilenos sustituidos que se polimerizan en cadena de radicales y forman polímeros con los grupos sustituyentes a espacios regulares en átomos alternos de carbono a lo largo de la cadena. Por ejemplo, el propileno da el polipropileno (aunque en la práctica se usa otro método de polimerización) y el poliestireno se obtiene del estireno.

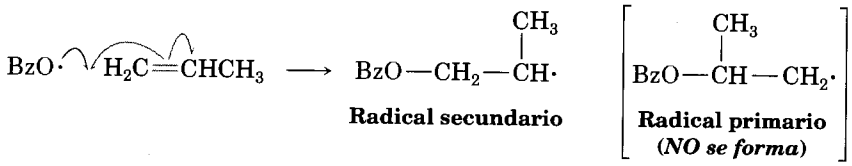


Propileno — Polipropileno



Estireno — Poliestireno

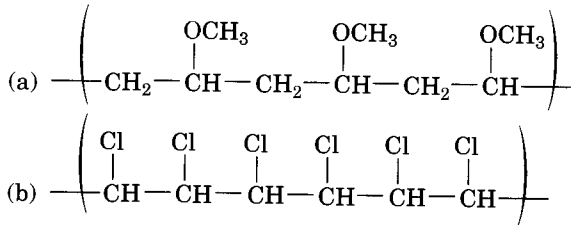
Cuando se polimeriza un alqueno monomérico sustituido asimétricamente, como el propileno o el estireno, los pasos de adición de radical pueden efectuarse en cualquier lado del doble enlace para producir un radical primario intermedio ($RCH_2\cdot$) o un radical secundario ($R_2CH\cdot$). Sin embargo, igual que en las reacciones de adición electrofílica, se ve que sólo se forma el radical secundario más sustituido.



Radical secundario — Radical primario (*NO se forma*)

La tabla 7.1 muestra algunos de los polímeros de alqueno más importantes, sus aplicaciones y las unidades monoméricas a partir de las cuales se fabrican.

Problema 7.17 Trace las unidades de monómero que emplearía para preparar estos polímeros:



(a)

(b)

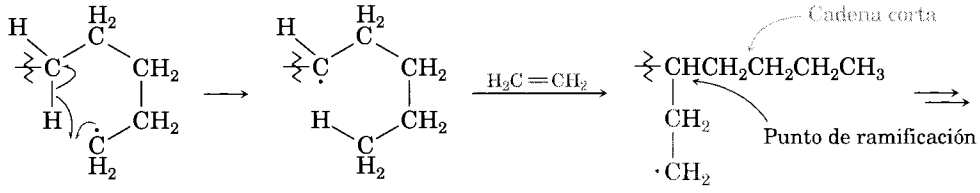
Ramificación de cadenas durante la polimerización

La polimerización de un alqueno monomérico se complica en la práctica a causa de varios problemas que afectan considerablemente las propiedades del producto. Uno de esos problemas es que la polimerización por radicales forma un pro-

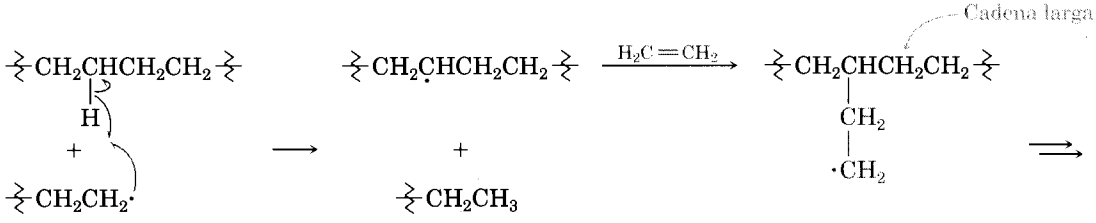
TABLA 7.1 Algunos polímeros de alquenos y sus aplicaciones

Nombre del monómero	Fórmula	Nombre común o marca del polímero	Uso
Etileno	$H_2C{=}CH_2$	Polietileno	Empaques, botellas, aislamiento de cables, películas y láminas
Propeno (propileno)	$H_2C{=}CHCH_3$	Polipropileno	Molduras automotrices, cuerdas, fibras para alfombra
Cloroetileno (cloruro de vinilo)	$H_2C{=}CHCl$	Policloruro de vinilo, Tedlar	Aislamientos, películas, tubos
Estireno	$H_2C{=}CHC_6H_5$	Poliestireno, Styron	Espuma y artículos moldeados
Tetrafluoroetileno	$F_2C{=}CF_2$	Teflón	Válvulas y empaquetaduras, recubrimientos
Acrilonitrilo	$H_2C{=}CHCN$	Orlón, Acrilán	Fibras
Metacrilato de metilo	$H_2C{=}C(CH_3)CO_2CH_3$	Plexiglás, Lucita	Artículos moldeados, pinturas
Acetato de vinilo	$H_2C{=}CHOCOCH_3$	Poliacetato de vinilo	Pinturas, adhesivos

ducto que no es lineal, sino que tiene muchas *ramas*. Estas ramas aparecen cuando el extremo radical de una cadena en crecimiento toma un átomo de hidrógeno de su parte media y forma un sitio radical intermediario, que continúa con la polimerización. La clase más común de ramificación, llamada *ramificación de cadena corta*, se produce cuando se extrae un átomo intramolecular de hidrógeno de una posición a cuatro átomos de carbono de distancia del extremo de la cadena:



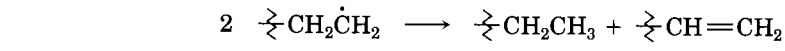
También, la extracción del átomo intramolecular de hidrógeno puede obedecer a la reacción del extremo radical de una cadena con la parte media de otra. La *ramificación de cadena larga* resulta de este tipo de reacción:



La ramificación de cadenas es común durante la polimerización por radicales y no se limita al polietileno. El polipropileno, el poliestireno y el polimetacrilato de metilo contienen cadenas ramificadas. Las investigaciones han demostrado que la ramificación de cadena corta es 50 veces más frecuente que la ramificación de cadena larga.

Problema 7.18

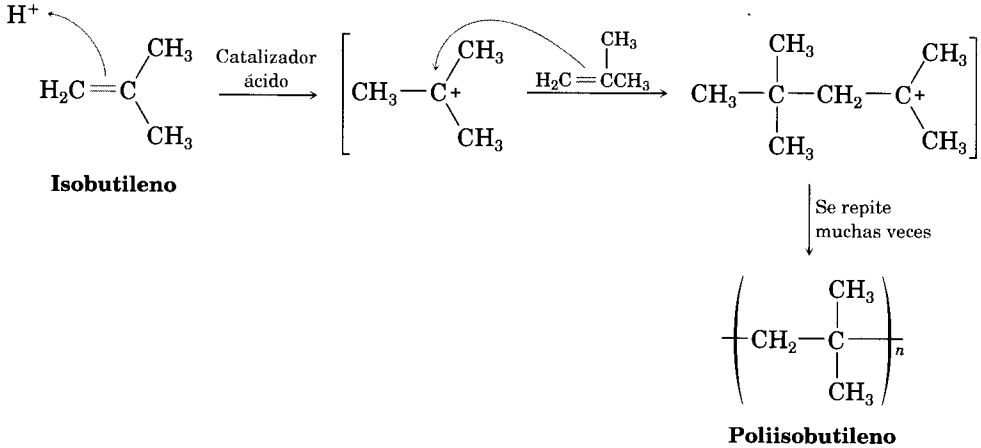
Una de las etapas de la terminación de cadena, que a veces interrumpe la polimerización, es la siguiente reacción entre dos radicales:



Proponga un mecanismo para esta reacción, con medias flechas curvas que indiquen el flujo de electrones.

Polimerización catiónica

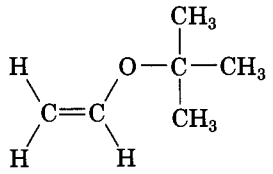
Algunos alquenos monoméricos se pueden polimerizar con un iniciador *catiónico* o con un iniciador de radicales. La polimerización catiónica sigue la ruta de una reacción en cadena y requiere el empleo de un catalizador prótico fuerte, o ácido de Lewis. El paso que prolonga la cadena es la adición electrofílica de un carbocatión intermedio al doble enlace carbono–carbono en otra unidad monomérica. No es de sorprender que la polimerización catiónica sea más estable cuando interviene un carbocatión terciario intermedio. Así, el uso comercial más común de la polimerización catiónica es la preparación del poliisobutileno tratando el isobutileno (2-metilpropeno) con catalizador de BF_3 a -80 °C. El producto se usa en la fabricación de cámaras para neumáticos de camiones y bicicletas.



Isobutileno

Poliisobutileno

Problema 7.19 El éter *ter*-butil vinílico se polimeriza en escala industrial para usarlo en adhesivos y el proceso es catiónico. Trace un segmento de la estructura del poliéter *ter*-butil vinílico y muestre el mecanismo del paso de prolongación de la cadena.



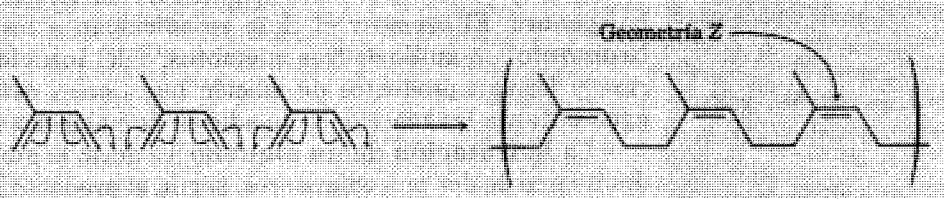
Éter *ter*-butil vinílico

QUÍMICA EN ACCIÓN

Hule natural

Hule es un nombre raro para una sustancia de lo más rara: es un polímero natural de alqueno que producen más de 400 plantas distintas. Su fuente principal es el árbol del hule, *Hevea brasiliensis*. El material crudo se obtiene practicando un corte en el tronco que atraviese la corteza y permita su goteo. El nombre inglés, *rubber*, lo acuñó Joseph Priestley, el descubridor del oxígeno y uno de los primeros investigadores de la química del hule, por la simple razón de que una de las aplicaciones más antiguas del hule era para frotar (*to rub*, en inglés) los trazos del lápiz en el papel y borrarlos.

A diferencia del polietileno y otros polímeros de alquenos simples, el hule natural es un polímero de un *dieno*, el isopreno (2-metil-1,3-butadieno). La polimerización se realiza añadiendo cada unidad monomérica a la cadena en crecimiento. Esto origina la formación de un polímero que sigue conteniendo dobles enlaces a espacios regulares, con intervalos de cuatro átomos de carbono. Como se ve en la estructura que sigue, estos dobles enlaces tienen estereoquímica *Z*:



Muchas unidades de isopreno **Un segmento de hule natural**

El hule crudo, llamado látex, se colecta del árbol en forma de una dispersión acuosa que se lava, seca y coagula entibiándola al aire. El polímero que resulta tiene cadenas con un promedio de unas 5000 unidades de monómero de longitud, cuyos pesos moleculares son de 200 000 a 500 000. Este coagulado crudo es demasiado suave y pegajoso para poder utilizarlo, y se endurece calentándolo con azufre elemental en un proceso denominado *vulcanización*. A través de mecanismos que todavía no se comprenden bien, la vulcanización in-

(continúa) ▶



troduce enlaces cruzados entre las cadenas del hule y establece enlaces carbono–azufre entre ellas, con lo que el polímero se endurece y rigidiza. Se puede variar el grado exacto de endurecimiento y el material producido presenta la suavidad necesaria para los neumáticos para automóviles o la dureza que requieren las bolas de boliche (*ebonita*).

La notable capacidad del hule de estirarse para después contraerse hasta sus dimensiones originales se debe a las formas irregulares de las cadenas de polímero, debidas a los dobles enlaces. Estos dobles enlaces introducen dobleces y aplastamientos en las cadenas de polímero y así evitan que las cadenas vecinas se aniden entre ellas. Cuando se estira, las cadenas enredadas al azar se enderezan y se orientan en la dirección de la tensión y no pueden deslizarse entre ellas por los enlaces cruzados. Cuando se suprime la tensión, el polímero regresa a su estado aleatorio original.

El hule natural se obtiene de la corteza del árbol del hule, *Hevea brasiliensis*, que se cultiva en plantaciones enormes en Asia Sudoriental.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

bromohidrina, 237
carbeno (R_2C), 247
deshidratación, 233
deshidrohalogenación, 233
diol, 252
estereoespecífico, 248
estereoquímica anti, 234
estereoquímica sin, 243
etapas de iniciación, 257
glicol, 252
halohidrina, 237
hidratación, 230
hidroboración, 242
hidrogenación, 249
hidroxilación, 252
ion bromonio (R_2Br^+), 234
ion cloronio (R_2Cl^+), 234-235

Por lo general, en los métodos de preparación de los alquenos intervienen *reacciones de eliminación,* como la **deshidrohalogenación** (eliminación de un HX de un halogenuro de alquilo) y la **deshidratación** (eliminación de agua de un alcohol).

El HCl, el HBr y el HI se suman a los alquenos mediante un mecanismo de adición electrofílica en dos etapas. La reacción inicial del doble enlace nucleofílico con H^+ produce un carbocatión intermediario, que luego reacciona con un ion halogenuro. El bromo y el cloro se adicionan a los alquenos a través del **ion bromonio**, un anillo de tres miembros, o del **ion cloronio**, que son intermediarios, y forman productos de adición que tienen **estereoquímica anti.** Si hay agua durante las reacciones de adición de halógeno se forma una **halohidrina.**

La **hidratación de un alqueno**, es decir, la adición de agua, se efectúa mediante uno de dos procedimientos, según el producto que se desea. En la **oximercuración** interviene la adición electrofílica de Hg^{2+} a un alqueno, seguida por la sujeción del catión intermedio con agua y el tratamiento subsecuente con $NaBH_4$. En la **hidroboración** participa la adición de borano (BH_3) seguida por la oxidación del organoborano intermedio con H_2O_2 alcalino. Los dos métodos de hidratación son complementarios: la oximercuración forma el producto de adición de acuerdo con la regla de Markovnikov, mientras que la hidroboración con oxidación origina el producto opuesto a la regla de Markovnikov: la **adición sin.**

Un **carbeno, R_2C:** es una molécula neutra que contiene un carbono divalente con sólo seis electrones de valencia. Los carbenos son muy reactivos hacia los alquenos y se añaden para formar ciclopropanos. El diclorocarbeno se suma a los alquenos para formar 1,1-diclorociclopropanos. Los ciclopropanos no halogenados se preparan mejor por medio del tratamiento del alqueno con CH_2I_2 y aleación de zinc y cobre: la **reacción de Simmons-Smith.**

molozónido, 253
monómero, 256
oximercuración, 239
ozónido, 253
pasos de propagación, 257
polímero, 256
reacción de Simmons-Smith, 248
terminación, 25

Los alquenos se reducen añadiendo H_2 en presencia de un catalizador, como platino o paladio; el resultado son los alcanos. Este proceso se conoce como **hidrogenación catalítica**. Los cis-1,2-dioles se pueden preparar directamente de los alquenos por **hidroxilación**, con OsO_4. También, los alquenos se pueden escindir para producir compuestos carbonílicos debido a la reacción con ozono, seguida por una reducción con zinc metálico.

Los **polímeros** de alqueno son moléculas grandes que resultan del enlace repetitivo entre muchos cientos o miles de unidades **monoméricas** pequeñas; se forman por medio de la reacción de alquenos simples con un radical iniciador, a alta temperatura y presión. El polietileno, el polipropileno y el poliestireno son ejemplos comunes.

Aprendizaje de reacciones

¿Cuánto es 7 por 9? Naturalmente, 63. No hay que detenerse y hacer el cálculo; tiene la respuesta de inmediato, porque desde hace mucho aprendió las tablas de multiplicación. Para aprender las reacciones de la química orgánica se requiere el mismo método: hay que aprendérselas a fin de recordarlas al instante, para que sean útiles.

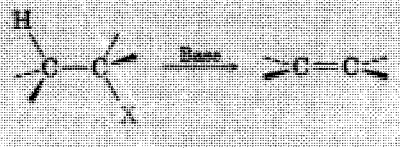
Las personas adoptan distintos métodos para aprender las reacciones. Algunas elaboran tarjetas de fichero y otras encuentran que ayuda el estudio entre amigos. Para ayudarlo a encauzar su estudio, la mayor parte de los capítulos de este libro termina con un resumen de las reacciones presentadas. Sin embargo, en esencia no existen atajos o caminos fáciles. El aprendizaje de la química orgánica requiere esfuerzo.

Resumen de reacciones

Nota: la estereoquímica no interviene, a menos que se indique específicamente con líneas en cuñas, continuas y punteadas.

1. Síntesis de alquenos

(a) Deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo (Sec. 7.1)



(b) Deshidratación de alcoholes (Sec. 7.1)



(continúa) ▶

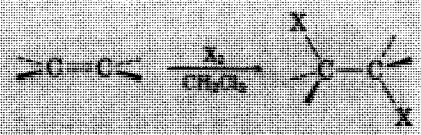
2. Reacciones de adición de alquenos

(a) Adición de HX, donde X = Cl, Br o I (Secs. 6.8 y 6.9)



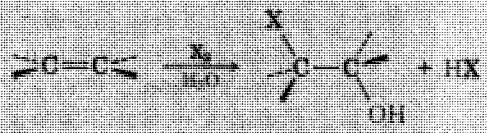
Se observa la regioquímica de Markovnikov: el H se agrega al carbono menos sustituido, y el X, al carbono más sustituido.

(b) Adición de halógenos, donde $X_2 = Cl_2$ o Br_2 (Sec. 7.2)



Se observa la adición anti.

(c) Formación de halohidrina (Sec. 7.3)



Se observan la regioquímica de Markovnikov y la estereoquímica anti.

(d) Adición de agua por oximercuración (Sec. 7.4)



Se observa la regioquímica de Markovnikov y el –OH se fija al carbono más sustituido.

(e) Adición de agua por hidroboración y oxidación (Sec. 7.5)



Se observa adición sin, opuesta a Makovnikov.

(f) Hidrogenación de alquenos (Sec. 7.7)



Se observa adición sin.

(continúa) ▶

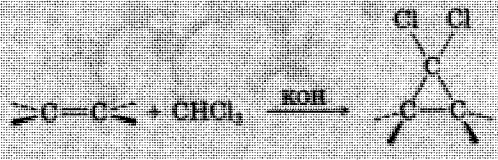
(g) Hidroxilación de alquenos (Sec. 7.8)



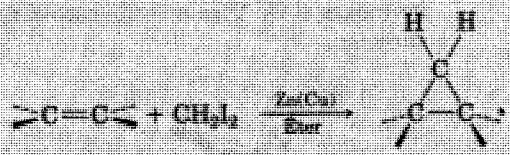
Se observa adición sin.

(h) Adición de carbenos a alquenos para formar ciclopropanos (Sec. 7.6)

(1) Adición de diclorocarbeno



(2) Reacción de Simmons-Smith

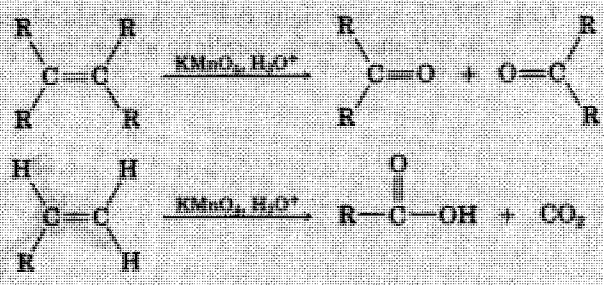


3. Escisión oxidativa de los alquenos (Sec. 7.8)

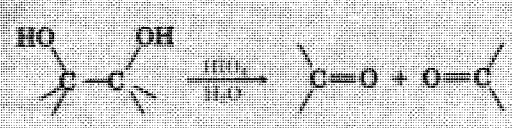
(a) Tratamiento con ozono, seguido por zinc en ácido acético



(b) Reacción con $KMnO_4$ en solución ácida



4. Escisión oxidativa de 1,2-dioles (Sec. 7.8)

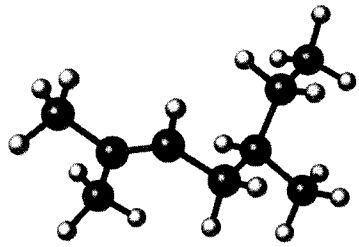


Visualización de la química

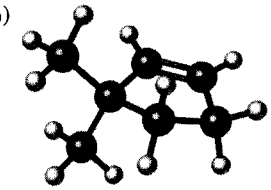
(*Los problemas 7.1 a 7.19 están incluidos en el desarrollo del capítulo.*)

7.20 Escriba el nombre de los alquenos siguientes y pronostique los productos de su reacción con i) $KMnO_4$ en medio ácido acuoso y ii) O_3, seguido con Zn en ácido acético:

(a)

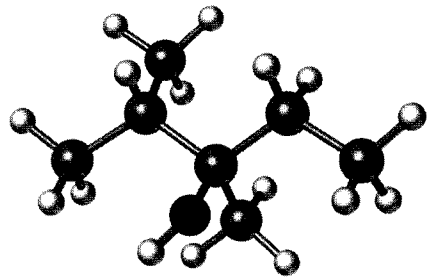


(b)

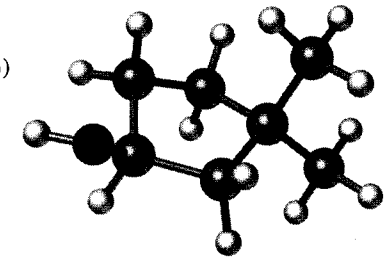


7.21 Trace las estructuras de los alquenos que producirían los alcoholes siguientes al hidratarlos (negro = O). Diga en cada caso si recurriría a la hidroboración-oxidación o a la oximercuración.

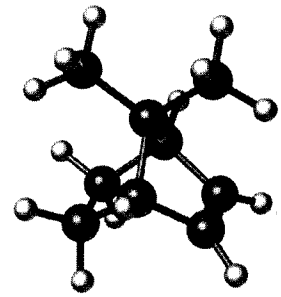
(a)



(b)

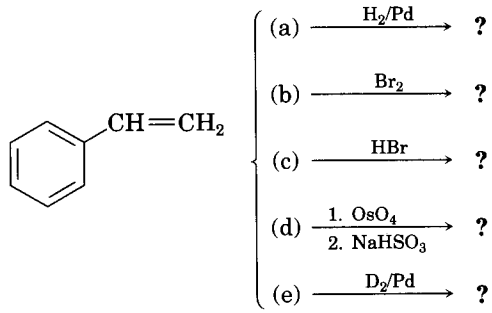


7.22 El alcano que sigue reacciona por hidroboración y oxidación para formar un solo producto, no una mezcla. Explique el resultado y dibuje el producto, mostrando su estereoquímica.



Problemas adicionales

7.23 Pronostique cuáles serán los productos de las reacciones siguientes (el anillo aromático es inerte en todos los casos). Indique la regioquímica cuando sea importante.



7.24 Sugiera estructuras para los alquenos de donde se obtengan los siguientes productos de reacción. En algunos casos puede haber más de una respuesta.

(a) ? $\xrightarrow{H_2/Pd}$ 2-Metilhexano

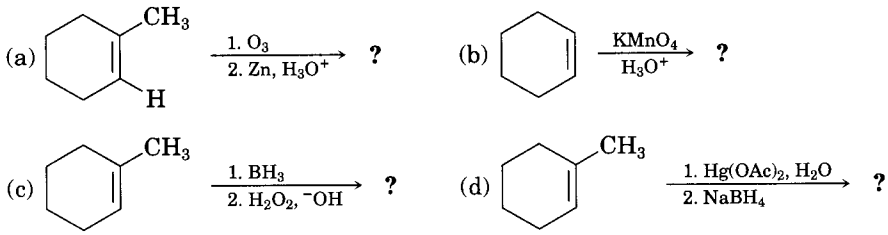
(b) ? $\xrightarrow{H_2/Pd}$ 1,1-Dimetilciclohexano

(c) ? $\xrightarrow{Br_2/CH_2Cl_2}$ 2,3-Dibromo-5-metilhexano

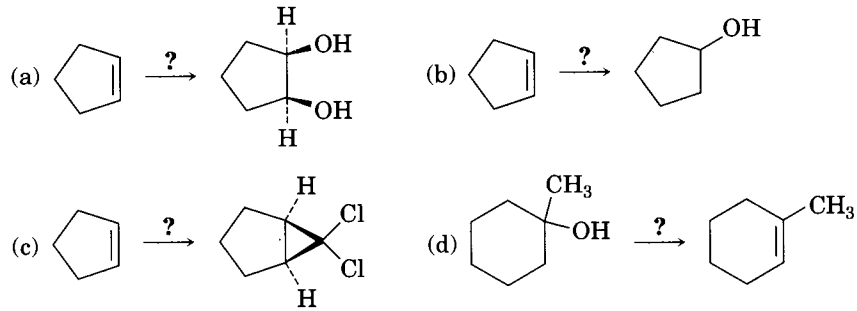
(d) ? $\xrightarrow[2.\ NaBH_4]{1.\ Hg(OAc)_2,\ H_2O}$ $CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH_3$

(e) ? $\xrightarrow{HCl,\ éter}$ 2-Cloro-3-metilheptano

7.25 Pronostique los productos de las reacciones siguientes; indique la regioquímica y la estereoquímica cuando sea el caso:



7.26 ¿Cómo realizaría las transformaciones que siguen? Indique los reactivos que usaría en cada caso.



(e) $CH_3CH{=}C(CH_3)CHCH_3 \xrightarrow{?} CH_3CH{=}O + CH_3C(H_3C)(O)CH$

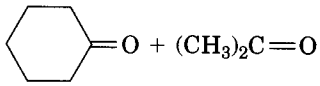
(f) $CH_3C(CH_3){=}CH_2 \xrightarrow{?} CH_3C(CH_3)HCH_2OH$

7.27 Trace la estructura de un alqueno que sólo produzca acetona, $(CH_3)_2C{=}O$, por ozonólisis seguida por tratamiento con Zn.

7.28 Trace la estructura de un hidrocarburo que reaccione con un equivalente molar de H_2 en hidrogenación catalítica y forme pentanal, $CH_3CH_2CH_2CH_2CHO$, con ozonólisis seguida por tratamiento con Zn. Escriba las reacciones que se realicen.

7.29 Muestre la estructura de los alquenos que produzcan las siguientes sustancias por escisión oxidativa con $KMnO_4$ en solución ácida:

(a) $CH_3CH_2COOH + CO_2$ (b) $(CH_3)_2C{=}O + CH_3CH_2CH_2COOH$

(c)  $+ (CH_3)_2C{=}O$

7.30 El compuesto A tiene la fórmula $C_{10}H_{16}$. Por hidrogenación catalítica sobre paladio, sólo reacciona con un equivalente molar de H_2. También reacciona con el ozono, seguido por tratamiento con zinc, y produce una dicetona simétrica B($C_{10}H_{16}O_2$).
(a) ¿Cuántos anillos tiene A? (b) ¿Cuáles son las estructuras de A y B?
(c) Escriba las reacciones.

7.31 Un hidrocarburo desconocido, A, cuya fórmula es C_6H_{12}, reacciona con un equivalente molar de H_2 sobre catalizador de paladio. También reacciona con OsO_4 y produce B, un diol. Cuando se oxida con $KMnO_4$ en solución ácida, A forma dos fragmentos. Uno es ácido propanoico, CH_3CH_2COOH, y el otro es C, una cetona. ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C? Escriba todas las reacciones y explique sus razonamientos.

7.32 Use una reacción de escisión oxidativa para explicar cómo diferenciaría los dos dienos isoméricos siguientes:

 y 

7.33 El compuesto A es $C_{10}H_{18}O$ y reacciona con H_2SO_4 diluido a 250 °C. El producto es una mezcla de dos alquenos, $C_{10}H_{16}$. El principal alqueno del producto es B y sólo produce ciclopentanona al tratarlo con ozono y después mediante reducción con zinc en ácido acético. Identifique A y B y escriba las reacciones.

7.34 ¿Cuál reacción cree que sea más rápida, la adición de HBr a ciclohexeno o a 1-metilciclohexeno? Explique la razón.

7.35 Complete las reacciones e indique la regioquímica, en caso de ser importante:

(a) $CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow{HBr}$?

(b) $CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow{BH_3}$ A? $\xrightarrow[^-OH]{H_2O_2}$ B?

(c) *cis*-$CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow{CH_2I_2,\ Zn\text{–}Cu}$?

(d) *trans*-$CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow{CH_2I_2,\ Zn\text{–}Cu}$?

7.36 La azida de yodo, IN_3, se añade a los alquenos por medio de un mecanismo electrofílico, parecido al del bromo. Si se usa un alqueno monosustituido como el 1-buteno, sólo resulta un producto:

$$CH_3CH_2CH{=}CH_2 + I{-}N{=}N{=}N \longrightarrow CH_3CH_2\underset{\displaystyle N{=}N{=}N}{\underset{|}{C}}HCH_2I$$

(a) Agregue pares de electrones no compartidos a la estructura de la IN_3 y trace una segunda forma de resonancia de la molécula.
(b) Calcule las cargas formales de los átomos en ambas estructuras de resonancia que dibujó para la IN_3 en el inciso (a).
(c) En vista del resultado observado cuando se añade IN_3 al 1-buteno, ¿cuál es la polaridad del enlace $I{-}N_3$? Proponga un mecanismo de la reacción que incluya el uso de flechas curvas que indiquen el flujo de electrones en cada paso.

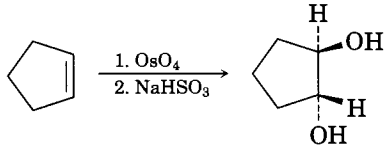
7.37 Trace la estructura de un hidrocarburo que absorba dos equivalentes molares de H_2 por hidrogenación catalítica y que sólo forme butanodial por ozonólisis.

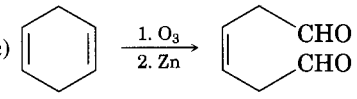
$$HC(=O)CH_2CH_2C(=O)H$$ **Butanodial**

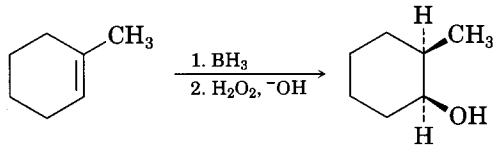
7.38 La reacción de Simmons-Smith con ciclohexeno y diyodometano forma un solo producto de ciclopropano, pero la reacción análoga de ciclohexeno con 1,1-diyodoetano produce, con bajo rendimiento, una mezcla de dos productos isoméricos de metilciclopropano. ¿Cuáles son los dos productos y en qué difieren?

7.39 Al planear la síntesis de un compuesto a partir de otro, es tan importante saber qué *no* hacer como saber qué *sí* hacer. Todas las reacciones siguientes tienen graves desventajas. Explique los problemas potenciales de cada una.

(a) $CH_3C(CH_3){=}CHCH_3 \xrightarrow{HI} CH_3C(CH_3)(I)CH(I)CH_3$

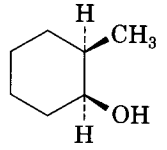
(b) 

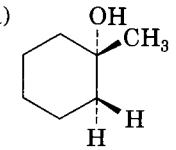
(c) 

(d) 

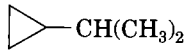
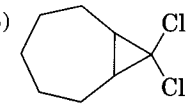
7.40 ¿Cuáles de los alcoholes siguientes *no* se pueden preparar selectivamente por hidroboración-oxidación de un alqueno? Explique por qué.

(a) $CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH_3$ (b) $(CH_3)_2CHC(OH)(CH_3)_2$

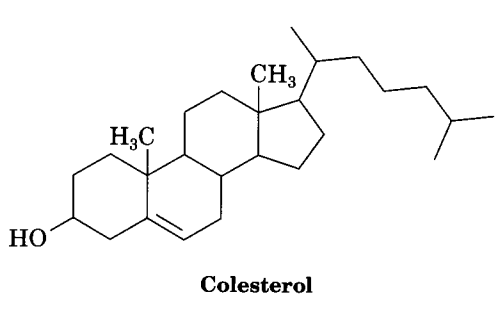
(c) 

(d) 

7.41 ¿Qué alquenos usaría para preparar los siguientes ciclopropanos?

(a)  (b) 

7.42 Deduzca los productos de las reacciones siguientes. No se preocupe por el tamaño de la molécula; concéntrese en los grupos funcionales.



Colesterol

$\xrightarrow{Br_2}$ **A?**

$\xrightarrow{HBr}$ **B?**

$\xrightarrow[2.\ NaHSO_3]{1.\ OsO_4}$ **C?**

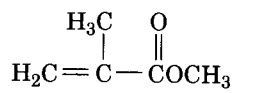
$\xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ ^-OH]{1.\ BH_3,\ THF}$ **D?**

$\xrightarrow[Zn(Cu)]{CH_2I_2}$ **E?**

7.43 El imán sexual de la mosca común es un hidrocarburo cuya fórmula es $C_{23}H_{46}$. Al tratarlo con $KMnO_4$ acuoso ácido se obtienen dos productos: $CH_3(CH_2)_{12}COOH$ y $CH_3(CH_2)_7COOH$. Proponga la estructura del imán.

7.44 El compuesto A tiene la fórmula C_8H_8. Reacciona rápidamente con $KMnO_4$ y produce CO_2 y un ácido carboxílico B, que es $C_7H_6O_2$, pero reacciona sólo con un equivalente molar de H_2 en la hidrogenación catalítica sobre paladio. Por hidrogenación, bajo condiciones en que se reducen los anillos aromáticos, se consumen cuatro equivalentes de H_2 y se produce el hidrocarburo C, que es C_8H_{16}. ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C? Escriba las reacciones.

7.45 El plexiglás es un plástico transparente con el que se fabrican muchos artículos moldeados; se produce polimerizando el metacrilato de metilo. Trace un segmento representativo del plexiglás.

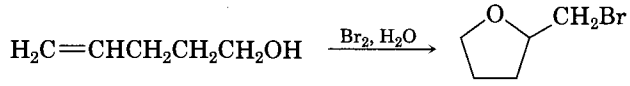


Metacrilato de metilo

7.46 Dibuje segmentos representativos de polímeros fabricados a partir de estos monómeros:
(a) Teflón a partir de $F_2C{=}CF_2$ (b) Policloruro de vinilo a partir de $H_2C{=}CHCl$

7.47 Por reacción de 2-metilpropeno con CH_3OH en presencia del catalizador H_2SO_4, se obtiene el éter metil *ter*-butílico, $CH_3OC(CH_3)_3$, por medio de un mecanismo análogo al de la hidratación de alqueno catalizada por ácido. Escriba el mecanismo de cada paso y use flechas curvas.

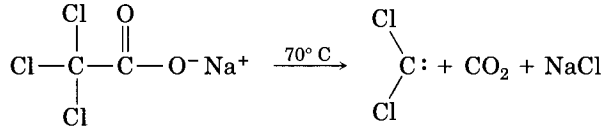
7.48 Cuando se trata el 4-penten-1-ol con Br_2 acuoso, se forma un éter bromado cíclico, no la bromohidrina esperada. Proponga un mecanismo y use flechas curvas para indicar el movimiento de electrones.



4-Penten-1-ol **2-(Bromometil)tetrahidrofurano**

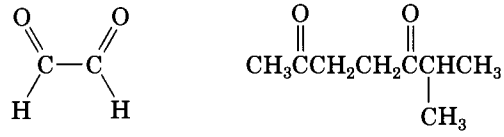
7.49 ¿Cómo diferenciaría los siguientes pares de compuestos, mediante ensayos químicos sencillos? Diga qué haría y qué observaría.
(a) Ciclopenteno y ciclopentano (b) 2-Hexeno y benceno

7.50 El diclorocarbeno se puede generar calentando tricloroacetato de sodio:



Proponga un mecanismo para la reacción y use flechas curvas a fin de indicar el movimiento de los electrones en cada paso. ¿Qué relación tiene su mecanismo con la eliminación de HCl del cloroformo inducida por una base?

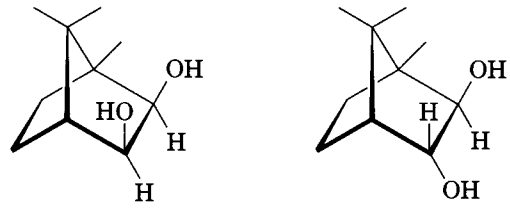
7.51 El α-terpineno, $C_{10}H_{16}$, es un hidrocarburo de olor agradable que se ha aislado del aceite de mejorana. Por hidrogenación sobre catalizador de paladio, el α-terpineno reacciona con dos equivalentes molares de H_2 y produce $C_{10}H_{20}$, un hidrocarburo. Por ozonólisis seguida por reducción con zinc y ácido acético, produce dos sustancias: glioxal y 6-metil-2,5-heptanodiona.



Glioxal **6-Metil-2,5-heptanodiona**

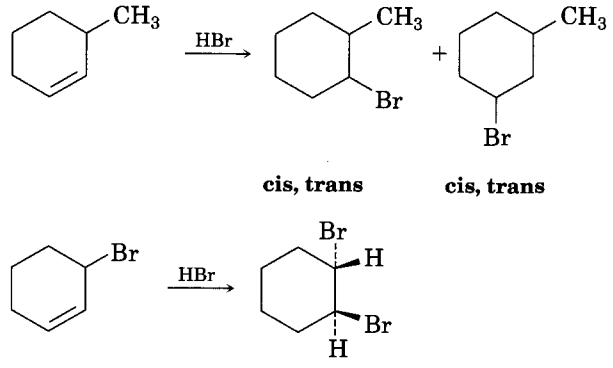
(a) ¿Cuántos grados de insaturación tiene el α-terpineno?
(b) ¿Cuántos dobles enlaces y anillos tiene?
(c) Proponga su estructura.

7.52 Las pruebas de que la escisión de los 1,2-dioles por HIO_4 se lleva a cabo pasando por un intermediario peryodato cíclico de cinco miembros se basan en *datos cinéticos*: la medición de las velocidades de reacción. Cuando se prepararon los dioles A y B, y se midieron sus velocidades de reacción con HIO_4, se encontró que el diol A se escinde con una velocidad aproximada 1 millón de veces mayor que el diol B. Haga modelos moleculares de A y B, y de los peryodatos cíclicos intermediarios potenciales, a continuación explique los resultados cinéticos.

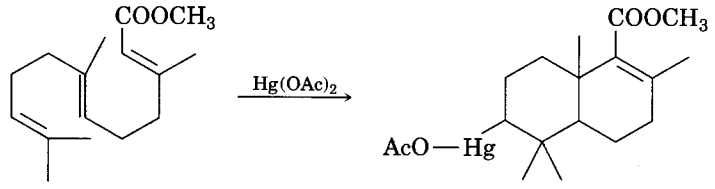


A **(*cis* diol)** **B** **(*trans* diol)**

7.53 La reacción de HBr con 3-metilciclohexeno produce una mezcla de cuatro sustancias: *cis* y *trans*-1-bromo-3-metilciclohexano, y *cis* y *trans*-1-bromo-2-metilciclohexano. La reacción análoga de HBr con 3-bromociclohexeno sólo produce el *trans*-1,2-dibromociclohexano. Trace las estructuras de los intermediarios posibles y explique por qué sólo se forma un producto en la segunda reacción.

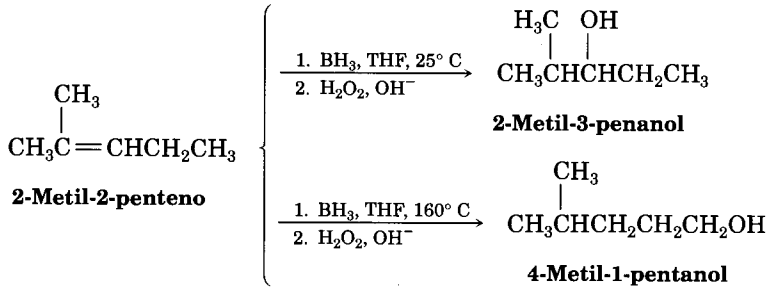


7.54 La reacción que sigue se efectúa con alto rendimiento:



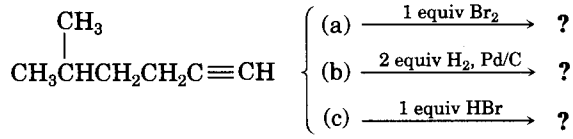
Aplique sus conocimientos generales de la química de los alquenos para proponer un mecanismo, aunque nunca haya visto esta reacción.

7.55 El 2-metil-3-pentanol se forma mediante hidroboración del 2-metil-2-penteno a 25 °C, seguida por oxidación con H_2O_2 alcalina; pero se obtiene el 4-metil-1-pentanol cuando se usa hidroboración a 160 °C seguida por oxidación. Explique por qué.



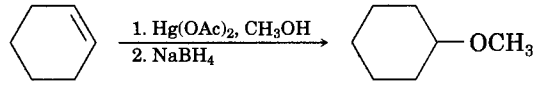
Perspectiva

7.56 Los alquinos presentan muchas de las reacciones de los alquenos. ¿Qué producto espera que se forme en cada una de estas reacciones? (Véanse las secciones 8.4 a 8.6.)

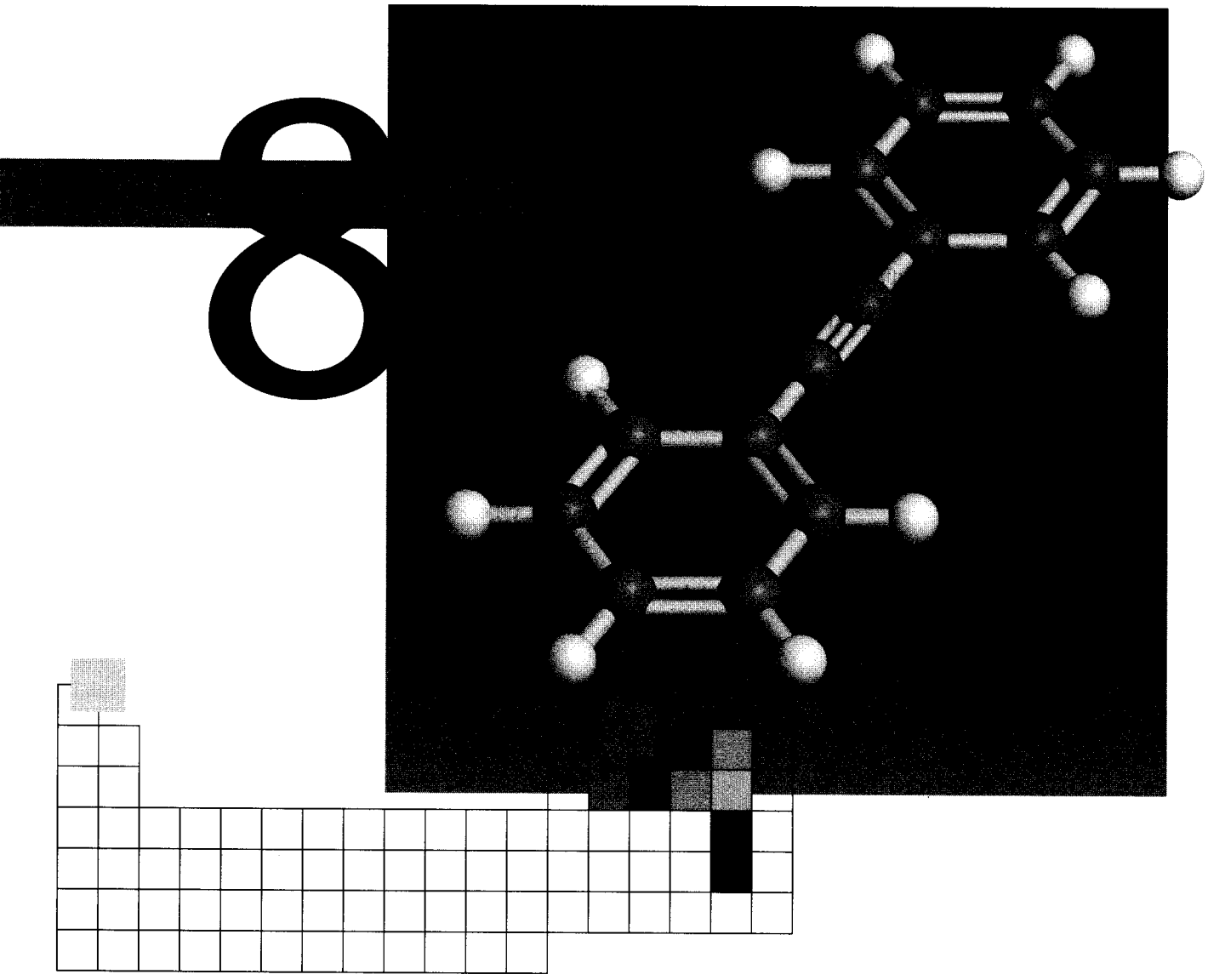


7.57 Explique la observación que al hidroxilar *cis*-2-buteno con OsO_4 se obtiene un producto distinto que al hidroxilar el *trans*-2-buteno. Primero trace la estructura y muestre la estereoquímica de cada producto, después elabore modelos moleculares. (Véanse las Secs. 9.15 y 9.16.)

7.58 Se obtiene éter ciclohexílico metílico en lugar de ciclohexanol mediante la reacción de ciclohexeno y acetato de mercurio(II) en CH_3OH y no en H_2O, seguida por un tratamiento con $NaBH_4$. Sugiera un mecanismo. (Véase la Sec. 18.4.)



Ciclohexeno **Éter ciclohexílico metílico**



Alquinos: introducción a las síntesis orgánicas

Los **alquinos** son hidrocarburos que contienen un triple enlace carbono–carbono. El alquino más simple es el acetileno, H–C≡C–H, y se usó en la industria como materia prima para preparar acetaldehído, ácido acético, cloruro de vinilo y otras sustancias, en gran escala; pero hoy disponemos de rutas nuevas y más eficientes para obtenerlos, con etileno como materia prima. Sin embargo, se sigue usando el acetileno en la preparación de polímeros acrílicos y se prepara en escala indus-

trial descomponiendo el metano en alta temperatura (*pirólisis*). Ahora bien, este método no se usa en laboratorio.

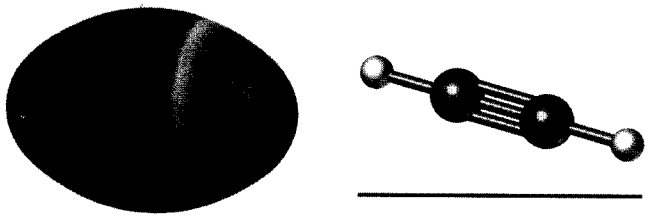
$$\underset{\text{Metano}}{2\,CH_4} \xrightarrow[1200^\circ C]{\text{Vapor}} \underset{\text{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} + 3\,H_2$$

8.1 Estructura electrónica de los alquinos

La interacción de dos átomos de carbono con hibridación *sp* da lugar a un triple enlace carbono–carbono (Sec. 1.10). Recuerde que los dos orbitales híbridos *sp* del carbono forman un ángulo de 180°, a lo largo de un eje perpendicular a los ejes de los orbitales $2p_y$ y $2p_z$ no hibridados. Cuando dos carbonos con hibridación *sp* se acercan, se forma un enlace σ *sp–sp* y dos enlaces π *p–p*. Los dos orbitales *sp* restantes establecen enlaces con otros átomos, con 180° de ángulo respecto al enlace carbono–carbono. Así, el acetileno, C_2H_2, es una molécula lineal, con ángulos de enlace H–C≡C de 180° (Fig. 8.1).

FIGURA 8.1 ▼

Estructura del acetileno, H–C≡C–H. Sus ángulos de enlace están a 180° y la longitud del enlace C≡C es 120 pm. El mapa de potencial electrostático indica que los enlaces π forman una banda negativa que rodea a la molécula.

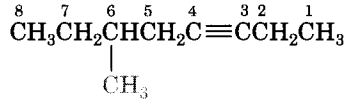


La longitud del triple enlace carbono–carbono del acetileno es 120 pm y su energía aproximada es 835 kJ/mol (200 kcal/mol), por lo que resulta el enlace carbono–carbono más corto y fuerte de los que se conocen. En los experimentos se ve que son necesarios unos 318 kJ/mol (76 kcal/mol) para romper un enlace π del acetileno, valor que es unos 50 kJ/mol mayor que la cantidad de energía para romper un enlace π de *alqueno* (268 kJ/mol; sección 6.4).

8.2 Nomenclatura de alquinos

En los alquinos se aplican las reglas generales de nomenclatura de hidrocarburos que describimos en las secciones 3.4 y 6.3. Se usa el sufijo *ino* y se indica la

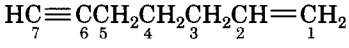
posición del triple enlace mencionando el número del primer carbono del alquino en la cadena. La numeración de la cadena comienza en el extremo más cercano al triple enlace, para que éste reciba la cifra más baja posible.



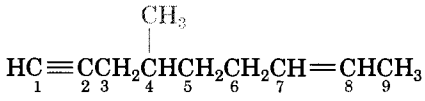
La numeración comienza en el extremo más cercano al triple enlace.

6-Metil-3-octino

Los compuestos con más de un triple enlace se llaman *diínos, triínos*, etc.; los que contienen enlaces dobles y triples, *eninos* (y no *inenos*). La numeración de una cadena de enino comienza en el extremo más cercano al primer enlace múltiple, sea doble o triple. Cuando hay opción de numerar, los dobles enlaces reciben números menores que los triples. Por ejemplo:

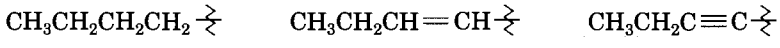


1-Hepten-6-ino



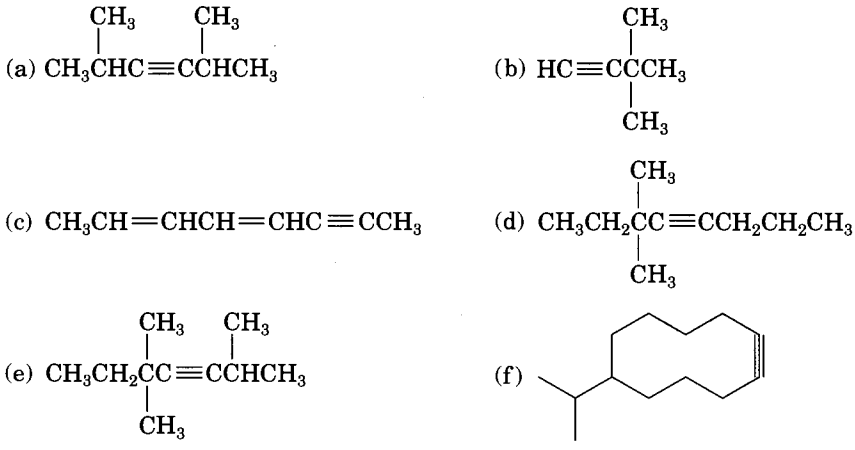
4-Metil-7-nonen-1-ino

Al igual que en el caso de los sustituyentes alquilo y alquenilo derivados de los alcanos y los alquenos, respectivamente, también puede haber grupos *alquinilo*:



Butilo (grupo alquilo) | **1-Butenilo (grupo vinílico)** | **1-Butinilo (grupo alquinilo)**

Problema 8.1 Escriba los nombres IUPAC de estos compuestos:

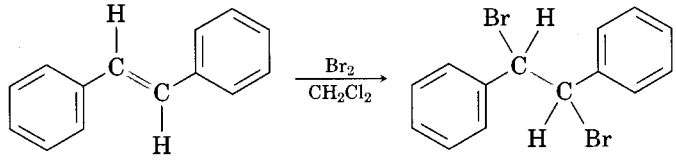


Problema 8.2 Hay siete alquinos isoméricos cuya fórmula es C_6H_{10}. Dibuje su estructura y asígneles el nombre con las reglas de la IUPAC.

8.3 Preparación de alquinos: reacciones de eliminación de dihalogenuros

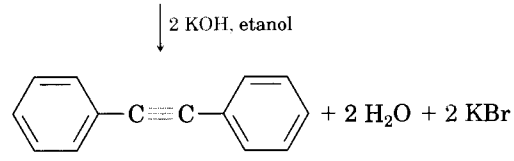
Los alquinos se pueden preparar eliminando HX de los halogenuros de alquilo casi en la misma forma que los alquenos (Sec. 7.1). Al tratar un dihalogenuro 1,2 (dihalogenuro **vecinal**) con un exceso de una base fuerte como KOH o $NaNH_2$ se produce una eliminación doble de HX y se forma un alquino. Al igual que en la eliminación de HX para formar un alqueno, pospondremos la descripción del mecanismo hasta el capítulo 11.

Los dihalogenuros vecinales necesarios en esta reacción se preparan con mucha facilidad añadiendo Br_2 o Cl_2 a los alquenos. Así, la secuencia general de halogenación y deshidrohalogenación permite contar con un método para pasar de un alqueno a un alquino. Por ejemplo, el difeniletileno se convierte en difenilacetileno, por medio de la reacción con Br_2 y el tratamiento subsecuente con una base.



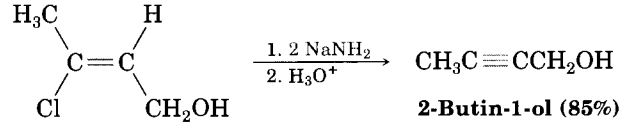
1,2-Difeniletileno (estilbeno)

1,2-Dibromo-1,2-difeniletano (dibromuro vecinal)



Difenilacetileno (85%)

La doble deshidrohalogenación se lleva a cabo pasando por un halogenuro vinílico intermediario, lo que parece indicar que los halogenuros vinílicos deben formar alquinos al tratarlos con una base fuerte. (*Recuerde:* un sustituyente *vinílico* es aquel que se fija a un carbono con doble enlace.) Así sucede en la realidad; por ejemplo:



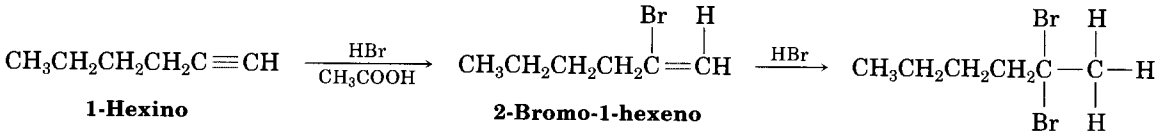
3-Cloro-2-buten-1-ol (cloruro vinílico)

2-Butin-1-ol (85%)

8.4 Reacciones de alquinos: adición de HX y X_2

Dado el parecido electrónico entre alquenos y alquinos, usted podría esperar que también se pareciera la reactividad química de los dos grupos funcionales. Lo es, pero hay también diferencias importantes.

Por regla general, los electrófilos participan en reacciones de adición electrofílica con los alquinos casi como lo hacen con los alquenos. Por ejemplo, veamos la reacción de los alquinos con HX. Con frecuencia se puede detener después de agregar un equivalente de HX, pero si la reacción es con un exceso de HX, se produce una sustancia dihalogenada. Por ejemplo, la reacción del 1-hexino con dos equivalentes de HBr da 2,2-dibromohexano. Como se ve en los ejemplos siguientes, la regioquímica de la adición se apega a la regla de Markovnikov: el halógeno se añade al lado más sustituido del enlace de alquino, y el hidrógeno, al menos sustituido. En el producto por lo general se encuentra estereoquímica trans de H y X, aunque no siempre.

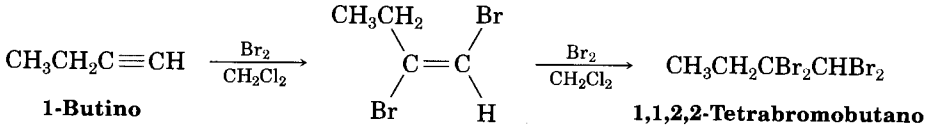


1-Hexino **2-Bromo-1-hexeno** **2,2-Dibromohexano**



3-Hexino **(*Z*)-3-Cloro-3-hexeno (95%)**

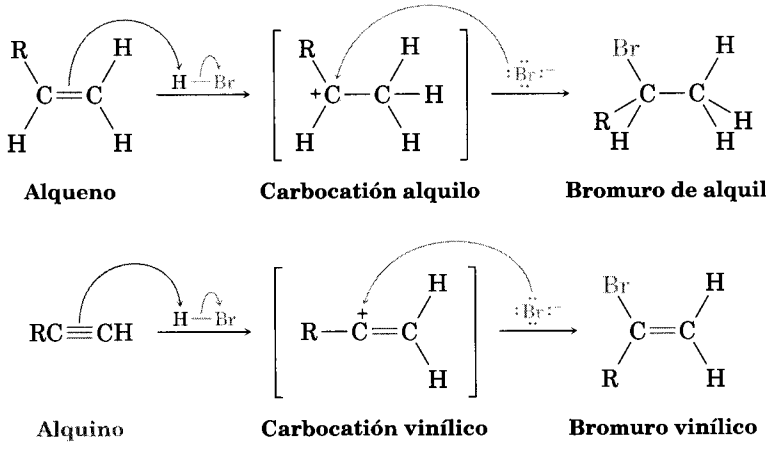
El bromo y el cloro también se suman a los alquinos, con lo que se forman productos de adición y de nuevo resulta estereoquímica trans:



1-Butino **1,1,2,2-Tetrabromobutano**

(*E*)-1,2-Dibromo-1-buteno

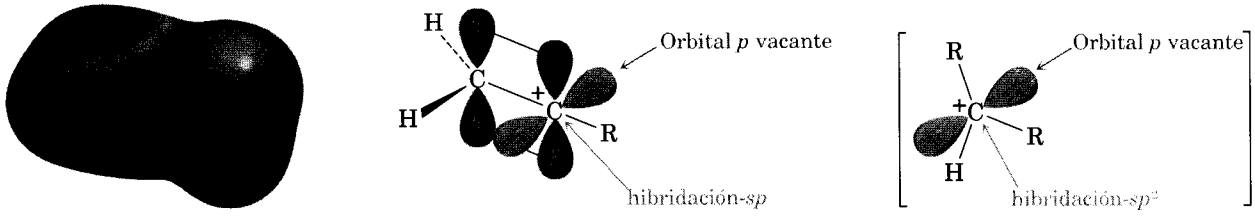
El mecanismo de adición electrofílica de alquino es parecido, pero no idéntico al de adición de alqueno. Cuando un electrófilo, como el HBr, se suma a un *alqueno* (Secs. 6.8 y 6.9), la reacción se efectúa en dos etapas e interviene un carbocatión de *alquilo* intermediario. Si se hubiera de sumar el HBr con el mismo mecanismo a un *alquino*, se formaría un *carbocatión vinílico* análogo como intermediario.



Un carbocatión vinílico tiene un carbono con hibridación *sp* y, en general, se presenta con menos facilidad que uno alquílico (Fig. 8.2). Por regla, un carbocatión vinílico *secundario* se forma con más o menos la misma facilidad que uno alquílico *primario*, pero es tan difícil constituir un carbocatión vinílico *primario* que ni siquiera hay pruebas directas de que exista. Por consiguiente, muchas adiciones de alquino se efectúan siguiendo rutas mecánicas más complejas.

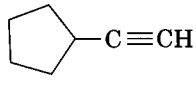
FIGURA 8.2 ▼

Estructura de un carbocatión vinílico secundario. El átomo de carbono catiónico tiene hibridación *sp* y tiene un orbital *p* vacío, perpendicular al plano de los orbitales del enlace π. Sólo se fija un grupo R al carbono con carga positiva, y no dos, como en un carbocatión alquílico secundario. El mapa de potencial electrostático muestra que las regiones más positivas (negri) coinciden con los lóbulos del orbital *p* vacante, y son perpendiculares a las regiones más negativas (gris oscuro) asociadas con el enlace π.



Carbocatión vinílico secundario **Carbocatión alquílico secundario**

Problema 8.3 ¿Qué productos espera que se formen en las reacciones siguientes y por qué?

(a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH + 2\ Cl_2 \longrightarrow ?$ (b)  $+ 1\ HBr \longrightarrow ?$

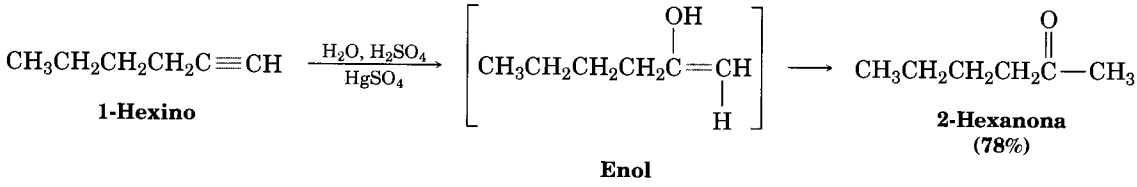
(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3 + 1\ HBr \longrightarrow ?$

8.5 Hidratación de alquinos

Al igual que los alquenos (Secs. 7.4 y 7.5), los alquinos se pueden hidratar mediante dos métodos. El producto de Markovnikov resulta de la adición directa de agua, catalizada con el ion mercurio(II); la adición indirecta de agua mediante una secuencia de hidroboración y oxidación da el producto antiMarkovnikov.

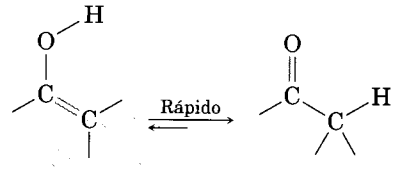
Hidratación de alquinos catalizada con mercurio(II)

Los alquinos no reaccionan en forma directa con ácido acuoso, pero se hidratan con facilidad en presencia de un catalizador de sulfato de mercurio(II). La reacción se efectúa con la regioquímica de Markovnikov: el grupo −OH se añade al carbono más sustituido y el −H se fija al menos sustituido.



1-Hexino **Enol** **2-Hexanona (78%)**

Es interesante que el producto que realmente se forma en la hidratación de un alquino no sea el alcohol vinílico o **enol** (*eno* + *ol*), sino una *cetona*. Aunque el enol es intermediario de la reacción, se rearregla de inmediato y genera una cetona por un proceso llamado *tautomería ceto-enol*. Se dice que las formas ceto y enol individuales son **tautómeros**, palabra con que se describen isómeros constitucionales que se interconvierten con rapidez. Con pocas excepciones, el equilibrio de la tautomería ceto-enol se va del lado de la cetona; casi nunca se aíslan enoles. En la sección 22.1 examinaremos con más detalle este equilibrio.



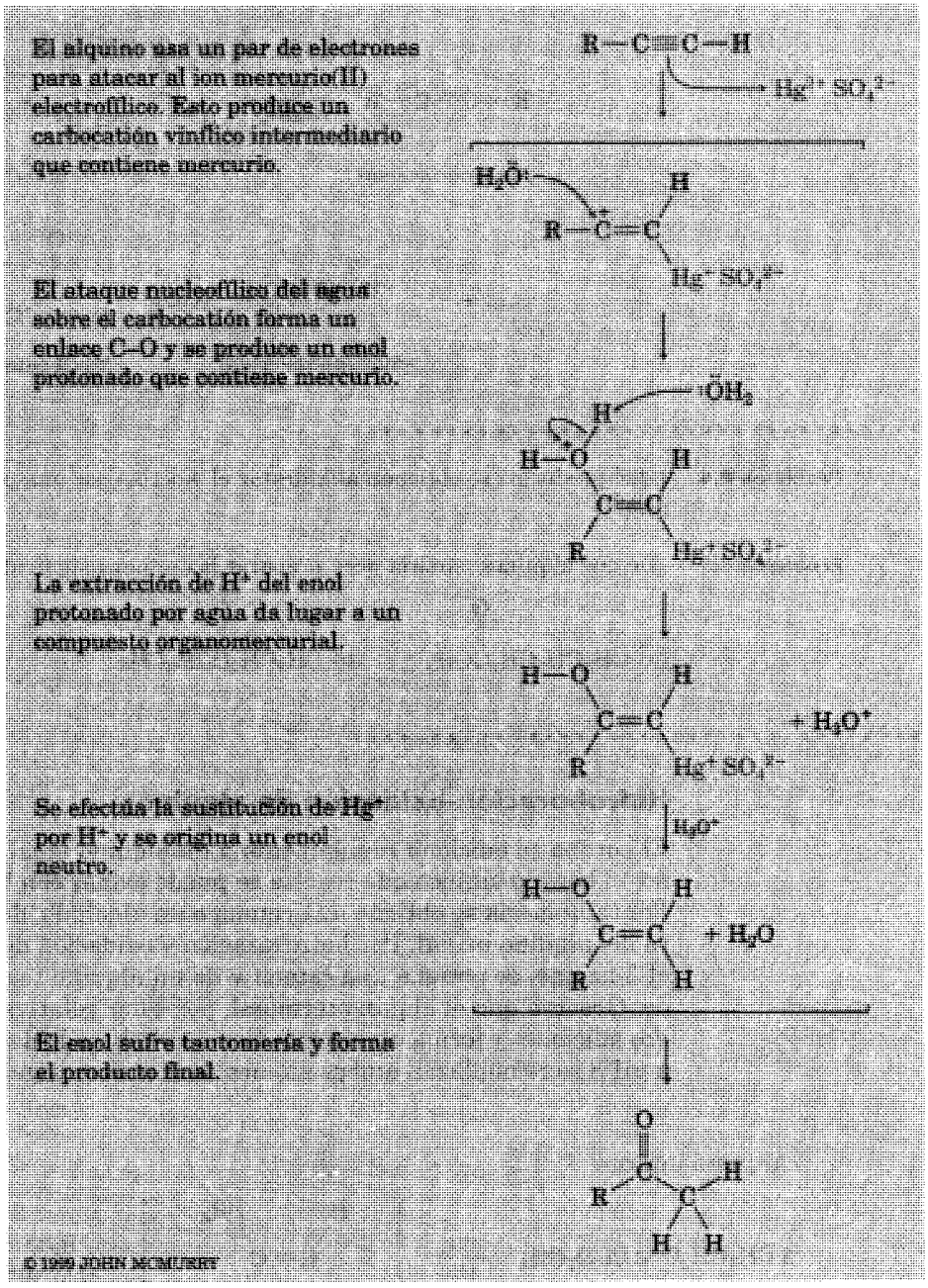
Tautómero enol (menos favorecido) **Tautómero ceto (más favorecido)**

El mecanismo de la hidratación de alquino catalizada con mercurio(II) es análogo a la reacción de oximercuración de los alquenos (Sec. 7.4). La adición electrofílica del ion mercurio(II) al alquino forma un catión vinílico; éste reacciona con el agua, pierde un protón y se produce un enol intermediario que contiene mercurio. En contraste con la oximercuración de alquenos, no es necesario usar el tratamiento con $NaBH_4$ para eliminar al mercurio; bastan las condiciones ácidas de reacción para reemplazarlo con hidrógeno (Fig. 8.3).

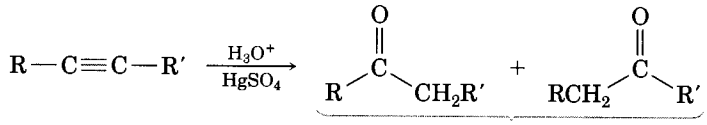
Cuando se hidrata un alquino interno (RC≡CR′) sustituido asimétricamente, se forma una mezcla de las dos cetonas posibles. En consecuencia, la reacción

FIGURA 8.3 ▼

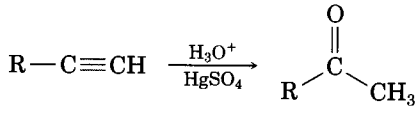
Mecanismo de la hidratación de un alquino para formar una cetona, catalizada con mercurio(II). En la reacción se forma un enol intermediario, que se tautomeriza con rapidez y produce cetona.



es más útil cuando se aplica a un alquino terminal, RC≡CH, porque sólo se forma una metil cetona.



Alquino interno **Mezcla**



Alquino terminal **Metil cetona**

Problema 8.4 ¿Qué productos se obtienen al hidratar el 4-octino por una parte y el 2-metil-4-octino por otra?

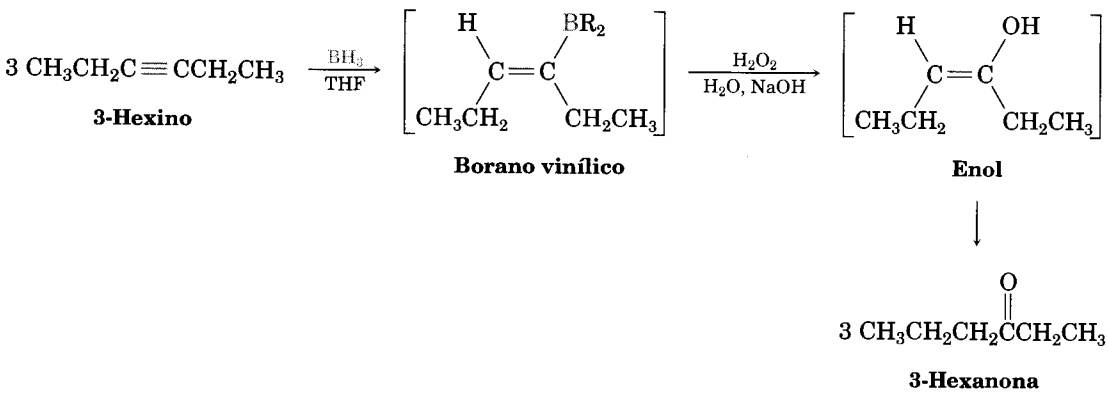
Problema 8.5 ¿De qué alquinos partiría para preparar las cetonas siguientes?

(a) $CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ (b) $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_3$

Hidroboración-oxidación de alquinos

El borano se adiciona rápidamente a un alquino igual que lo hace con un alqueno; el borano vinílico que resulta se puede oxidar con H_2O_2 para formar un enol. Por tautomería se obtiene una cetona o un aldehído, dependiendo de la estructura del alquino inicial. Por hidroboración y oxidación de un alquino interno, como el 3-hexino, se obtiene una cetona y de un alquino terminal se forma un aldehído. Observe que el alquino terminal, por estar relativamente no impedido, sufre *dos* adiciones y forma un intermediario hidroborado dos veces. Al oxidar con H_2O_2 a pH 8 se reemplazan ambos átomos de boro con oxígeno y se genera el aldehído.

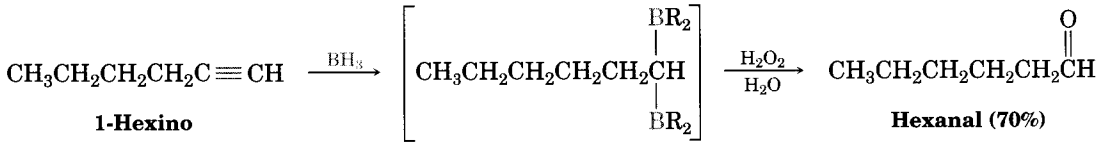
Alquino interno



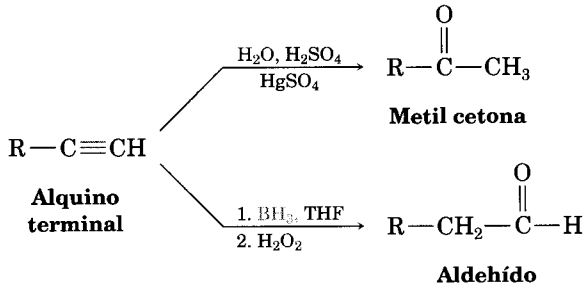
3-Hexino **Borano vinílico** **Enol**

3-Hexanona

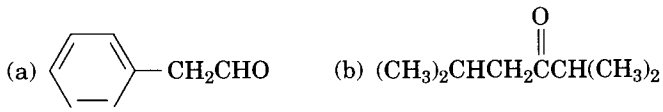
Alquino terminal



La secuencia de hidroboración-oxidación es *complementaria* a la reacción de hidratación directa, catalizada con mercurio(II), de un alquino terminal, porque se obtienen distintos productos. La hidratación directa, con ácido acuoso y sulfato de mercurio(II), conduce a una metil cetona, mientras que la hidroboración-oxidación del mismo alquino terminal forma un aldehído:



Problema 8.6 ¿De qué alquino partiría para preparar los compuestos siguientes con reacciones de hidroboración-oxidación?



8.6 Reducción de alquinos

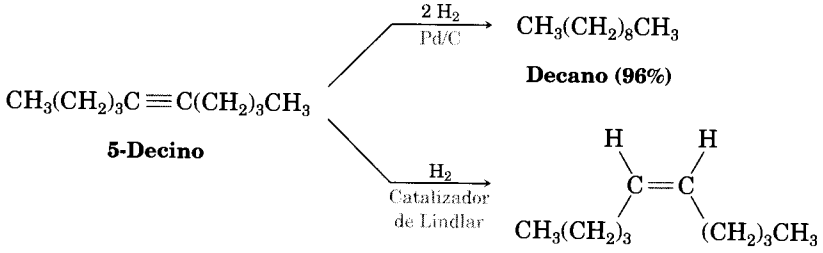
Los alquinos se reducen con facilidad y producen alcanos sumando H_2 sobre un catalizador metálico. La reacción se efectúa en etapas que pasan por un alqueno intermediario; las mediciones indican que el primer paso de la reacción tiene un $\Delta H°_{\text{hidróg}}$ mayor que el segundo.

$$HC{\equiv}CH \xrightarrow[\text{Catalizador}]{H_2} H_2C{=}CH_2 \qquad \Delta H°_{\text{hidróg}} = -176 \text{ kJ/mol } (-42 \text{ kcal/mol})$$

$$H_2C{=}CH_2 \xrightarrow[\text{Catalizador}]{H_2} CH_3{-}CH_3 \qquad \Delta H°_{\text{hidróg}} = -137 \text{ kJ/mol } (-33 \text{ kcal/mol})$$

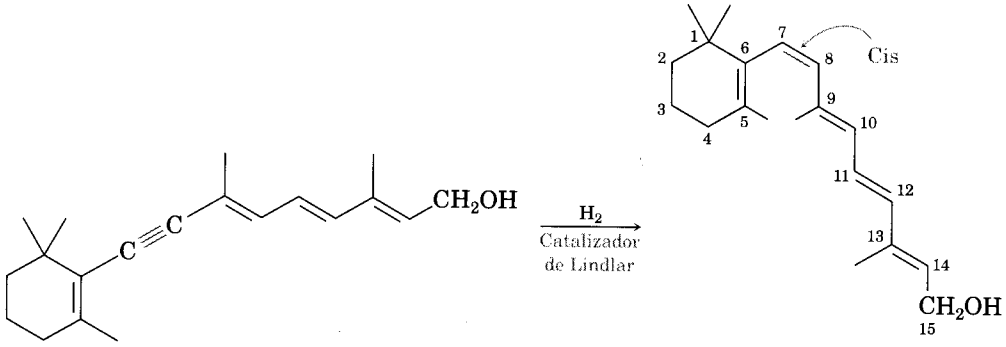
La reducción total al alcano sucede cuando se usa como catalizador paladio sobre carbón (Pd/C), pero se puede detener en el alqueno si se utiliza el *cataliza-*

dor de Lindlar, que es menos activo. Este catalizador es paladio metálico finamente dividido que se precipita sobre un soporte de carbonato de calcio, para después desactivarlo tratándolo con acetato de plomo y quinolina, una amina aromática. La hidrogenación procede con estereoquímica sin (Sec. 7.5) y forma un alqueno cis como producto.



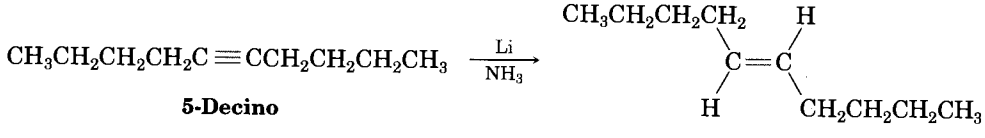
***cis*-5-Deceno (96%)**

La empresa farmacéutica Hoffmann-LaRoche ha investigado mucho la reacción de hidrogenación de alquinos, que se usa en la síntesis comercial de la vitamina A. El isómero cis de esa vitamina se produce por hidrogenación y se convierte en el isómero trans por calentamiento.



7-*cis*-Retinol
(7-*cis*-vitamina A; la vitamina A tiene un doble enlace trans en C7)

Otro método de conversión de un alquino en alqueno emplea sodio o litio metálicos como reductores, en amoniaco líquido como solvente. Este método es complementario a la reducción de Lindlar, porque produce alquenos trans y no cis. Por ejemplo, el 5-decino forma el *trans*-5-deceno al tratarlo con litio en amoniaco líquido.



5-Decino

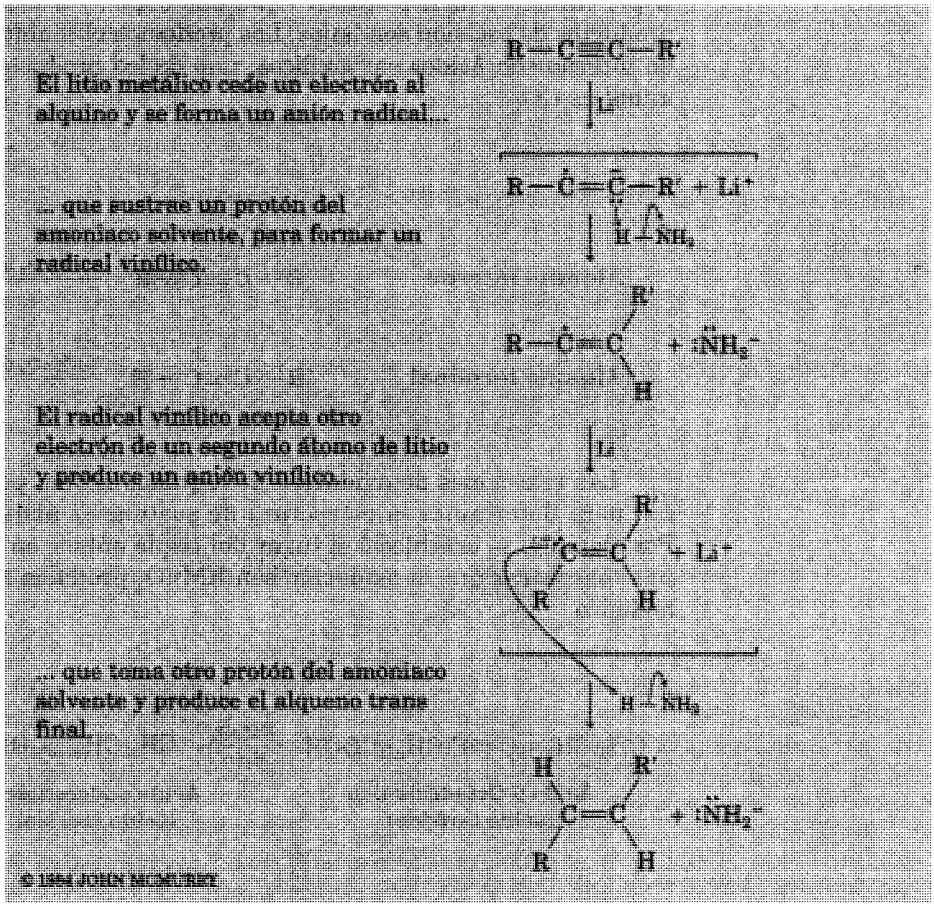
***trans*-5-Deceno (78%)**

Los metales alcalinos se disuelven en amoniaco líquido a –33 °C y producen una solución de color azul profundo, que contiene el catión metálico y electrones

solvatados en el amoniaco. Entonces, cuando se agrega un alquino a la solución, se suma un electrón al triple enlace y forma un *radical aniónico* intermediario, especie que es a la vez un anión (por tener una carga negativa) y un radical (por poseer una cantidad impar de electrones). Este radical aniónico es una base fuerte, que elimina al H^+ del amoniaco y forma un radical vinílico. La adición de un segundo electrón a ese radical forma un anión vinílico, que toma un segundo H^+ del amoniaco y produce el alqueno trans. En la figura 8.4 vemos este mecanismo.

FIGURA 8.4 ▼

Mecanismo de la reducción de un alquino con litio y amoniaco, para producir un alqueno trans.



La estereoquímica trans del alqueno producido se establece durante el segundo paso de la reducción, cuando el anión vinílico trans, menos impedido, se forma a partir del radical vinílico. Los radicales vinílicos sufren un equilibrio rápido cis–trans, pero los aniones vinílicos se equilibran con mucha menor rapidez. Por tanto, se produce el anión vinílico trans, mucho más estable, y no el anión cis, menos estable, y a continuación se protona sin participar en equilibrios.

Problema 8.7 Use cualquier alquino necesario y diga cómo prepararía estos alquenos.
(a) *trans*-2-Octeno (b) *cis*-3-Hepteno (c) 3-Metil-1-penteno

8.7 Escisión oxidativa de alquinos

Al igual que los alquenos, los alquinos se pueden escindir al reaccionar con agentes oxidantes poderosos, como el ozono o el $KMnO_4$. Sin embargo y en general, un triple enlace es menos reactivo que uno doble, y a veces los rendimientos de los productos de escisión son bajos. Los productos obtenidos por escisión de un alquino interno son ácidos carboxílicos; uno de los productos de usar un alquino terminal es CO_2.

Alquino interno

$$R{-}C{\equiv}C{-}R' \xrightarrow{KMnO_4 \text{ u } O_3} RCOH + R'COH$$

Alquino terminal

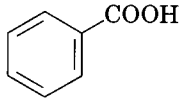
$$R{-}C{\equiv}C{-}H \xrightarrow{KMnO_4 \text{ u } O_3} RCOH + CO_2$$

Las reacciones de oxidación de alquinos tienen poco valor hoy, pero se usaron para determinar la estructura de sustancias aisladas de fuentes naturales. Por ejemplo, se estableció el lugar del triple enlace en la cadena del ácido taríri-co al encontrar que la oxidación con $KMnO_4$ producía ácidos dodecanoico y hexanodioico:

$$CH_3(CH_2)_{10}C{\equiv}C(CH_2)_4COOH \xrightarrow[H_3O^+]{KMnO_4} CH_3(CH_2)_{10}COH + HOC(CH_2)_4COH$$

Ácido 6-Octadecinoico (ácido tarírico) — **Ácido dodecanoico (ácido láurico)** — **Ácido 1,6-Hexanodioico (ácido adípico)**

Problema 8.8 Proponga estructuras de alquinos que produzcan los compuestos siguientes por la escisión oxidativa con $KMnO_4$:

(a)  + CO_2 (b) $2\ CH_3(CH_2)_7COOH + HO_2C(CH_2)_7COOH$

8.8 Acidez de los alquinos: formación de aniones acetiluro

La diferencia más notable entre alquenos y alquinos es que los alquinos terminales son un tanto ácidos. Cuando se trata un alquino terminal con una base fuerte, como la amida de sodio, $Na^+ {}^-NH_2$, se elimina el hidrógeno terminal y se forma un **anión acetiluro**:

$$R{-}C{\equiv}C{-}H + :\ddot{N}H_2\ Na^+ \longrightarrow R{-}C{\equiv}C{:}^-\ Na^+ + :NH_3$$

Anión acetiluro

Según la definición de Brønsted-Lowry (Sec. 2.7), un ácido es cualquier sustancia que cede H^+. Aunque se suelen recordar los oxiácidos (H_2SO_4, HNO_3) o los ácidos halogenados (HCl, HBr) en este contexto, *cualquier* compuesto que contenga un átomo de hidrógeno puede ser un ácido en las condiciones adecuadas. Es posible establecer un orden de acidez midiendo las constantes de disociación de distintos ácidos y expresando los resultados con los valores de pK_a. Recuerde que en la sección 2.8 se demostró que un pK_a bajo corresponde a un ácido fuerte y viceversa: un pK_a alto corresponde a un ácido débil.

Como un ácido más fuerte dona su protón al anión de un ácido más débil en una reacción ácido-base, una lista ordenada establece cuáles bases se necesitan para desprotonar cuáles ácidos. Por ejemplo, dado que el ácido acético (pK_a = 4.75) es más fuerte que el etanol (pK_a = 16), se deduce que el anión del etanol (ion etóxido, $CH_3CH_2O^-$) sacará un protón del ácido acético. De igual manera, un ion amida, $^-NH_2$, que es el anión del amoniaco (pK_a = 35), sacará un protón al etanol (pK_a = 16).

$$CH_3CH_2O^- + CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH \rightleftharpoons CH_3CH_2OH + CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^-$$

Ion etóxido **Ácido acético** **Etanol** **Ion acetato**

$$H_2N^- + CH_3CH_2OH \rightleftharpoons H_2NH + CH_3CH_2O^-$$

Ion amida **Etanol** **Amoniaco** **Ion etóxido**

¿Dónde quedan los hidrocarburos en la escala de acidez? Como se ve en la tabla 8.1, el metano ($pK_a \approx 60$) y el etileno (pK_a = 44) son ácidos muy débiles, por lo

TABLA 8.1 Acidez de los hidrocarburos simples

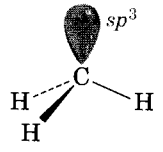
Tipo	Ejemplo	K_a	pK_a	
Alquino	HC≡CH	10^{-25}	25	Ácido más fuerte
Alqueno	$H_2C{=}CH_2$	10^{-44}	44	
Alcano	CH_4	$\sim 10^{-60}$	60	Ácido más débil

que no reaccionan con las bases comunes. Sin embargo, el acetileno tiene pK_a = 25 y se puede desprotonar con la base conjugada de cualquier ácido cuyo pK_a sea mayor que 25. Por ejemplo, el ion amida, NH_2^-, puede sustraer un protón de un alquino terminal.

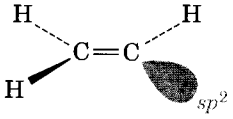
¿Por qué los alquinos terminales son más ácidos que los alquenos o los alcanos? En otras palabras, ¿Por qué los iones acetiluro son más estables que los aniones vinílicos o alquílicos? En la explicación más simple se menciona la hibridación del átomo de carbono con carga negativa. Un ion acetiluro posee un carbono con hibridación *sp*, por lo que la carga negativa reside en un orbital que tiene menos de 50% de "carácter *s*"; un anión vinílico tiene un carbono hibridado sp^2, por lo que su carácter *s* es 33% y un anión alquilo (sp^3) sólo posee 25% de carácter *s* (Fig. 8.5). Debido a que los orbitales *s* están más cercanos al núcleo positivo y tienen menor energía que los orbitales *p*, la carga negativa se estabiliza en mayor grado cuando un orbital posee mayor carácter *s*. Como consecuencia, los aniones acetiluro son más estables que los vinílicos y éstos, a su vez, más que los aniones alquilo.

FIGURA 8.5 ▼

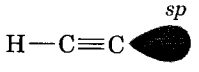
Comparación de los aniones metilo, vinílico y acetiluro. El anión acetiluro, con hibridación *sp*, tiene más carácter *s* y es más estable. Los mapas de potencial electrostático muestran que al poner la carga negativa más cerca de un núcleo de carbono, se hace aparecer al carbono como menos negativo.



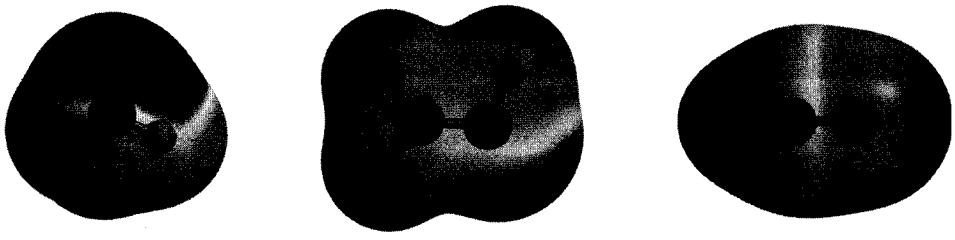
Anión CH_3; 25% *s*



Anión vinílico; 33% *s*



Anión acetiluro; 50% *s*



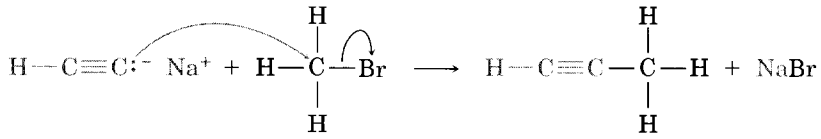
Menos estable → **Estabilidad** → Más estable

Problema 8.9 El pK_a de la acetona, CH_3COCH_3, es 19.3. ¿Cuáles de las bases siguientes tiene la fuerza suficiente para desprotonarla?

(a) KOH (pK_a de H_2O = 15.7)
(b) $Na^+ {}^-C{\equiv}CH$ (pK_a de C_2H_2 = 25)
(c) $NaHCO_3$ (pK_a de H_2CO_3 = 6.4)
(d) $NaOCH_3$ (pK_a de CH_3OH = 15.6)

8.9 Alquilación de aniones acetiluro

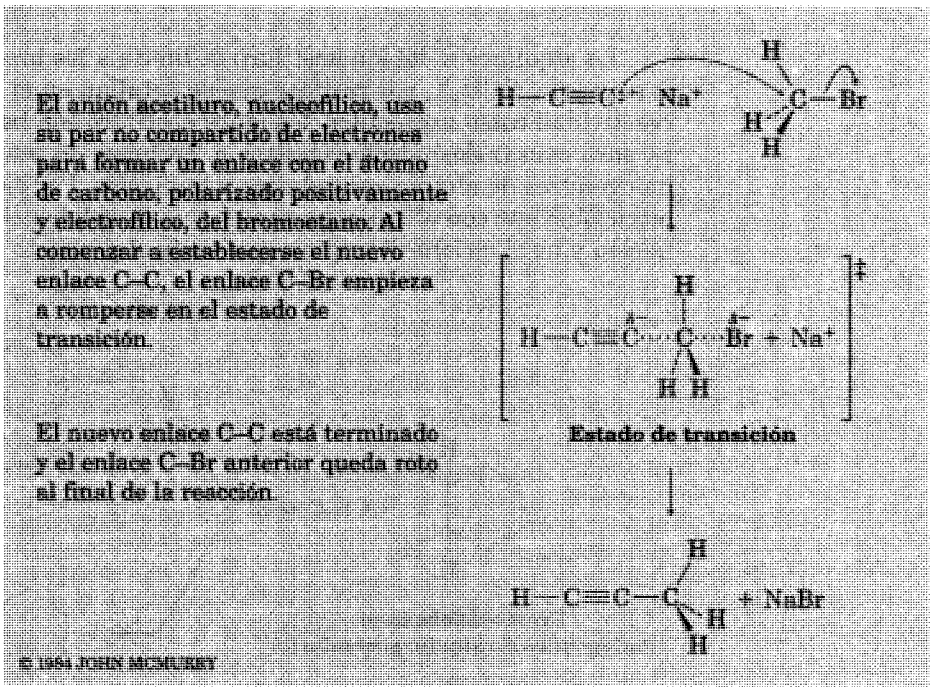
La presencia de una carga negativa y un par de electrones no compartidos en el carbono hace que el anión acetiluro sea mucho muy nucleofílico. Como consecuencia, puede reaccionar con un halogenuro de alquilo, como el bromoetano, para sustituir el halógeno y formar un producto acetilénico:



No estudiaremos los detalles de esta sustitución sino hasta el capítulo 11, pero podemos imaginar que esto sucede por la ruta que muestra la figura 8.6.

FIGURA 8.6 ▼

Mecanismo de la reacción de alquilación del anión acetiluro con bromoetano para formar propino.



El ion acetiluro nucleofílico usa un par de electrones para atacar al átomo de carbono electrofílico, con polarización positiva, del bromoetano. A medida que se forma el enlace C–C, el Br^- se aparta llevándose el par de electrones del enlace C–Br anterior y forma propino como producto. A esa reacción se le llama de **alquilación**, porque se ha fijado un nuevo grupo alquilo al alquino inicial.

La alquilación de alquinos no se limita al acetileno. *Cualquier* alquino terminal se puede convertir en su anión correspondiente y después alquilarse por tratamiento con un halogenuro de alquilo, para formar un alquino interno. Por ejemplo, la conversión del 1-hexino en su anión, seguida por la reacción con 1-bromobutano, da como resultado 5-decino.

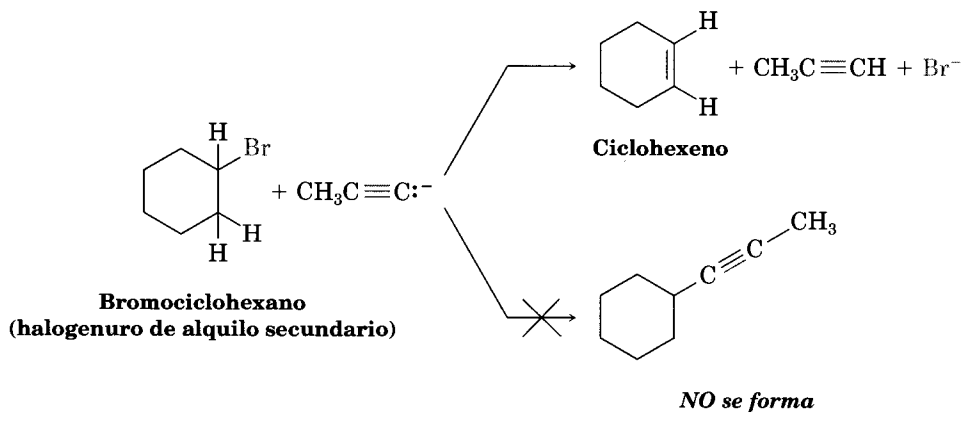
$$\underset{\textbf{1-Hexino}}{CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH} \xrightarrow[2.\ CH_3CH_2CH_2CH_2Br,\ THF]{1.\ NaNH_2,\ NH_3} \underset{\textbf{5-Decino (76\%)}}{CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3}$$

Por su generalidad, la alquilación de acetiluros es el mejor método para preparar un alquino sustituido a partir de un precursor más simple. Se puede preparar un alquino terminal alquilando al acetileno y un alquino interno alquilando aún más un alquino terminal.

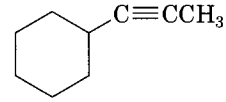
$$\underset{\textbf{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} \xrightarrow{NaNH_2} HC{\equiv}C^-\ Na^+ \xrightarrow{RCH_2Br} \underset{\textbf{Alquino terminal}}{HC{\equiv}CCH_2R}$$

$$\underset{\textbf{Alquino terminal}}{RC{\equiv}CH} \xrightarrow{NaNH_2} RC{\equiv}C^-\ Na^+ \xrightarrow{R'CH_2Br} \underset{\textbf{Alquino interno}}{RC{\equiv}CCH_2R'}$$

La alquilación del ion acetiluro se limita a los bromuros y yoduros de alquilo primario, RCH_2X, por razones que se detallan en el capítulo 11. Además de su reactividad como nucleófilos, los iones acetiluro son bases con la suficiente fuerza para causar deshidrohalogenación, en lugar de sustitución, al reaccionar con halogenuros de alquilo secundarios y terciarios. Por ejemplo, la reacción del bromociclohexano con el anión propino forma el ciclohexeno como producto de eliminación y no el ciclohexilpropino, que sería el producto de sustitución.



Problema 8.10 Indique el alquino terminal y el halogenuro de alquilo a partir de los cuales se puede obtener cada uno de los productos siguientes. Si hay dos rutas que parezcan factibles, descríbalas.

(a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3$ (b) $(CH_3)_2CHC{\equiv}CCH_2CH_3$ (c) 

(d) 5-Metil-2-hexino (e) 2,2-Dimetil-3-hexino

Problema 8.11 ¿Cómo prepararía *cis*-2-buteno a partir del propino, un halogenuro de alquilo y de cualquier reactivo necesario? Este problema no se puede resolver en un paso. Tendrá que manejar más de una reacción.

8.10 Introducción a la síntesis orgánica

Hay muchas razones para sintetizar una molécula en laboratorio a partir de precursores más simples. En la industria farmacéutica se diseñan y sintetizan moléculas orgánicas esperando que algunas sean buenas medicinas. En la industria química, las síntesis se llevan a cabo para llegar a rutas más económicas hacia compuestos conocidos. En los laboratorios escolares, a veces se sintetizan moléculas complejas sólo por el desafío intelectual que supone el dominio de tan difícil tema. La ruta eficaz de síntesis es un trabajo muy creativo que, a veces, se puede describir con términos subjetivos como *elegante* o *bella.*

También en este libro mostraremos con frecuencia síntesis de moléculas a partir de precursores más simples. Sin embargo, nuestro objetivo es pedagógico. La capacidad de planear una secuencia de síntesis factible demanda conocer una gran variedad de reacciones orgánicas. Además, requiere la destreza práctica para encadenar los pasos en una secuencia tal, que cada reacción sólo haga lo que se desea, sin modificar otros lugares de la molécula. *Resolver problemas de síntesis orgánica es una forma excelente de aprender química orgánica.*

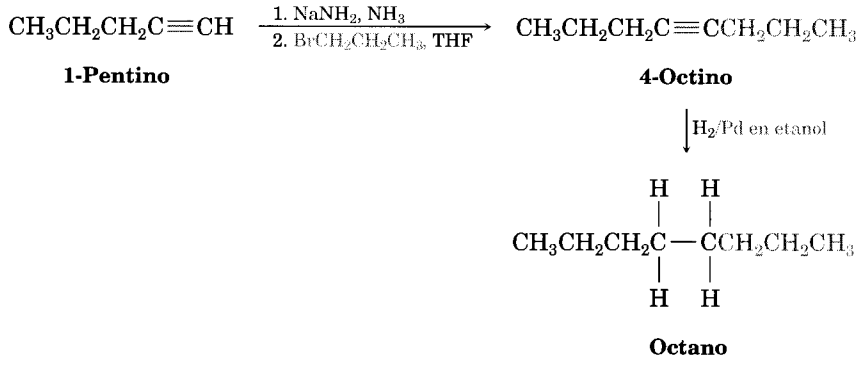
Algunas de las síntesis que describiremos parecerán triviales. He aquí un ejemplo:

Problema de práctica 8.1 Prepare octano a partir de 1-pentino.

$$\underset{\text{1-Pentino}}{CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH} \longrightarrow \underset{\text{Octano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3}$$

Estrategia Compare el producto con la materia prima y catalogue las diferencias. En este caso se necesita agregar tres carbonos y reducir el triple enlace.

Solución Primero se alquila el anión acetiluro del 1-pentino con 1-bromopropano, para añadir tres carbonos y después reducir el producto mediante hidrogenación catalítica:

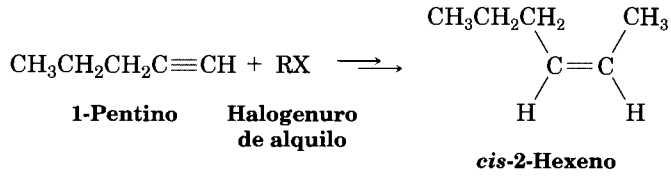


Aunque la ruta de síntesis que acabamos de presentar trabajará perfectamente bien, tiene poco valor práctico porque un químico puede *comprar* octano en alguna de las varias docenas de empresas de artículos de química. El valor de resolver el problema es que permite atacar un problema químico con un método lógico, recurrir a nuestros conocimientos sobre reacciones químicas y organizarlos en un plan factible; nos ayuda a *aprender* química orgánica.

No hay secretos en la planeación de una síntesis orgánica. Todo lo que se necesita es conocer las distintas reacciones, algo de disciplina y mucha práctica. El único truco real es *avanzar siempre en reversa*, en lo que se suele llamar dirección *retrosintética*. No hay que buscar la materia prima y preguntarse qué reacciones podría tener. En lugar de ello, se debe examinar el producto final para preguntarse: "¿Cuál fue el precursor inmediato de este producto?" Por ejemplo, un alqueno (al que se podría añadir HX). Luego de hallar un precursor inmediato, se retrocede de nuevo, un paso a la vez, hasta regresar a la materia prima. (Usted debe tener en mente la materia prima, para volver a ella, pero ésta no debe ser su enfoque principal.)

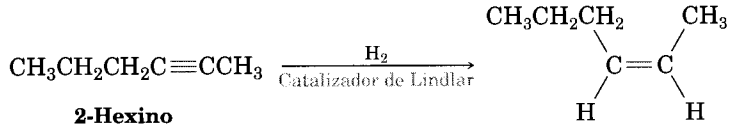
Veamos algunos ejemplos cada vez más difíciles.

Problema de práctica 8.2 Sintetice *cis*-2-hexeno a partir de 1-pentino y cualquier halogenuro de alquilo que se pueda necesitar. Se requiere más de un paso.



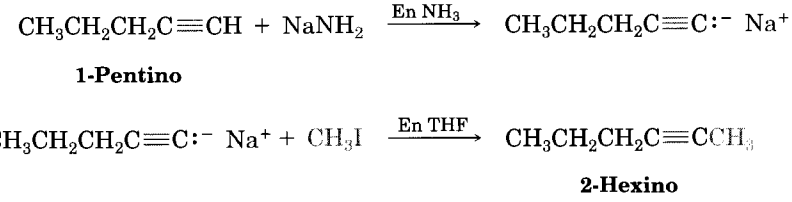
Estrategia Al enfrentar cualquier problema de síntesis, la idea es examinar el producto, identificar los grupos funcionales que contiene y preguntarse cómo se pueden preparar esos grupos funcionales. Siempre hay que trabajar en sentido retrosintético, un paso cada vez.

En este caso, el producto es un alqueno disustituido cis, por lo que la primera pregunta es: "¿Cuál es un precursor inmediato de un alqueno disustituido cis?" Sabemos que se puede preparar un alqueno a partir de un alquino, por reducción, y que la elección correcta de las condiciones experimentales nos permitirá preparar un alqueno disustituido trans (con litio en amoniaco líquido) o un alqueno disustituido cis (con hidrogenación con catalizador de Lindlar). Así, la reducción del 2-hexino por medio de hidrogenación catalítica usando catalizador de Lindlar debe producir *cis*-2-hexeno:



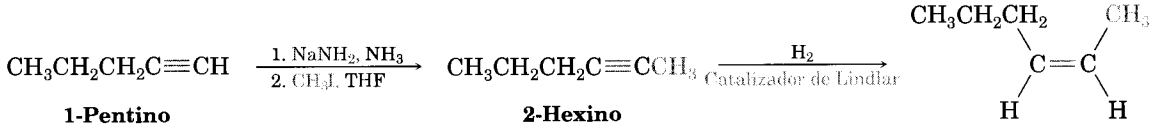
2-Hexino ***cis*-2-Hexeno**

A continuación nos preguntamos: "¿Cuál es un precursor inmediato del 2-hexino?" Hemos visto que se puede preparar un alquino interno alquilando un anión de alquilo terminal. En este caso se nos pidió comenzar con 1-pentino y un halogenuro de alquilo. Por consiguiente, la alquilación del anión del 1-pentino con yodometano debe producir 2-hexino:



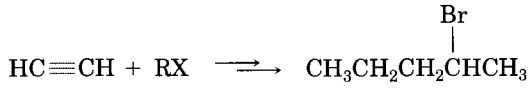
1-Pentino **2-Hexino**

Solución El *cis*-2-hexeno se puede sintetizar a partir de las tres materias primas mencionadas en tres pasos:



1-Pentino **2-Hexino** ***cis*-2-Hexeno**

Problema de práctica 8.3 Sintetice 2-bromopentano a partir de acetileno y cualquier halogenuro de alquilo necesario. Se requiere más de una etapa.



Acetileno **Halogenuro de alquilo** **2-Bromopentano**

Estrategia Identifique el grupo funcional del producto (un bromuro de alquilo) y resuelva el problema en forma retrosintética. "¿Cuál es un precursor inmediato de un bromuro de alquilo?" Quizá un alqueno y HBr:

$$\begin{matrix} CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 \\ \text{o} \\ CH_3CH_2CH{=}CHCH_3 \end{matrix} \xrightarrow[\text{Éter}]{\text{HBr}} CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$$

De las dos posibilidades, parece más conveniente añadir el HBr al 1-penteno y no al 2-penteno, ya que se obtendría una mezcla de isómeros en la última reacción.

"¿Cuál es un precursor inmediato de un alqueno?" Quizá lo sea un alquino, que se podría reducir:

$$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$$

"¿Cuál es un precursor inmediato de un alquino terminal?" Quizá el acetiluro de sodio y un halogenuro de alquilo:

$$Na^+ \; :\bar{C}{\equiv}CH + BrCH_2CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$$

Solución El producto que se busca se puede sintetizar en cuatro pasos, a partir de acetileno y 1-bromopropano.

$$\underset{\textbf{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} \xrightarrow[2.\ CH_3CH_2CH_2Br,\ THF]{1.\ NaNH_2,\ NH_3} \underset{\textbf{1-Pentino}}{CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH} \xrightarrow[\text{de Lindlar}]{\text{Catalizador}} \underset{\textbf{1-Penteno}}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2} \xrightarrow{HBr,\ \text{éter}} \underset{\textbf{2-bromopentano}}{CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3}$$

Problema de práctica 8.4 Sintetice 1-hexanol a partir de acetileno y un halogenuro de alquilo.

$$\underset{\textbf{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} + \underset{\textbf{Halogenuro de alquilo}}{RX} \longrightarrow \underset{\textbf{1-hexanol}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH}$$

Estrategia "¿Cuál es un precursor inmediato de un alcohol primario?" Quizá sea un alqueno, que se podría hidratar con regioquímica anti Markovnikov por reacción con borano, seguida por la oxidación con H_2O_2:

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ NaOH]{1.\ BH_3} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$$

"¿Cuál es un precursor inmediato de un alqueno terminal?" Quizás un alquino terminal, que se podría reducir:

$$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$$

"¿Cuál es un precursor inmediato del 1-hexino?" Quizás acetileno y 1-bromobutano:

$$HC{\equiv}CH \xrightarrow{NaNH_2} Na^+ \ ^-C{\equiv}CH \xrightarrow{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$$

Solución La síntesis se puede efectuar en cuatro pasos, invirtiendo la secuencia anterior: 1) formación del acetiluro de sodio; 2) alquilación con 1-bromobutano para formar 1-hexino; 3) reducción del 1-hexino con catalizador de Lindlar, para formar 1-hexeno, y 4) hidroboración y oxidación del 1-hexeno para producir 1-hexanol.

Problema 8.12 Con 4-octino como única fuente de carbono y todos los reactivos inorgánicos necesarios, ¿cómo sintetizaría los compuestos siguientes?
(a) Ácido butanoico (b) *cis*-4-Octeno (c) 4-Bromooctano
(d) 4-Octanol (4-hidroxioctano) (e) 4,5-Dicloroctano

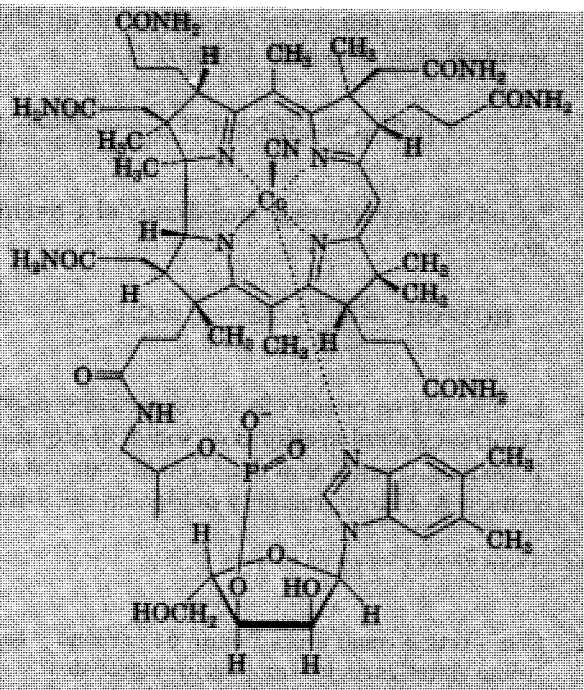
Problema 8.13 A partir del acetileno y de los halogenuros de alquilo necesarios, ¿cómo sintetizaría estos compuestos?
(a) Decano (b) 2,2-Dimetilhexano (c) Hexanal (d) 2-Heptanona

QUÍMICA EN ACCIÓN

El arte de la síntesis orgánica

Si cree que algunos de los problemas de síntesis al final de este capítulo son difíciles, trate de planificar (y ejecutar) una síntesis como la de la vitamina B_{12}, a partir de sustancias sencillas que se puedan comprar en una tienda de artículos para laboratorio. Este logro extraordinario se publicó en 1973 como culminación de un esfuerzo de colaboración encabezado por Robert B. Woodward, de la Universidad de Harvard, y de Albert Eschenmoser, del Instituto Federal Suizo de Tecnología, en Zürich. En el trabajo, que tardó más de un decenio, intervinieron más de 100 estudiantes de posgrado y de posdoctorado.

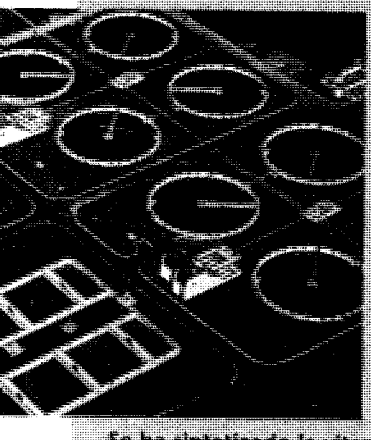
(continúa) ▶



Vitamina B_{12}

¿Por qué dedicar tanto esfuerzo a la síntesis de una molécula que se obtiene con tanta facilidad a partir de fuentes naturales? Hay muchas razones. A nivel humano básico, un químico debería estar motivado principalmente por el desafío, casi como un alpinista se siente desafiado por el ascenso de una cumbre difícil. Además del desafío puro, el éxito de una síntesis difícil es valioso por la forma en que establece normas nuevas y lleva el campo a un nivel de complejidad diferente. Si se puede fabricar la vitamina B_{12}, ¿por qué no fabricar cualquier molécula de las que se encuentran en la naturaleza? En realidad, en el cuarto de siglo que ha transcurrido desde el trabajo de Woodward y Eschenmoser, se ha conseguido sintetizar en laboratorio muchas sustancias, enormemente complejas y valiosas. Con frecuencia estas sustancias, como el Taxol, compuesto anticanceroso, no se consiguen con facilidad en la naturaleza, por lo que la síntesis en laboratorio es el único método para conseguir mayores cantidades.

Pero quizá la razón más importante para acometer una síntesis complicada es que, al hacerlo, se descubren reacciones químicas. Casi sin excepción, se llega a cierto punto de una síntesis en que falla la ruta planeada. En ese momento, las únicas opciones son abandonarla o inventar una forma de rodear la dificultad inesperada. De esos casos surgen reacciones y principios nuevos, y es en esta forma como se enriquece la ciencia de la química orgánica. Por ejemplo, en la síntesis de la vitamina B_{12} surgieron hallazgos inesperados que condujeron a comprender una clase totalmente nueva de reacciones: las reacciones *pericíclicas*, tema del capítulo 30 de este libro. Desde la síntesis de la vitamina B_{12} hasta la comprensión de las reacciones pericíclicas, es posible que nadie hubiera podido pronosticar esta relación al iniciar la síntesis; pero así son los caminos de la ciencia.



Se ha sintetizado la vitamina B_{12} en laboratorio, pero la fuente más rica es la de las bacterias que crecen en los lodos de los desagües municipales.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

alquilación, 290
alquino, 274
anión acetiluro, 287
dihalogenuro vecinal, 277
enol, 280
tautómero, 280

Los **alquinos** son hidrocarburos que contienen uno o más triples enlaces carbono–carbono. Los átomos de carbono del alquino tienen hibridación *sp* y el triple enlace consiste en un enlace σ *sp–sp* y dos enlaces π *p–p*. Hay relativamente pocos métodos generales de síntesis de alquinos. Los dos mejores son la alquilación de un anión acetiluro con un halogenuro de alquilo primario, y la doble eliminación de HX de un dihalogenuro vecinal.

La química de los alquinos está dominada por reacciones de adición electrofílica, semejantes a las de los alquenos. Los alquinos reaccionan con HBr y HCl para formar halogenuros *vinílicos*, y con Br_2 y Cl_2 para producir 1,2-dihalogenuros (dihalogenuros **vecinales**). Los alquinos pueden hidratarse haciéndolos reaccionar con ácido sulfúrico acuoso en presencia de catalizador de mercurio(II). La reacción conduce a un **enol** intermediario, que de inmediato se **tautomeriza** y origina una cetona. Como la reacción de oxidación se efectúa con regioquímica de Markovnikov, se produce una metil cetona a partir de un alquino terminal. En forma alternativa, por hidroboración y oxidación de un alquino terminal se obtiene un aldehído.

Los alquinos se pueden reducir y formar alquenos y alcanos. La reducción completa del triple enlace, sobre un catalizador de hidrogenación de paladio, produce un alcano; la reducción parcial por hidrogenación catalítica sobre un *catalizador de Lindlar,* un alqueno cis. Por reducción del alquino con litio en amoniaco se forma un alqueno trans.

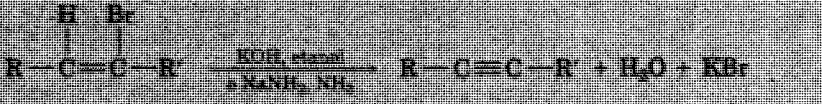
Los alquinos terminales son poco ácidos. El hidrógeno del alquino se puede sacar con una base fuerte como $Na^+{}^-NH_2$ y se origina un **anión acetiluro**. Un anión acetiluro actúa como nucleófilo y puede desplazar un ion halogenuro de un halogenuro primario, en una reacción de **alquilación**. Los aniones acetiluro son más estables que los aniones alquilo o vinílicos porque su carga negativa está en un orbital híbrido con 50% de carácter *s*, que permite que la carga se acerque más al núcleo.

Resumen de reacciones

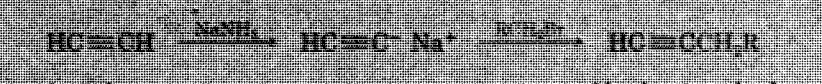
1. Preparación de alquinos

(a) Deshidrogenación de dihalogenuros vecinales (Sec. 8.3)



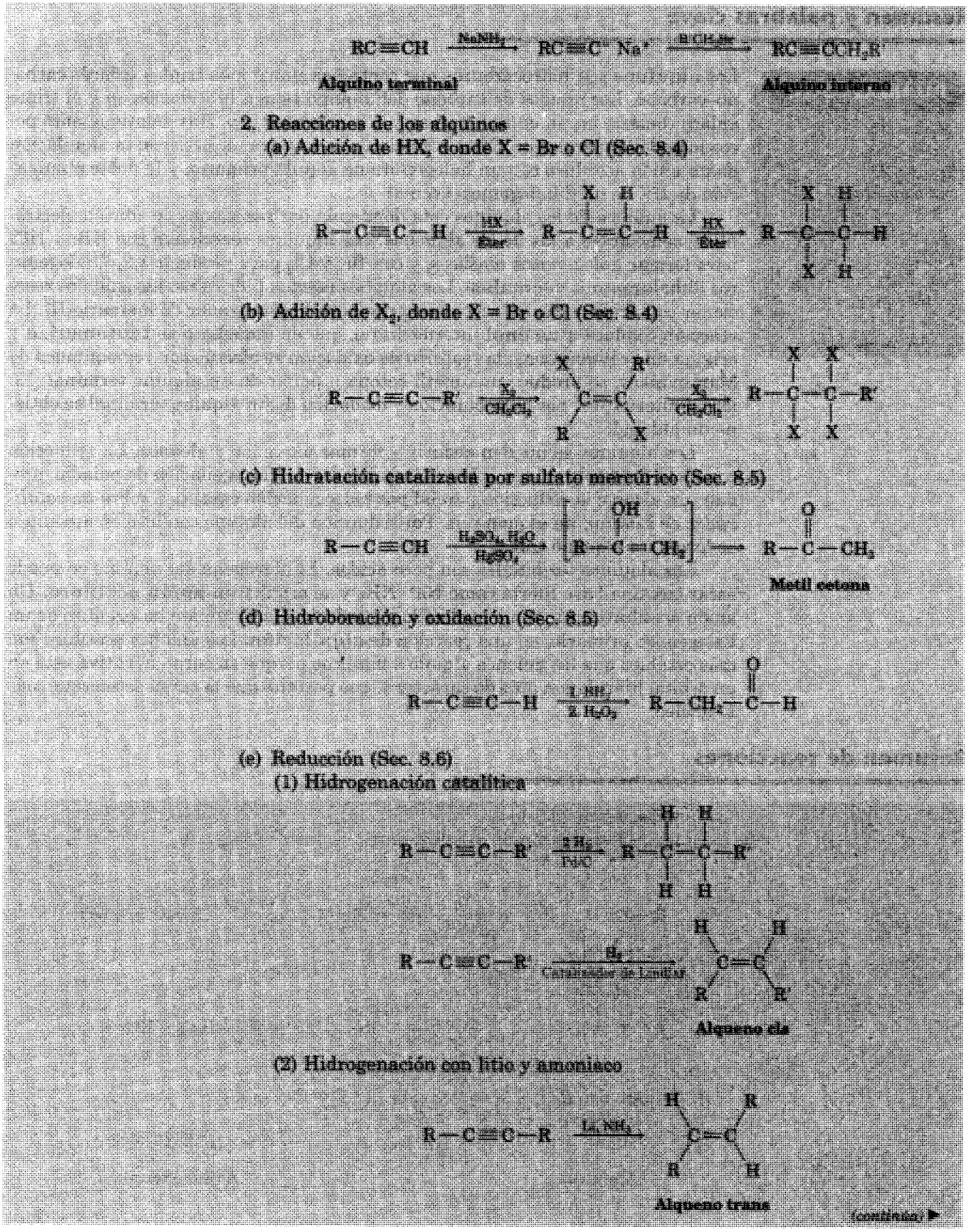


(b) Alquilación de ion acetiluro (Sec. 8.8)



Acetyleno — Alquino terminal

(continúa) ▶


RC≡CH
NaNH2
RC≡C⁻ Na⁺
R'CH2Br
RC≡CCH2R'
Alquino terminal
Alquino interno
2. Reacciones de los alquinos
(a) Adición de HX, donde X = Br o Cl (Sec. 8.4)
R—C≡C—H
HX
Éter
R—C=C—H
HX
Éter
(b) Adición de X2, donde X = Br o Cl (Sec. 8.4)
R—C≡C—R'
X2
CH2Cl2
X2
CH2Cl2
(c) Hidratación catalizada por sulfato mercúrico (Sec. 8.5)
R—C≡CH
H2SO4, H2O
HgSO4
Metil cetona
(d) Hidroboración y oxidación (Sec. 8.6)
R—C≡C—H
1. BH3
2. H2O2
R—CH2—C—H
(e) Reducción (Sec. 8.6)
(1) Hidrogenación catalítica
R—C≡C—R'
2 H2
Ni o Pt
R—C≡C—R'
H2
Catalizador de Lindlar
Alqueno cis
(2) Hidrogenación con litio y amoniaco
R—C≡C—R
Li, NH3
Alqueno trans
(continúa) ▶

(f) Acidez: conversión en aniones acetiluro (Sec. 8.5)

$$R{-}C{\equiv}C{-}H \xrightarrow[NH_3]{NaNH_2} R{-}C{\equiv}C{:}^{-}\ Na^{+} + NH_3$$

(g) Alquilación del ion acetiluro (Sec. 8.9)

$$HC{\equiv}CH \xrightarrow{NaNH_2} HC{\equiv}C^{-}Na^{+} \xrightarrow{RCH_2Br} HC{\equiv}CCH_2R$$

Acetileno — Alquino terminal

$$RC{\equiv}CH \xrightarrow{NaNH_2} RC{\equiv}C^{-}Na^{+} \xrightarrow{R'CH_2Br} RC{\equiv}CCH_2R'$$

Alquino terminal — Alquino interno

(h) Escisión oxidativa (Sec. 8.7)

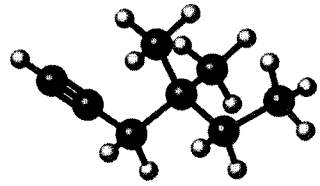
$$R{-}C{\equiv}C{-}R' \xrightarrow[H_3O^{+}]{KMnO_4} RCOH + R'COH$$

Visualización de la química

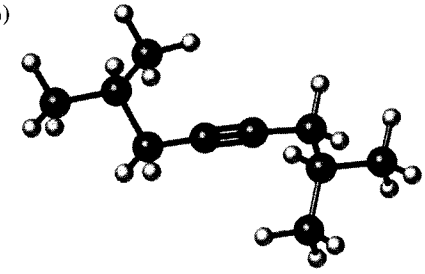
(Los problemas 8.1 a 8.13 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

8.14 Escriba los nombres de los alquinos siguientes y pronostique los productos de su reacción con (i) H_2 en presencia de un catalizador de Lindlar y (ii) H_3O^+ en presencia de $HgSO_4$:

(a)

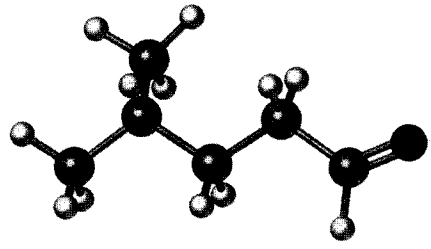


(b)

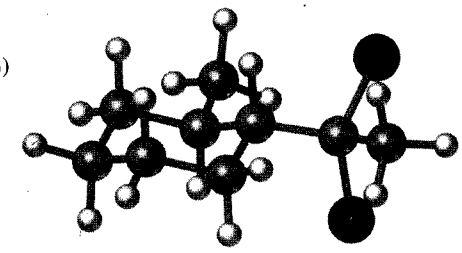


8.15 ¿De qué alquino se pudieron preparar estas sustancias? (Negro = O, gris claro = Cl.)

(a)

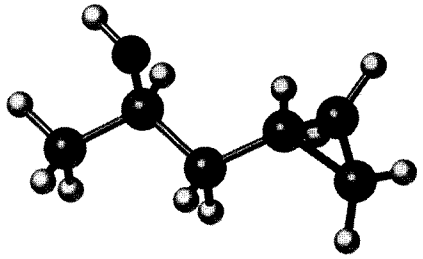


(b)

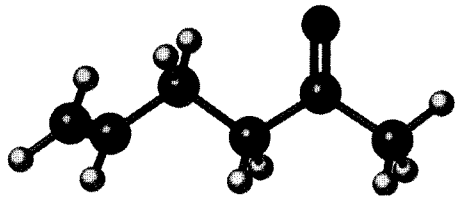


8.16 ¿Cómo prepararía estas sustancias, comenzando a partir de cualquier compuesto con cuatro carbonos o menos? (Negro = O.)

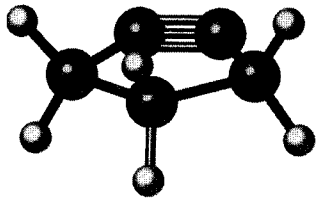
(a)



(b)



8.17 El cicloalquino que sigue es demasiado inestable para existir. Explique por qué.



Problemas adicionales

8.18 Escriba los nombres IUPAC de los siguientes compuestos:

(a) $CH_3CH_2C{\equiv}C(CH_3)CH_3$

(b) $CH_3C{\equiv}CCH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$

(c) $CH_3CH{=}C(CH_3)C{\equiv}CCH(CH_3)CH_3$

(d) $HC{\equiv}C(CH_3)CH_2C{\equiv}CH$

(e) $H_2C{=}CHCH{=}CHC{\equiv}CH$

(f) $CH_3CH_2CH(CH_2CH_3)C{\equiv}CCH(CH_3)CH_3$

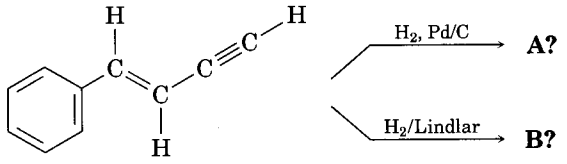
8.19 Trace las estructuras que corresponden a los nombres siguientes:

(a) 3,3-Dimetil-4-octino
(b) 3-Etil-5-metil-1,6,8-decatriíno
(c) 2,2,5,5-Tetrametil-3-hexino
(d) 3,4-Dimetilciclodecino
(e) 3,5-Heptadien-1-ino
(f) 3-Cloro-4,4-dimetil-1-nonen-6-ino
(g) 3-*sec*-Butil-1-heptino
(h) 5-*ter*-Butil-2-metil-3-octino

8.20 Se han aislado los dos hidrocarburos siguientes en distintas plantas de la familia de los girasoles. Escriba su nombre de acuerdo con las reglas de la IUPAC.

(a) $CH_3CH{=}CHC{\equiv}CC{\equiv}CCH{=}CHCH{=}CHCH{=}CH_2$ (todos trans)
(b) $CH_3C{\equiv}CC{\equiv}CC{\equiv}CC{\equiv}CC{\equiv}CCH{=}CH_2$

8.21 Pronostique los productos de las reacciones:



8.22 Un hidrocarburo cuya estructura se desconoce tiene la fórmula C_8H_{10}. Al hidrogenarlo catalíticamente sobre el catalizador de Lindlar, se absorbe un equivalente de H_2. Al hidrogenarlo en forma catalítica sobre paladio, se absorben tres equivalentes de H_2.
(a) ¿Cuántos grados de insaturación hay en el problema?
(b) ¿Cuántos triples enlaces tiene?
(c) ¿Cuántos dobles enlaces hay?
(d) ¿Cuántos anillos tiene?
(d) Trace una estructura que se ajuste a los datos.

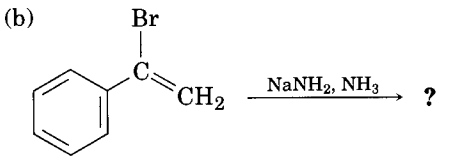
8.23 Escriba los productos que resultarán de la reacción del 1-hexino con estos reactivos:
(a) 1 equivalente de HBr (b) 1 equivalente de Cl_2
(c) H_2, catalizador de Lindlar (d) $NaNH_2$ en NH_3, y después CH_3Br
(e) H_2O, H_2SO_4, $HgSO_4$ (f) Dos equivalentes de HCl

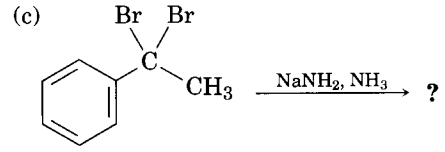
8.24 Pronostique cuáles serán los productos de la reacción del 5-decino con los reactivos:
(a) H_2, catalizador de Lindlar (b) Li en NH_3
(c) 1 equivalente de Br_2 (d) BH_3 en THF, y después H_2O_2, OH^-
(e) H_2O, H_2SO_4, $HgSO_4$ (f) Exceso de H_2, catalizador de Pd/C

8.25 Indique qué productos se formarán en la reacción del 2-hexino con estas sustancias:
(a) 2 equivalentes de Br_2 (b) 1 equivalente de HBr (c) Exceso de HBr
(d) Li en NH_3 (e) H_2O, H_2SO_4, $HgSO_4$

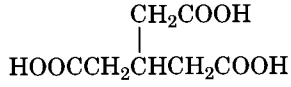
8.26 Deduzca cuáles serán los productos de las reacciones:

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[2.\ H_2O_2]{1.\ BH_3,\ THF}$?





8.27 La fórmula del hidrocarburo A es C_9H_{12} y absorbe tres equivalentes de H_2, para formar B, que es C_9H_{18} al hidrogenarlo sobre un catalizador de Pd/C. Cuando A se trata con H_2SO_4 acuoso en presencia de mercurio(II) se originan dos cetonas isoméricas, C y D. La oxidación de A con $KMnO_4$ produce una mezcla de ácido acético, CH_3COOH, y el ácido tricarboxílico E. Proponga las estructuras de los compuestos A a D y escriba las reacciones.

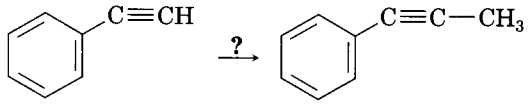


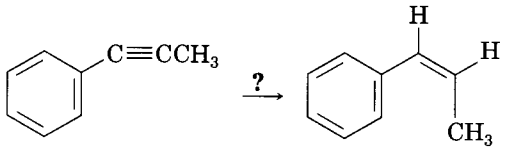
E

8.28 ¿Cómo realizaría estas reacciones?

(a) $CH_3CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

(b) $CH_3CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2CH_2CHO$

(c) 

(d) 

(e) $CH_3CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2COOH$

(f) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{(En dos pasos)}]{?} CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$

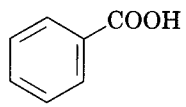
8.29 A veces se necesita *invertir* la estereoquímica de un alqueno; esto es, convertir un alqueno cis en uno trans, o viceversa. No hay método en un paso para efectuar esta inversión, pero se puede llevar a cabo combinando varias reacciones en la secuencia adecuada. ¿Cómo haría las reacciones siguientes?

(a) *trans*-5-Deceno $\xrightarrow{?}$ *cis*-5-Deceno

(b) *cis*-5-Deceno $\xrightarrow{?}$ *trans*-5-Deceno

8.30 Proponga estructuras de hidrocarburos de los que se puedan obtener los productos siguientes por escisión oxidante con $KMnO_4$ u O_3:

(a) $CO_2 + CH_3(CH_2)_5COOH$

(b) $CH_3COOH +$ 

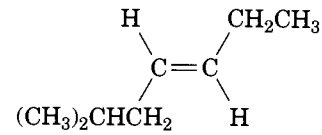
(c) $HOOC(CH_2)_8COOH$

(d) $CH_3CHO + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2COOH + CO_2$

(e) $H\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}COOH + CO_2$

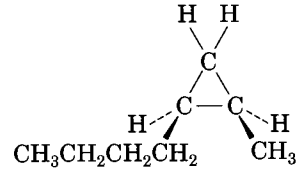
8.31 Cada una de las síntesis siguientes requiere más de un paso. ¿Cómo las efectuaría?

(a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2CH_2CHO$

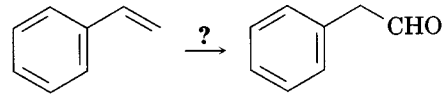
(b) $(CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?}$ 

8.32 ¿Cómo llevaría a cabo la transformación siguiente? Se necesita más de un paso.

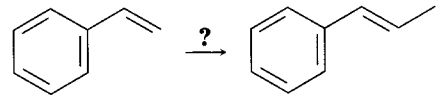
$$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?}$$



8.33 ¿Cómo efectuaría la conversión que sigue? Se requiere más de un paso.



8.34 ¿Cómo haría la transformación siguiente? Se precisa más de un paso.



8.35 Sintetice los compuestos que siguen a partir de 1-butino como fuente única de carbono y de todas las sustancias inorgánicas que necesite. Se puede requerir más de un paso.
(a) 1,1,2,2-Tetraclorobutano (b) 1,1-Dicloro-2-etilciclopropano
(c) Butanal

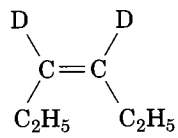
8.36 ¿Cómo sintetizaría estos compuestos partiendo de acetileno y halogenuros de alquilo con cuatro carbonos o menos? Se puede necesitar más de un paso.

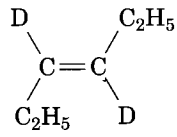
(a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$ (b) $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$

(c) $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}CH_2$ (d) $CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH_2CH_3$

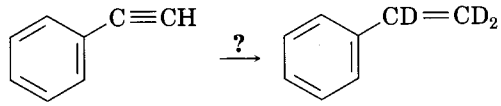
(e) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CHO$

8.37 ¿Cómo llevaría a efecto las reacciones siguientes para introducir deuterio en moléculas orgánicas?

(a) $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 \xrightarrow{?}$ 

(b) $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 \xrightarrow{?}$ 

(c) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CD$

(d) 

8.38 ¿Cómo prepararía ciclodecino a partir de acetileno y cualquier halogenuro de alquilo?

8.39 El atrayente sexual que emite la mosca doméstica es un alqueno llamado *muscalura*. Proponga una síntesis de muscalura partiendo del acetileno y todos los halogenuros de alquilo necesarios. ¿Cuál es el nombre IUPAC de la muscalura?

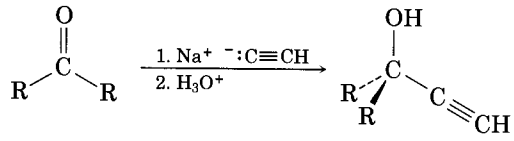
$$cis\text{-}CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_{12}CH_3$$

Muscalura

8.40 El compuesto A, cuya composición es C_9H_{12}, absorbe tres equivalentes de H_2 en la reducción sobre un catalizador de paladio y produce B, que es C_9H_{18}. En la ozonólisis, el compuesto A forma, entre otras cosas, una cetona que se identificó como ciclohexanona. Al tratarlo con $NaNH_2$ en NH_3, seguido por la adición de yodometano, produjo C, que es un hidrocarburo nuevo de composición $C_{10}H_{14}$. ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C?

8.41 El hidrocarburo A tiene la fórmula $C_{12}H_8$. Absorbe ocho equivalentes de H_2 en la hidrogenación sobre un catalizador de paladio. Por ozonólisis sólo se forman dos productos: ácido oxálico, HOOCCOOH, y ácido succínico, $HOOCCH_2CH_2COOH$. Escriba las reacciones y proponga una estructura para A.

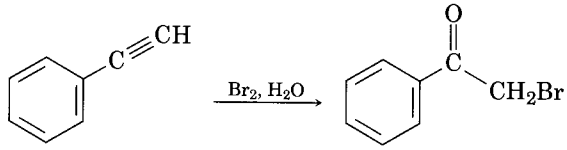
8.42 Los reactivos organometálicos, como el acetiluro de sodio, reaccionan sumándose a las cetonas y forman alcoholes:



¿Cómo usaría esta reacción para preparar 2-metil-1,3-butadieno, la materia prima que se usa en la fabricación del caucho sintético?

8.43 El ácido eritrogénico, $C_{18}H_{26}O_2$, es un ácido graso acetilénico interesante, que adquiere un color rojo brillante al exponerse a la luz. Por hidrogenación sobre un catalizador de paladio, absorbe cinco equivalentes de H_2 y se produce ácido esteárico, $CH_3(CH_2)_{16}COOH$. La ozonólisis del ácido eritrogénico forma cuatro productos: formaldehído, CH_2O, ácido oxálico, HOOCCOOH, ácido azelaico, $HOOC(CH_2)_7COOH$ y el ácido aldehído $OHC(CH_2)_4COOH$. Trace dos estructuras posibles del ácido eritrogénico y sugiera una manera de diferenciarlas con algunas reacciones sencillas.

8.44 Los alquinos terminales reaccionan con Br_2 y agua, formando bromocetonas. Por ejemplo:



Proponga un mecanismo para la reacción. ¿A qué reacción de los alquenos es análogo este proceso?

8.45 Un *cumuleno* es un compuesto con tres dobles enlaces adyacentes. Trace una representación de los orbitales en el cumuleno. ¿Qué clase de hibridación tiene el átomo central de carbono? ¿Cuál es la relación geométrica de los sustituyentes en un extremo con los del

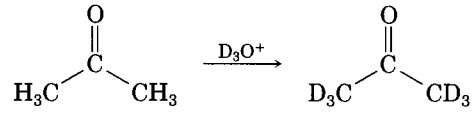
otro? ¿Qué clase de isomería es posible? Elabore un modelo para ayudarse a visualizar la respuesta.

$$R_2C{=}C{=}C{=}CR_2$$

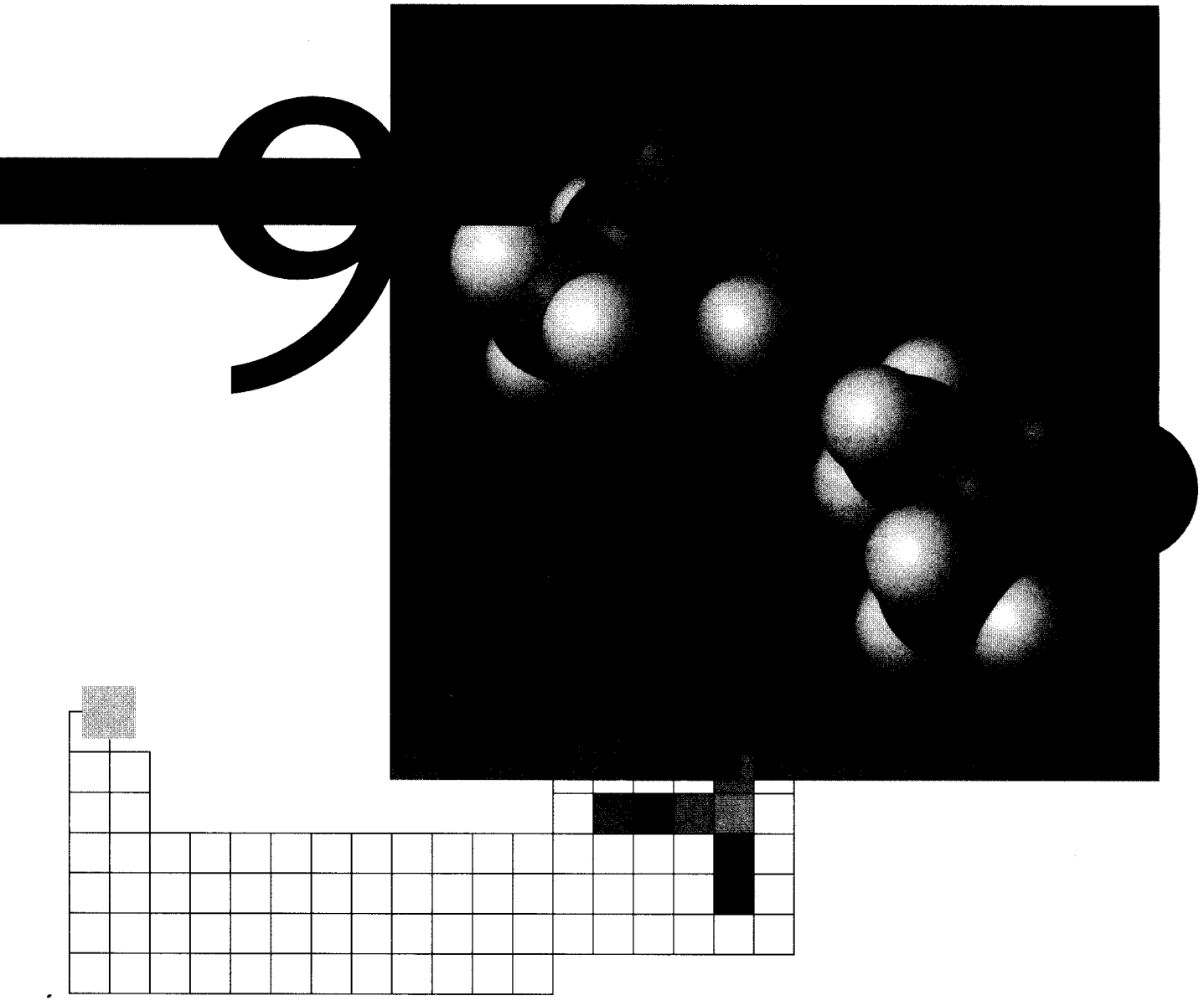
Un cumuleno

Perspectiva

8.46 La reacción de la acetona con D_3O^+ produce hexadeuterioacetona; esto es, se intercambian todos los hidrógenos de la acetona por deuterio. Repase el mecanismo de la hidratación de los alquinos y proponga un mecanismo para esta incorporación de deuterio. (Véase la Sec. 22.2.)



Acetona **Hexadeuterioacetona**



Estereoquímica

¿Usted es diestro o zurdo? Aunque la mayoría de nosotros no solemos pensar en ello, la mano que usemos tiene un papel sorprendente en nuestras actividades cotidianas. Muchos instrumentos musicales, como los oboes y los clarinetes, se manejan con cierta mano; los últimos guantes de *softbol* que salieron a la venta son para la otra mano; las personas zurdas escriben en forma "divertida". La razón fundamental en estas dificultades es que nuestras manos no son idénticas, sino *imágenes especulares* o en espejo. Cuando alza su mano *derecha* y la ve en un espejo, la imagen es la de la mano *izquierda*. Haga la prueba.

La lateralidad también desempeña una función principal en la química orgánica como consecuencia directa de la estereoquímica tetraédrica del carbono con hibridación sp^3. La mayor parte de las medicinas y de las moléculas de nues

tro organismo, por ejemplo, tienen un lado. Además, la lateralidad molecular hace posible muchas de las interacciones específicas entre las moléculas, que son de suma importancia en la bioquímica.

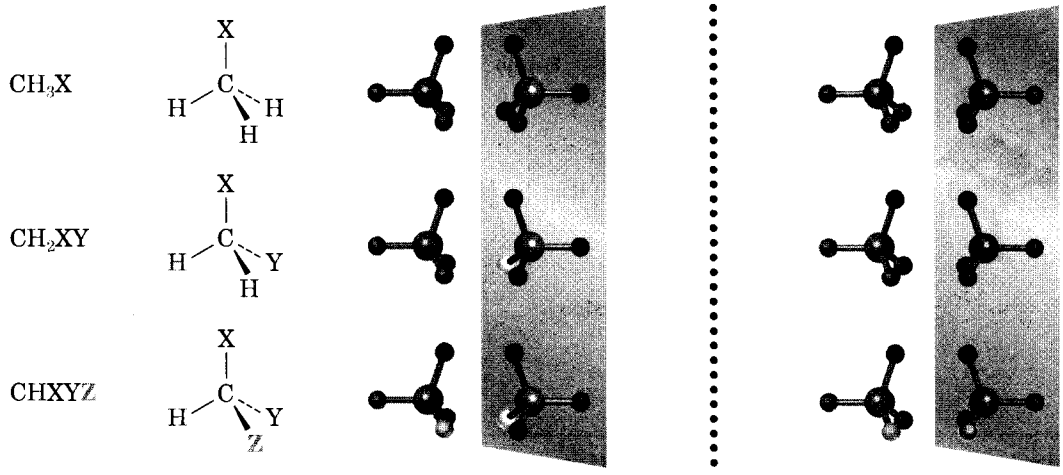
Veamos cómo se originan los lados en las moléculas orgánicas.

9.1 Enantiómeros y estructura tetraédrica del carbono

Veamos las moléculas generalizadas del tipo CH_3X, CH_2XY y CHXYZ de la figura 9.1. A la izquierda hay tres moléculas y a la derecha están sus reflejos. Las moléculas CH_3X y CH_2XY son idénticas a sus imágenes en el espejo, o *imágenes especulares*, por lo que no tienen lado. Si usted elabora un modelo de cada molécula y de su imagen especular, puede sobreponerlos.

FIGURA 9.1 ▼

Átomos tetraédricos de carbono y sus imágenes especulares. Las moléculas del tipo CH_3X y CH_2XY son idénticas a sus imágenes especulares, pero una molécula del tipo CHXYZ no lo es. Esta molécula se relaciona con su imagen especular en la misma forma en la que se relacionan la mano derecha con la izquierda.





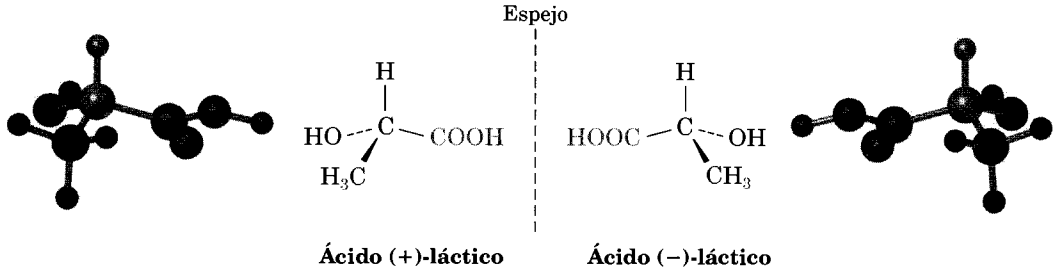
Mano izquierda Mano derecha

A diferencia de las moléculas de CH_3X y CH_2XY, la de CHXYZ *no es* idéntica a su imagen especular. No se puede sobreponer un modelo de la molécula a uno de su imagen especular, por la misma razón por la que usted no puede superponer su mano izquierda sobre la derecha. Por ejemplo, podría hacer que *dos* de los sustituyentes, como X y Y, se sobrepusieran, pero H y Z quedarían invertidos. Si se sobrepusieran los sustituyentes H y Z, quedarían invertidos X y Y.

Las moléculas de imagen especular que no se pueden sobreponer se llaman **enantiómeros** (del griego *enantio,* "opuesto"). Se relacionan entre ellos como se relacionan la mano derecha y la izquierda, y se producen siempre que un carbono tetraédrico se enlaza con cuatro sustituyentes distintos (uno de ellos no necesita ser H). Por ejemplo, el ácido láctico (ácido 2-hidroxipropanoico) existe en forma de un par de enantiómeros, porque tiene cuatro grupos distintos, −H, −OH, $-CH_3$ y −COOH, enlazados con el átomo central de carbono. Los enantiómeros se llaman ácido (+)-láctico y ácido (−)-láctico.



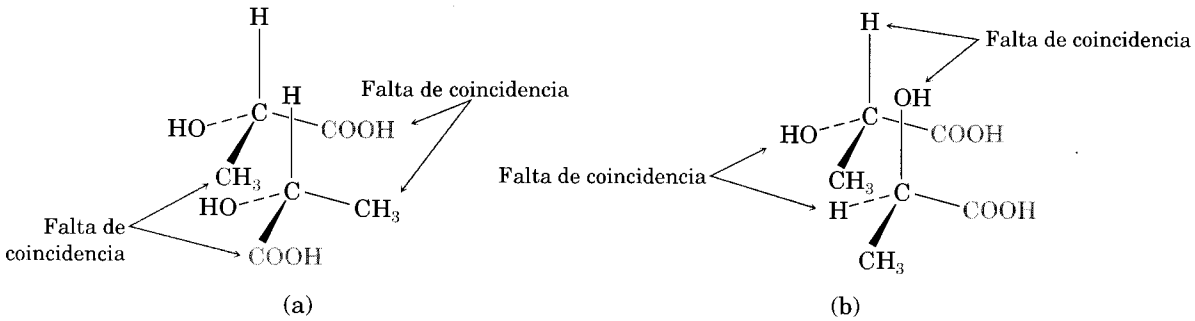
Ácido láctico: molécula cuya fórmula general es CHXYZ



Ácido (+)-láctico **Ácido (−)-láctico**

FIGURA 9.2 ▼

Intentos de sobreponer las formas de imagen especular del ácido láctico: (a) cuando los sustituyentes −H y −OH coinciden, los grupos −COOH y $-CH_3$ no coinciden; (b) cuando los grupos −COOH y $-CH_3$ coinciden, el −H y el −OH no. Sea cual sea la orientación de las moléculas, no son idénticas.



No importa cuánto se esfuerce, no podrá encimar una molécula de ácido (+)-láctico sobre una de ácido (−)-láctico; simplemente las dos no son idénticas (Fig. 9.2). Si dos grupos cualesquiera coinciden, por ejemplo el −H y el −COOH, los dos restantes no podrán hacerlo.

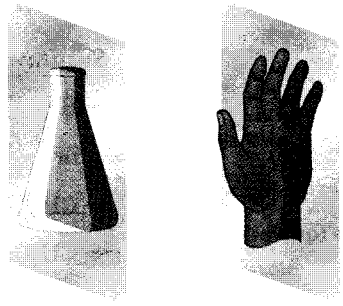
9.2 Razón de la lateralidad en las moléculas: quiralidad

Las moléculas que no se pueden encimar a sus imágenes especulares, razón por la que existen en dos formas enantiómeras, se llaman **quirales** (del griego *cheir*, "mano"). No es posible tomar una molécula quiral y su enantiómera y ponerlas una sobre otra de modo que todos los átomos coincidan.

¿Cómo se puede decir por anticipado si una molécula es quiral o no? *Una molécula no es quiral si contiene un plano de simetría.* Un **plano de simetría** es aquel que pasa por la mitad de un objeto (o molécula) de tal manera que una mitad del objeto es la imagen especular de la otra. Por ejemplo, un matraz Erlenmeyer tiene un plano de simetría. Si se cortara a la mitad, una sería la imagen especular de la otra. Sin embargo, una mano no tiene plano de simetría: una "mitad" no es la imagen especular de la otra (Fig. 9.3).

FIGURA 9.3 ▼

Significado de *plano de simetría*. Un objeto como el matraz (a) tiene un plano de simetría que lo atraviesa, lo cual hace que las mitades izquierda y derecha sean imágenes especulares. Una mano (b) carece de plano de simetría. La "mitad" derecha no es el reflejo de la izquierda.



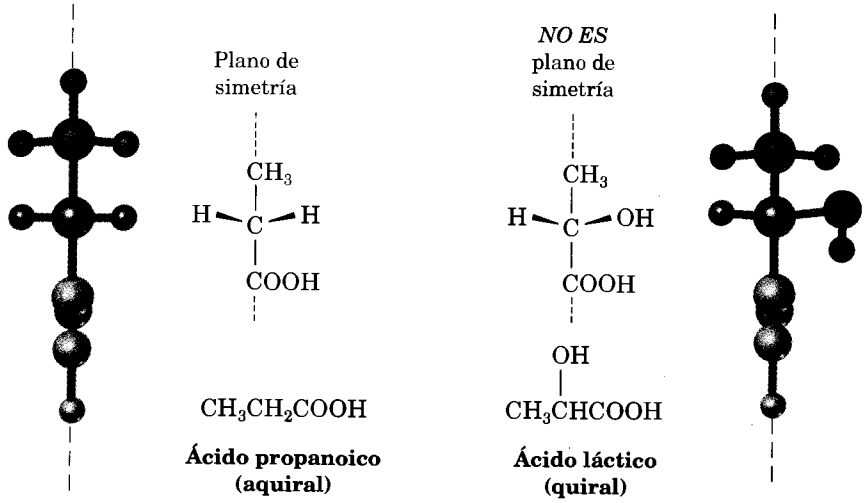
(a) (b)

Una molécula que tiene un plano de simetría en cualquiera de sus conformaciones posibles debe ser idéntica a su imagen especular, por lo que es no quiral o **aquiral**. Así, el ácido propanoico tiene un plano de simetría cuando se alinea como en la figura 9.4, por lo que es aquiral. Sin embargo, el ácido láctico (ácido 2-hidroxipropanoico) carece de plano de simetría, por lo que es quiral.

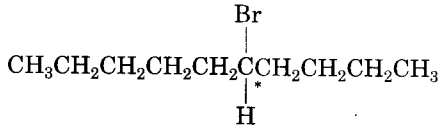
La causa más común de la quiralidad, sin ser la única, en una molécula orgánica es la presencia de un átomo de carbono enlazado con cuatro grupos distintos; por ejemplo, el átomo central de carbono del ácido láctico. A estos átomos se les suele denominar **centros de quiralidad**, aunque también se han usado muchos otros términos, como *centro de asimetría* y *centro estereogénico*. Observe que la *quiralidad* es una propiedad de toda la molécula, mientras que un *centro de quiralidad* es una propiedad estructural en el interior de la misma, que origina la quiralidad.

FIGURA 9.4 ▼

Molécula aquiral de ácido propanoico, comparada con la molécula quiral de ácido láctico. El ácido propanoico tiene un plano de simetría, que hace que un lado de su molécula sea imagen especular del otro lado. Sin embargo, el ácido láctico no tiene dicho plano.



Se requiere práctica para detectar centros de quiralidad en una molécula compleja, porque no siempre se aprecia de inmediato la presencia de cuatro grupos distintos enlazados a determinado carbono. Las diferencias no necesariamente aparecen de inmediato junto al centro de quiralidad. Por ejemplo, el 5-bromodecano es una molécula quiral, porque hay cuatro grupos distintos enlazados al C5, que es el centro de quiralidad y se marca con un asterisco:



5-Bromodecano (quiral)

Sustituyentes en el carbono 5

—H

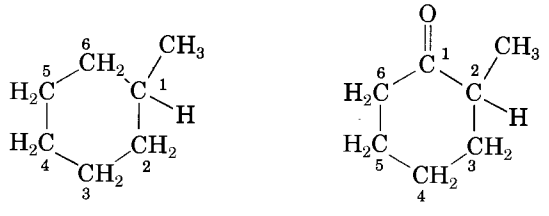
—Br

— $CH_2CH_2CH_2CH_3$ (butilo)

— $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (pentilo)

Un sustituyente butilo *se parece* a un sustituyente pentilo, pero no es idéntico. La diferencia no es evidente sino hasta que no se recorren cuatro carbonos a partir del centro de quiralidad, pero existe.

Veamos otros ejemplos: el metilciclohexano y la 2-metilciclohexanona; ¿son quirales?

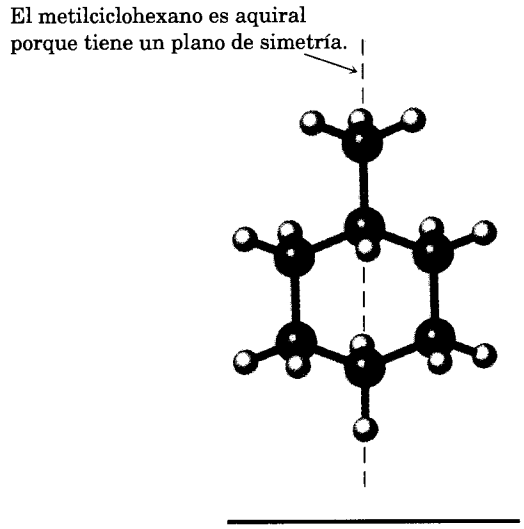


Metilciclohexano (aquiral)

2-Metilciclohexanona (quiral)

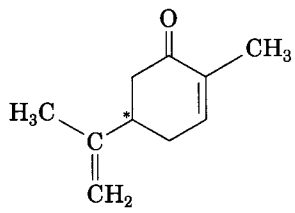
El metilciclohexano es aquiral, porque ninguno de los carbonos de la molécula está enlazado con cuatro grupos distintos. Es posible eliminar de inmediato todos

los carbonos de $-CH_2-$ y el del $-CH_3$ en consideración pero, ¿qué hay del C1 en el anillo? Este carbono está enlazado con un grupo $-CH_3$, con un átomo $-H$ y con el C2 y el C6 del anillo. Sin embargo, los carbonos 2 y 6 son equivalentes, al igual que los carbonos 3 y 5. Por consiguiente, el "sustituyente" C6–C5–C4 equivale al sustituyente C2–C3–C4 y el metilciclohexano es aquiral. Otra forma de llegar a la misma conclusión es darse cuenta que el metilciclohexano tiene un plano de simetría que pasa por el grupo metilo y por C1 y C4 del anillo. Elabore un modelo molecular para apreciar con más claridad este plano de simetría.

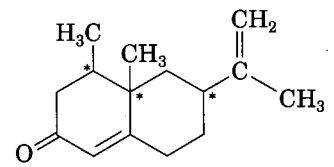


El caso es distinto con la 2-metilciclohexanona. Esta molécula no tiene plano de simetría porque el C2 está enlazado con cuatro grupos distintos: un grupo $-CH_3$, un átomo de $-H$, un enlace de anillo $-COCH_2-$ (C1) y un enlace de anillo $-CH_2CH_2-$ (C3).

A continuación se muestran otros ejemplos de moléculas quirales. Compruebe que los carbonos señalados son centros de quiralidad. Los carbonos en los grupos $-CH_2-$, $-CH_3$, C=C, C=O y C≡C *no pueden ser* centros de quiralidad.



Carvona (aceite de menta)

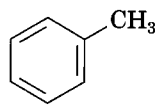


Nootkatona (aceite de toronja)

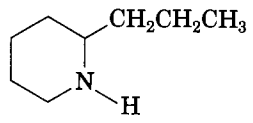
Problema 9.1 ¿Cuáles de estos objetos son quirales?

(a) Un destornillador (b) Un tornillo (c) Una vaina de semillas
(d) Un zapato (e) Un martillo

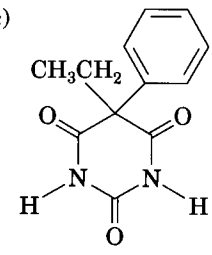
Problema 9.2 ¿Cuáles de los compuestos siguientes son quirales? Elabore modelos moleculares para ayudarse.

(a) 

Tolueno

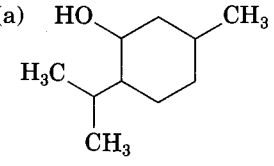
(b) 

Coniína (de la cicuta)

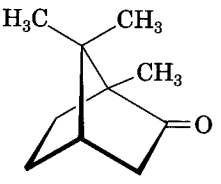
(c) 

Fenobarbital (tranquilizante)

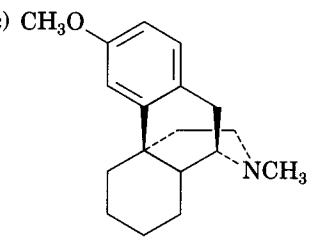
Problema 9.3 Ponga asteriscos en todos los centros de quiralidad de las moléculas:

(a) 

Mentol

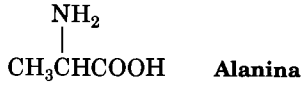
(b) 

Alcanfor

(c) 

Dextrometorfano (supresor de la tos)

Problema 9.4 La alanina, que es un aminoácido de las proteínas, es quiral. Dibuje los dos enantiómeros de la alanina con la convención normal de líneas llenas, en cuña y de puntos.



Alanina

9.3 Actividad óptica

Jean Baptiste Biot

Nació en París, en 1774. Se educó en la Escuela Politécnica. En su trabajo sobre la determinación de la rotación óptica en moléculas naturales incluyó un experimento con aguarrás, que se incendió y casi quemó la iglesia donde hacía sus experimentos. Murió en 1862.

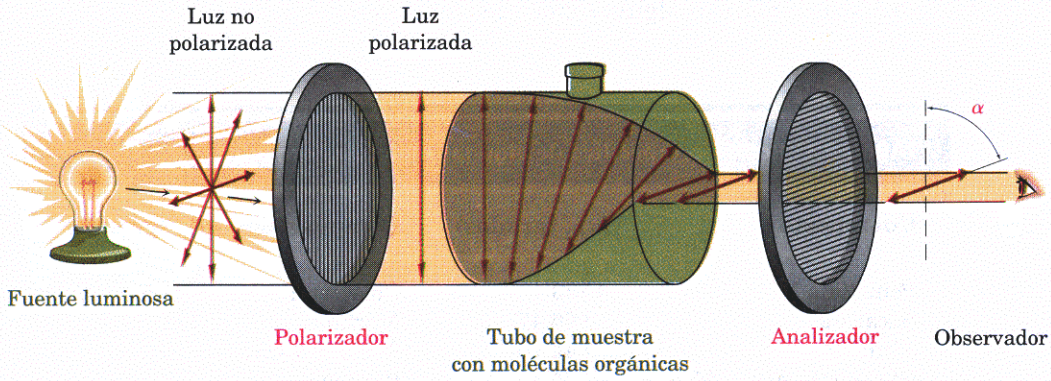
El estudio de la estereoquímica tuvo sus orígenes en los trabajos de Jean Baptiste Biot, científico francés que investigaba la naturaleza de la *luz polarizada en un plano*. Un haz de luz ordinaria está formado por ondas electromagnéticas que oscilan en una cantidad infinita de planos y las direcciones forman ángulo recto con la dirección de propagación de la luz. Sin embargo, cuando un haz de luz ordinaria pasa por un dispositivo llamado *polarizador*, sólo lo atraviesan las ondas luminosas que oscilan en *un* plano, de ahí el nombre de **luz polarizada** en un plano. Las ondas luminosas en los demás planos son detenidas.

Biot hizo la notable observación que, cuando un haz de luz polarizada en un plano atraviesa una solución de ciertas moléculas orgánicas, como azúcar y alcanfor, el plano de polarización *gira*. No todas las sustancias orgánicas tienen esta propiedad, pero las que la presentan se llaman **ópticamente activas**.

Se puede medir la cantidad de rotación con un instrumento denominado *polarímetro*, cuyo esquema se ve en la figura 9.5. Una solución de moléculas orgánicas con actividad óptica se coloca en un tubo de muestra, un haz de luz polarizada en un plano atraviesa el tubo y se origina la rotación del plano de polarización. A continuación, la luz pasa por un segundo polarizador, llamado *analizador*. Si se hace girar el analizador hasta que lo atraviese la luz, se podrá determinar el nuevo plano de polarización y se podrá decir hasta qué grado se ha producido la rotación. La cantidad de rotación se representa con α, la alfa griega, y se expresa en grados.

FIGURA 9.5 ▼

Representación esquemática de un polarímetro. La luz polarizada en un plano atraviesa una solución de moléculas con actividad óptica, que hacen girar el plano de polarización.



Además de determinar el grado de rotación, también se puede conocer la dirección. Desde el punto de referencia de un observador que vea de frente al analizador, unas moléculas ópticamente activas hacen girar la luz polarizada hacia la izquierda (en sentido contrario al de las manecillas del reloj) y se llaman **levorrotatorias**, mientras que hay otras que la giran a la derecha (en el sentido de las manecillas del reloj) y se denominan **dextrorrotatorias**. Por convención, se asigna un signo menos (−) a la rotación hacia la izquierda y a la rotación a la derecha, un signo más (+). Por ejemplo, la (−)-morfina es levorrotatoria y la (+)-sacarosa es dextrorrotatoria.

9.4 Rotación específica

La cantidad de rotación que se observa en la polarimetría depende de la cantidad de moléculas ópticamente activas que encuentre el haz luminoso. Cuanto más moléculas haya en el trayecto, mayor rotación observada. Así, la cantidad de rotación depende tanto de la concentración de la muestra como de la longitud de la trayectoria del rayo en la muestra. Si se duplica la concentración, la rotación observada se duplica. De igual manera, si se mantiene constante la concentración y se duplica la longitud del tubo de la muestra, la rotación observada se duplica. También sucede que la cantidad de rotación depende de la longitud de onda de la luz que se use.

Para expresar los datos de rotación óptica en una forma lógica a fin de establecer comparaciones, hay que escoger condiciones normales. La **rotación específica**, $[\alpha]_D$, de un compuesto se define como la rotación observada cuando la trayectoria l en la muestra mide 1 decímetro (1 dm = 10 cm), la concentración de la muestra C es 1 mg/mL y se usa luz de 589 nanómetros de longitud de onda. Esta luz de 589 nm, la llamada *línea D del sodio*, es la luz amarilla que emiten los arbotantes de la luz en la calle; 1 nm = 10^{-9} m.

$$[\alpha]_D = \frac{\text{Rotación observada (grados)}}{\text{Longitud de trayectoria, } l \text{ (dm)} \times \text{Concentración, } C \text{ (g/ml)}} = \frac{\alpha}{l \times C}$$

Cuando se expresan los datos de rotación óptica de esta manera normalizada, la rotación específica $[\alpha]_D$ es una constante física, característica de determinado compuesto ópticamente activo. Por ejemplo, el ácido (+)-láctico que vimos en la sección 9.1 tiene $[\alpha]_D = +3.82°$ y el ácido (−)-láctico, $[\alpha]_D = -3.82°$. En la tabla 9.1 se encuentran algunos ejemplos adicionales.

TABLA 9.1 Rotación específica de algunas moléculas orgánicas

Compuesto	$[\alpha]_D$ (grados)	Compuesto	$[\alpha]_D$ (grados)
Penicilina V	+233	Colesterol	−31.5
Sacarosa	+66.47	Morfina	−132
Alcanfor	+44.26	Ácido acético	0
Glutamato monosódico	+25.5	Benceno	0

Problema 9.5 Una muestra de 1.50 g de coniína, el extracto tóxico de la cicuta, se disolvió en 10.0 mL de etanol y se colocó en una celda de muestra con 5.00 cm de longitud de trayectoria. La rotación observada en la línea D del sodio fue +1.21°. Calcule $[\alpha]_D$ de la coniína.

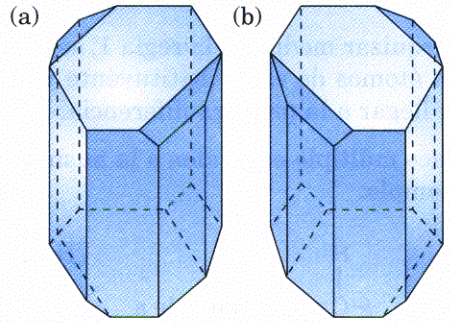
9.5 El descubrimiento de los enantiómeros por Pasteur

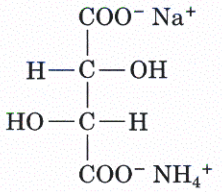
Poco se hizo después del descubrimiento de la actividad óptica por Biot, hasta que Louis Pasteur comenzó sus trabajos en 1849. Había recibido su educación formal en química, pero se interesaba en el tema de la cristalografía. Comenzó a trabajar con las sales cristalinas del ácido tartárico, o tártrico, derivado del vino, y repetía algunas medidas publicadas algunos años antes, cuando realizó una observación sorprendente. Al recristalizar una solución concentrada de tartrato amónico de sodio a menos de 28 °C, se precipitaron dos clases distintas de cristales. Además, esos cristales eran imágenes especulares y se relacionaban igual que la mano izquierda con la derecha.

Mediante un trabajo meticuloso, con pinzas, Pasteur pudo separar los cristales en dos montones; a uno le llamó "cristales derechos" y al otro, "cristales izquierdos", como los que se ven en la figura 9.6. Aunque la muestra original (una mezcla de derechos e izquierdos en proporción 50:50) era ópticamente inactiva, *las soluciones de los cristales de cada montón sí eran ópticamente activas* y sus rotaciones específicas eran de igual magnitud, pero de signo contrario.

FIGURA 9.6 ▼

Dibujos de cristales de tartrato de amonio y sodio, tomados de los esquemas originales de Pasteur. Uno de los cristales es "derecho" y el otro es "izquierdo".





Tartrato de sodio y amonio

Louis Pasteur

Nació en 1822 en Dôle, hijo de curtidores de cuero. Después de obtener su doctorado en la Escuela Normal Superior, a los 25 años, sólo tardó un año para su célebre descubrimiento de los enantiómeros del ácido tartárico. Es más conocido por sus estudios en bacteriología y los de vacunas contra el ántrax y la rabia, además de su proceso llamado pasteurización. Murió en 1895.

Pasteur se adelantó mucho a su tiempo. Aunque todavía no se había propuesto la teoría de Kekulé, explicó sus resultados mencionando *las moléculas mismas*, al decir: "No hay duda que [en el ácido *dextro* tartárico] existe un arreglo asimétrico con una imagen no superponible. No es menos cierto que los átomos del ácido *levo* poseen el arreglo asimétrico inverso". Fue extraordinaria la visión de Pasteur, porque no fue sino 25 años después que las teorías de van't Hoff y Le Bel confirmaron estas ideas acerca del átomo de carbono asimétrico.

Hoy, describiríamos el trabajo de Pasteur diciendo que descubrió el fenómeno de la enantiomería. Las sales enantioméricas del ácido tartárico que separó Pasteur son idénticas en todos sus aspectos físicos, excepto por su interacción con la luz polarizada en un plano. Tienen los mismos puntos de fusión y de ebullición, así como las mismas solubilidades y propiedades espectroscópicas.

9.6 Reglas de secuencia para especificar la configuración

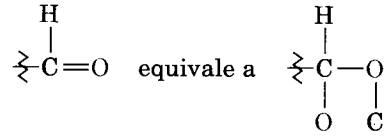
Aunque los dibujos permiten tener una representación de la estereoquímica, son difíciles de traducir a palabras. Así, también se necesita un método verbal para indicar el arreglo tridimensional o **configuración** de los átomos en un centro de

quiralidad. El método normal emplea las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog que sirvieron para la especificación de las geometrías *E* y *Z* de los alquenos en la sección 6.6. Repasemos con rapidez esas reglas y veamos cómo se aplican para especificar la configuración de un centro de quiralidad. Consulte la sección 6.6, donde aparece la explicación de cada regla.

REGLA 1 Examine los cuatro átomos fijos directamente al centro de quiralidad y asigne prioridades en orden decreciente de número atómico. El átomo con el número atómico más alto tiene el primer lugar, y el de número atómico menor, el cuarto lugar.

REGLA 2 Si no es posible jerarquizar mediante la regla 1, se comparan los números atómicos de los segundos átomos de cada sustituyente y se continúa con el tercero o cuarto átomo hasta llegar a la primera diferencia.

REGLA 3 Los átomos con enlace múltiple equivalen a la misma cantidad de átomos con enlace sencillo. Por ejemplo:



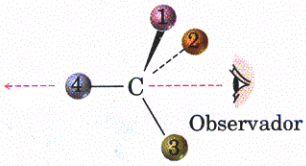
Luego de asignar prioridades a los cuatro grupos fijos a un carbono quiral, se describe la configuración estereoquímica en torno al carbono, orientando la molécula de tal manera que el grupo de mínima prioridad (4) apunte hacia atrás, alejándose de uno. A continuación se examinan los tres sustituyentes restantes, que ahora parecerán irradiar hacia uno, como los rayos de un volante de dirección (Fig. 9.7). Si se traza una flecha curva que parta del sustituyente de máxima prioridad, pase por el de segunda prioridad, llegue al de tercera prioridad (1 → 2 → 3) y es dextrorrotatoria, se dice que el centro de quiralidad tiene configuración *R* (del latín *rectus*, "derecho"). Si la flecha de 1 → 2 → 3 es levorrotatoria, el centro de quiralidad tiene la configuración *S* (del latín *sinister*, "izquierdo"). Para acordarse de esta convención, imagine el volante de un automóvil al dar vuelta a la derecha (en sentido de las manecillas del reloj) o a la izquierda (en sentido contrario).

El (—)-ácido láctico de la figura 9.8 es un ejemplo de la manera de asignar configuraciones. La regla de secuencia 1 dice que el $-OH$ tiene la prioridad 1 y el $-H$ la prioridad 4, pero no nos permite distinguir entre el $-CH_3$ y el $-COOH$, porque en ambos grupos el carbono es el primer átomo. Sin embargo, la regla de secuencia 2 señala que el $-COOH$ tiene mayor prioridad que el $-CH_3$ porque el O gana al H (el segundo átomo de cada grupo). Ahora, dé vuelta a la molécula de modo que el grupo de la cuarta prioridad ($-H$) se oriente hacia atrás, alejándose de usted. Como una flecha curva de 1 ($-OH$) a 3 ($-CH_3$) que pasa por 2 ($-COOH$) tiene el sentido de las manecillas del reloj, el ácido (−)-láctico posee configuración *R*. Si se aplica el mismo procedimiento al ácido (+)-láctico, se obtiene la asignación *S*.

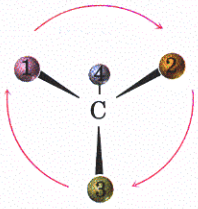
Otros ejemplos más serían los del (−)-gliceraldehído y la (+)-alanina, que se encuentran en la naturaleza y tienen la configuración *S* que se ve en la figura 9.9. *Observe que el signo (+) o (−) de la rotación óptica no se relaciona con la designación R o S.* Sucede que el (*S*)-gliceraldehído es levorrotatorio (−) y que la (*S*)-alanina es dextrorrotatoria (+). No hay una correlación sencilla entre la configuración *R*, *S* y la dirección y magnitud de la rotación óptica.

FIGURA 9.7 ▼

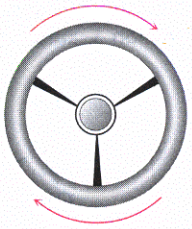
Asignación de la configuración a un centro de quiralidad. Cuando la molécula se orienta de tal manera que el grupo de mínima prioridad, el grupo (4), apunta alejándose del observador, los tres grupos restantes irradian hacia éste como los rayos de un volante de automóvil. Si la dirección de recorrido 1 → 2 → 3 tiene el sentido de las manecillas del reloj (vuelta a la derecha), el centro de quiralidad posee configuración *R*. Si la dirección de recorrido 1 → 2 → 3 es contraria a la de las manecillas del reloj (vuelta a la izquierda), el centro de quiralidad es *S*.



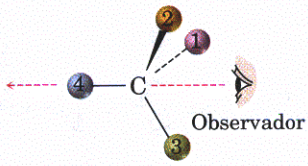
igual que



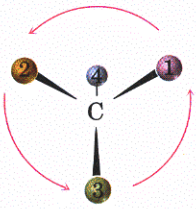
Configuración *R*



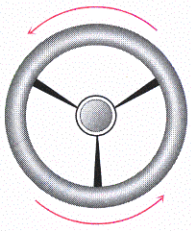
(El volante gira a la derecha)



igual que



Configuración *S*

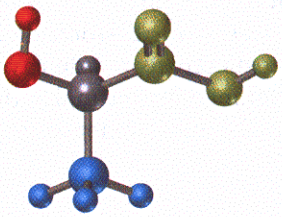


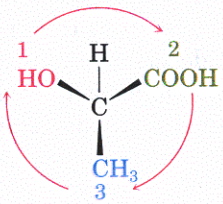
(El volante da vuelta a la izquierda)

FIGURA 9.8 ▼

Asignación de la configuración a (a) el ácido (*R*)-(−)-láctico, y a (b) el ácido (*S*)-(+)-láctico.

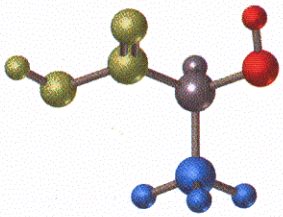
(a) Ácido (−)-láctico

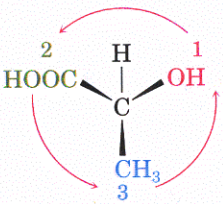




Configuración *R*

(b) Ácido (+)-láctico



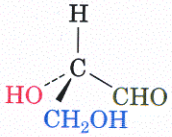


Configuración *S*

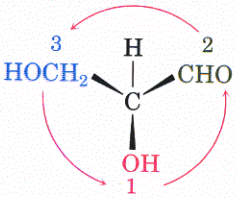
FIGURA 9.9 ▼

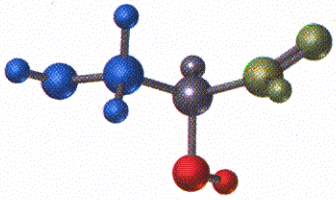
Asignación de configuración a (a) (−)-gliceraldehído y (b) (+) alanina. Ambos tienen la configuración *S*, aunque uno es levorrotatorio y el otro es dextrorrotatorio.

(a)

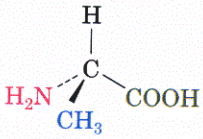


(*S*)-Gliceraldehído
[(*S*)-(−)-2,3-Dihidroxipropanal]
$[\alpha]_D = -8.7°$

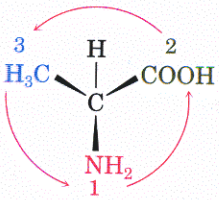


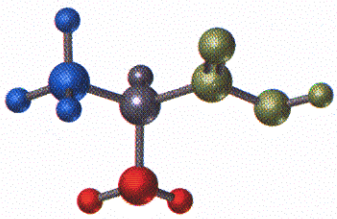


(b)



(*S*)-Alanina
[Ácido (*S*)-(+)-2-aminopropanoico]
$[\alpha]_D = +8.5°$





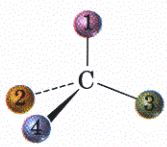
Hay que mencionar un punto más: el asunto de la **configuración absoluta**. ¿Cómo se sabe que las asignaciones de configuración *R* o *S* son correctas en sentido *absoluto*, más que relativo? Como no podemos ver las moléculas, ¿cómo sabemos que la configuración *R* pertenece al enantiómero dextrorrotatorio del ácido láctico? Esta difícil pregunta tuvo respuesta hasta que J. M. Bijvoet, de la Universidad de Utrecht, describió en 1951 un método de espectroscopia de rayos X para determinar el arreglo espacial absoluto de los átomos en una molécula. Con base en sus resultados, se puede decir con certeza que las convenciones de *R* y *S* son correctas.

Problema de práctica 9.1 Oriente cada uno de los dibujos de modo que el grupo de mínima prioridad quede hacia atrás; enseguida, asigne una configuración *R* o *S*:

(a)

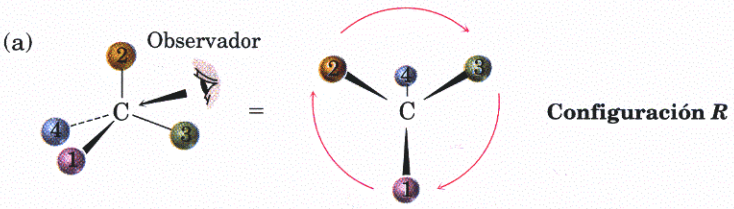


(b)

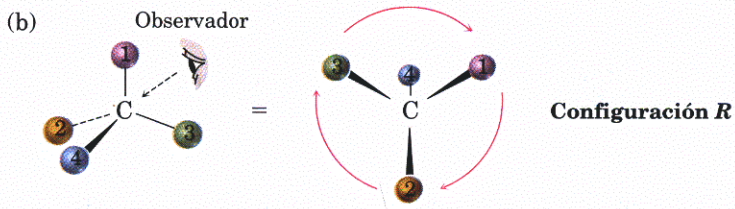


Estrategia Se necesita práctica para poder visualizar y orientar un centro de quiralidad en tres dimensiones. Usted puede comenzar indicando dónde debe situarse el observador: a 180° del grupo de mínima prioridad. A continuación imagínese en la posición del observador y vuelva a dibujar lo que vería.

Solución En (a), usted estaría frente a la página viendo hacia la parte superior derecha de una molécula; el grupo 2 quedaría a su izquierda, el grupo 3 a su derecha y el grupo 1 hacia abajo. Esto corresponde a una configuración *R*.



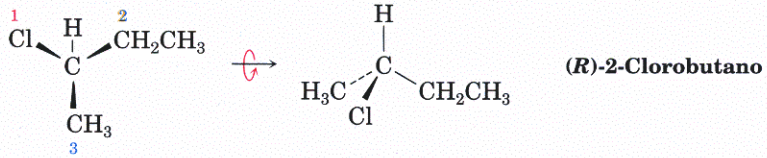
En b), usted estaría atrás de la página, viendo hacia la parte superior *izquierda* de la molécula, según su punto de vista, con el grupo 3 a su izquierda, el 1 a su derecha y el 2 hacia abajo. Esto también corresponde a una configuración *R*.



Problema de práctica 9.2 Trace una representación tetraédrica del (*R*)-2-clorobutano.

Estrategia Se comienza asignando prioridades a los cuatro sustituyentes enlazados al centro de quiralidad. Para trazar una representación tetraédrica de la molécula, oriente el grupo −H, de baja prioridad, alejándose de usted e imagine que los otros tres grupos salen de la página hacia usted. A continuación coloque los tres sustituyentes restantes de tal manera que la dirección de recorrido 1 → 2 → 3 tenga el sentido de las manecillas del reloj (vuelta a la derecha) e incline la molécula 90° hacia usted para que quede visible el hidrógeno trasero.

Solución Se pueden asignar las prioridades siguientes a los cuatro sustituyentes enlazados al carbono quiral del (*R*)-2-clorobutano: (1) −Cl, (2) $-CH_2CH_3$, (3) $-CH_3$ y (4) −H. Al orientar el grupo −H de baja prioridad alejándose de uno y poner los tres sustituyentes restantes de tal manera que la dirección de recorrido 1 → 2 → 3 sea en sentido de las manecillas del reloj, para después inclinar la molécula hacia delante, se obtiene esta representación tetraédrica:

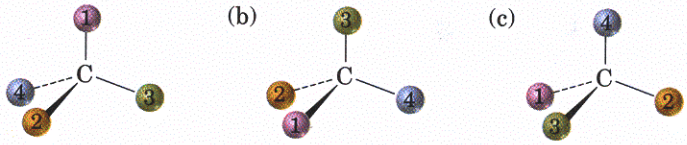


Es de gran ayuda el uso de modelos moleculares para resolver problemas de esta clase.

Problema 9.6 Asigne prioridades a estos conjuntos de sustituyentes:
(a) $-H$, $-Br$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ (b) $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-OH$
(c) $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-NH_2$ (d) $-Br$, $-CH_2Br$, $-Cl$, $-CH_2Cl$

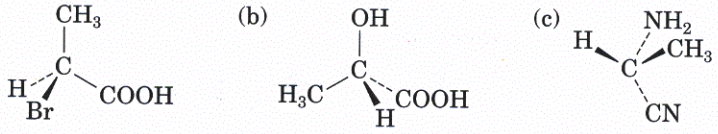
Problema 9.7 Oriente cada uno de los dibujos siguientes para que el grupo de mínima prioridad quede hacia atrás; después asigne la configuración *R* o *S*:

(a) (b) (c)



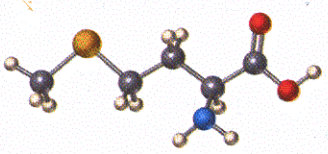
Problema 9.8 Asigne configuración *R* o *S* al centro de quiralidad en cada una de las moléculas siguientes:

(a) (b) (c)



Problema 9.9 Trace una representación tetraédrica del (*S*)-2-pentanol (2-hidroxipentano).

Problema 9.10 Asigne la configuración *R* o *S* al centro de quiralidad en el siguiente modelo molecular del aminoácido metionina (rojo = O, azul = N, amarillo = S).



9.7 Diastereómeros

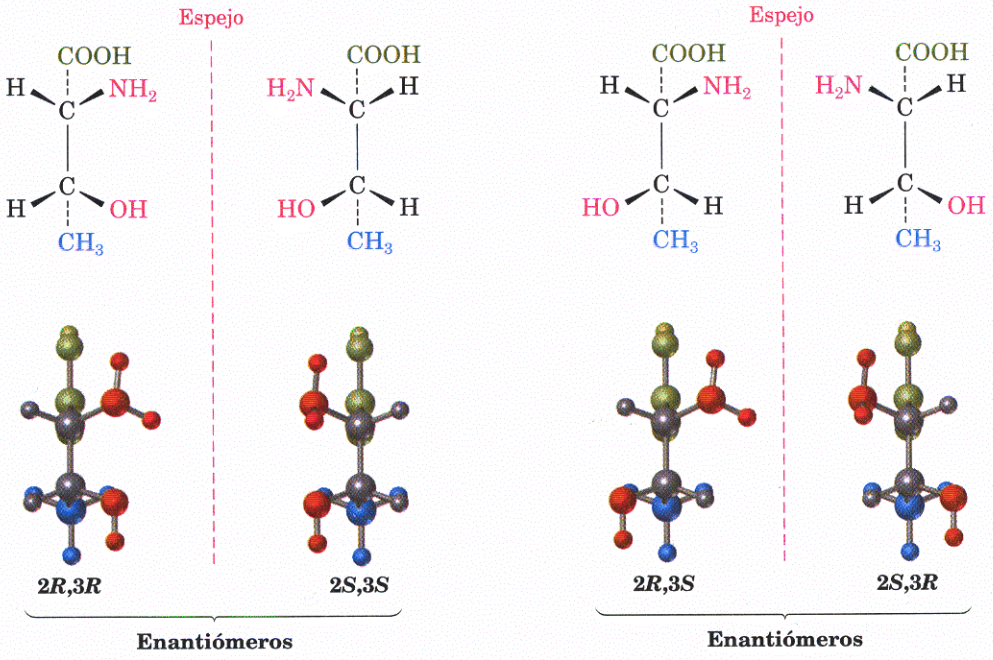
Moléculas como las del ácido láctico, la alanina y el gliceraldehído son relativamente simples, porque cada una sólo tiene un centro de quiralidad y dos estereoisómeros. Sin embargo, la situación se complica cuando las moléculas poseen más de un centro de quiralidad.

Por ejemplo, examinemos el aminoácido treonina (ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico). Como la treonina tiene dos centros de quiralidad (C2 y C3), hay cuatro estereoisómeros posibles (Fig. 9.10). Compruebe que las configuraciones *R* y *S* indicadas sean correctas.

Los cuatro estereoisómeros de la treonina se pueden agrupar en dos pares de enantiómeros. El estereisómero 2*R*,3*R* es la imagen especular del 2*S*,3*S*, y el estereoisómero 2*R*,3*S*, del 2*S*,3*R*. Pero ¿cuál es la relación entre dos moléculas cua-

FIGURA 9.10 ▼

Los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico (treonina).



lesquiera que no sean imágenes especulares? Por ejemplo, ¿cuál es la relación entre el isómero 2*R*,3*R* y el 2*R*,3*S*? Son estereoisómeros, pero no son enantiómeros. Para describir esta relación se necesita un nuevo término: *diastereómero*.

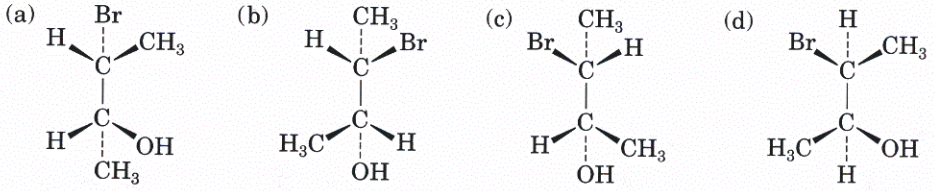
Los **diastereómeros** son estereoisómeros que no son imágenes especulares. Los diastereómeros quirales tienen configuraciones opuestas en *algunos* (uno o más) centros de quiralidad y la misma configuración en otros. En contraste, los enantiómeros poseen configuraciones opuestas en *todos* los centros de quiralidad. En la tabla 9.2 se ofrece una descripción completa de los cuatro estereoisómeros de la treonina.

TABLA 9.2 Relaciones entre cuatro estereoisómeros de la treonina

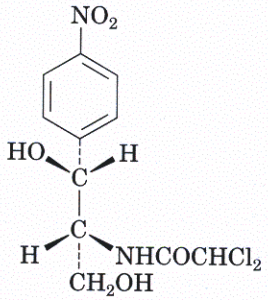
Estereoisómero	Enantiómero con	Diastereómero con
2*R*,3*R*	2*S*,3*S*	2*R*,3*S* y 2*S*,3*R*
2*S*,3*S*	2*R*,3*R*	2*R*,3*S* y 2*S*,3*R*
2*R*,3*S*	2*S*,3*R*	2*R*,3*R* y 2*S*,3*S*
2*S*,3*R*	2*R*,3*S*	2*R*,3*R* y 2*S*,3*S*

De los cuatro estereoisómeros de la treonina, sólo el isómero 2*S*,3*R* $[\alpha]_D = -29.3°$ se presenta en la naturaleza, en plantas y animales. Este resultado es característico: la mayor parte de las moléculas con importancia biológica son quirales y, por lo general, en la naturaleza sólo se encuentra un estereoisómero.

Problema 9.11 Asigne configuraciones *R*,*S* a cada centro de quiralidad en las moléculas siguientes. ¿Cuáles son enantiómeros y cuáles son diastereómeros?

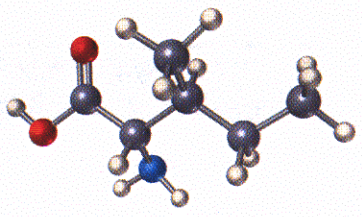


Problema 9.12 El cloranfenicol, o cloromicetina, es un antibiótico poderoso preparado en 1949 a partir de las bacterias *Streptomyces venezuelae*, y actúa contra un amplio espectro de infecciones bacterianas; es particularmente valioso contra la fiebre tifoidea. Asigne configuraciones *R* y *S* a los centros de quiralidad del cloranfenicol.



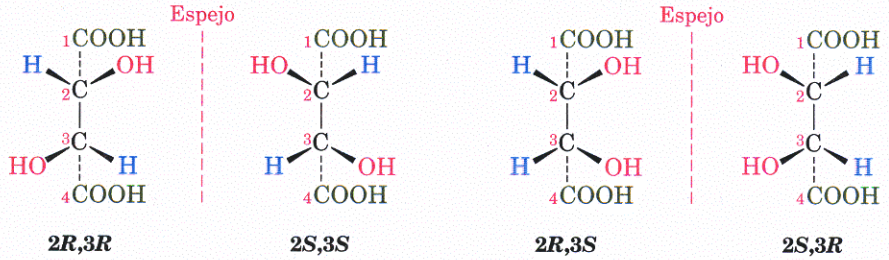
Cloranfenicol
$[\alpha]_D = +18.6°$

Problema 9.13 Asigne configuraciones *R* y *S* a cada centro de quiralidad en el siguiente modelo molecular del aminoácido isoleucina (rojo = O, azul = N):

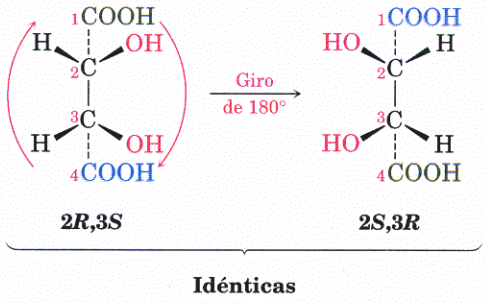


9.8 Compuestos meso

Estudiemos un ejemplo más complejo de un compuesto con dos centros de quiralidad: el ácido tartárico. Ya nos hemos familiarizado con el ácido tartárico, por su función en el descubrimiento de la actividad óptica, por parte de Pasteur, y ya podemos trazar los cuatro estereoisómeros:



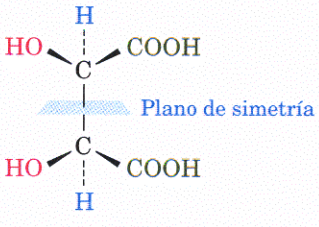
Las estructuras 2*R*, 3*R* y 2*S*,3*S* especulares no son idénticas, por lo que son un par de enantiómeros. Sin embargo, al examinarlas con cuidado se ve que las estructuras 2*R*,3*S* y 2*S*,3*R* *sí son* idénticas, cuando se gira 180° una de las estructuras:

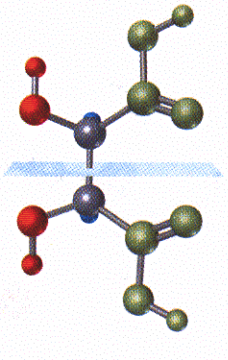


Las estructuras 2*R*,3S y 2*S*,3*R* son idénticas porque la molécula tiene un plano de simetría, de modo que es aquiral. El plano de simetría atraviesa el enlace C2–C3 y esto hace que una mitad de la molécula sea reflejo de la otra (Fig. 9.11).

FIGURA 9.11 ▼

Un plano de simetría que pasa por el enlace C2–C3 del ácido *meso*-tartárico hace que la molécula sea aquiral.



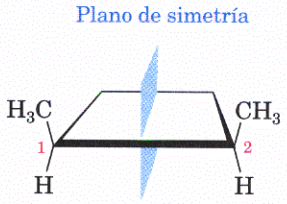


A causa del plano de simetría, el estereoisómero del ácido tartárico de la figura 9.11 debe ser aquiral, a pesar de tener dos centros de quiralidad. Los compuestos que son aquirales, aunque posean centros de quiralidad, se llaman **compuestos meso**. Por lo anterior, el ácido tartárico existe en tres formas estereoisoméricas: dos enantiómeros y una forma meso.

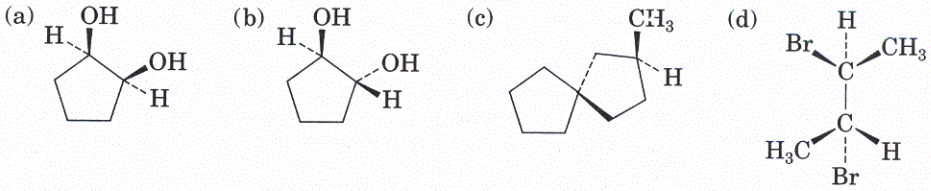
Problema de práctica 9.3 El *cis*-1,2-dimetilciclobutano, ¿tiene centros de quiralidad? ¿Es quiral?

Estrategia Para averiguar si hay un centro de quiralidad, se busca un átomo de carbono enlazado con cuatro grupos distintos. Para saber si la molécula es quiral, se busca la ausencia de un plano de simetría. No todas las moléculas con centros de quiralidad son quirales; los compuestos meso son aquirales.

Solución Un vistazo a la estructura del *cis*-1,2-dimetilciclobutano muestra que ambos carbonos del anillo enlazados a grupos metilo (C1 y C2) son centros de quiralidad. Sin embargo, en general el compuesto es aquiral porque hay un plano de simetría que corta al anillo entre C1 y C2. Por consiguiente, la molécula es de un compuesto meso.

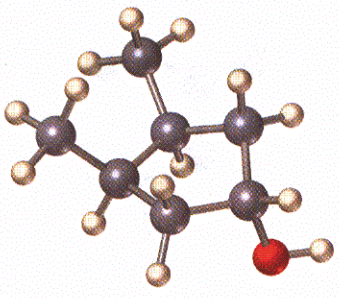


Problema 9.14 ¿Cuáles de estas estructuras representan compuestos meso?



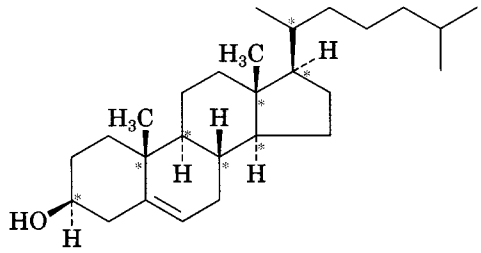
Problema 9.15 ¿Cuál de los compuestos siguientes tiene una forma meso?
(a) 2,3-Dibromobutano (b) 2,3-Dibromopentano (c) 2,4-Dibromopentano

Problema 9.16 La estructura siguiente, ¿representa un compuesto meso? En caso afirmativo, indique el plano de simetría (rojo = O).



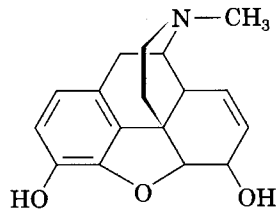
9.9 Moléculas con más de dos centros de quiralidad

Hemos estudiado ya que un solo centro de quiralidad en una molécula origina dos estereoisómeros (un par de enantiómeros) y que dos centros de quiralidad en una molécula dan lugar a un máximo de cuatro estereoisómeros o dos pares de enantiómeros. En general, una molécula con n centros de quiralidad tiene un máximo de 2^n estereoisómeros, o sea 2^{n-1} pares de enantiómeros, aunque pueden ser menos si algunos de los estereoisómeros son compuestos meso. Por ejemplo, el colesterol contiene ocho centros de quiralidad, lo que hace $2^8 = 256$ estereoisómeros, pero muchos experimentarían demasiada tensión para poder existir. Sólo uno se produce en la naturaleza.



Colesterol
(ocho centros de quiralidad)

Problema 9.17 ¿Cuántos centros de quiralidad tiene la morfina? ¿Cuántos estereoisómeros de morfina puede haber, en principio?



Morfina

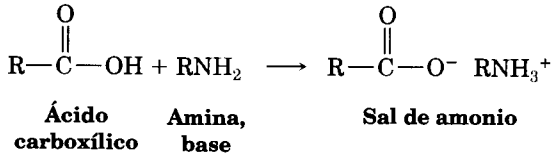
9.10 Mezclas racémicas y su separación

Para terminar esta explicación de la estereoisomería, regresemos a dar un vistazo final al trabajo precursor de Pasteur. Tomó una sal de ácido tartárico ópticamente inactiva y encontró que podía cristalizar con ella dos formas ópticamente activas, que tienen las configuraciones 2*R*,3*R* y 2*S*,3*S*. Pero, ¿con qué forma comenzó? No podría ser el ácido *meso*-tartárico porque es un compuesto químico diferente y no se puede interconvertir con los dos enantiómeros quirales sin romper y restablecer enlaces químicos.

La respuesta es que Pasteur empezó con una *mezcla* de proporciones 50:50 de los dos enantiómeros quirales del ácido tartárico. Esta mezcla se conoce como **mezcla racémica**, o **racemato**, y se representa con el símbolo (±) o con el pre-

fijo *d,l*, que indica una mezcla de formas dextrorrotatoria y levorrotatoria. Las mezclas racémicas presentan rotación óptica igual a cero, porque contienen cantidades iguales de enantiómeros (+) y (−). La rotación (+) de un enantiómero anula la rotación (−) del otro. Gracias a la suerte, Pasteur pudo separar, o **resolver**, el ácido tartárico racémico en sus enantiómeros (+) y (−), por cristalización fraccionada. Por desgracia, este método no funciona para la mayor parte de las mezclas racémicas y se requieren otras técnicas para lograrlo.

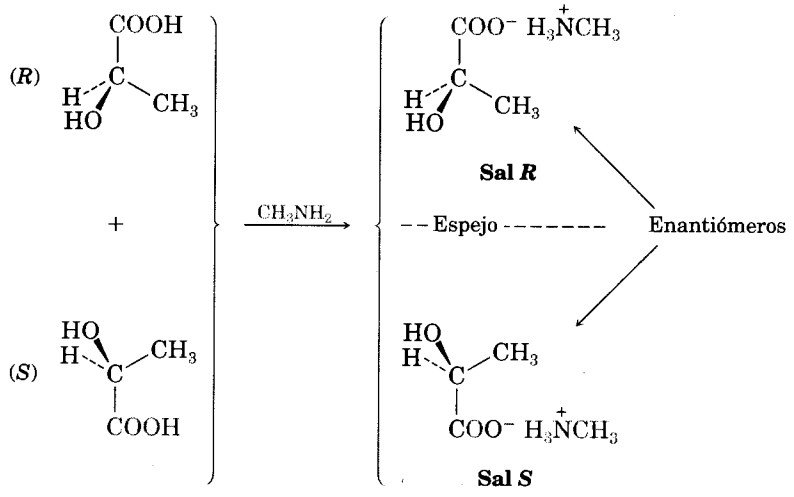
En el método más común de separación interviene una reacción ácido-base entre una mezcla racémica de ácidos carboxílicos quirales (RCOOH) y una amina (RNH_2), para formar una sal de amonio:



A fin de comprender cómo funciona este método de separación, analicemos qué sucede cuando reacciona una mezcla racémica de ácidos quirales —por ejemplo, los ácidos (+)-láctico y (−)-láctico— con una base aminada aquiral, como la metilamina, CH_3NH_2, para producir la sal de amonio. A nivel estereoquímico, el caso se parece a lo que sucede cuando las manos izquierda y derecha (que son quirales) toman una pelota de tenis (que es aquiral). Ambas la cogen igual de bien y los productos, que son pelota en mano derecha y pelota en mano izquierda, son imágenes especulares. De la misma forma, el ácido (+)-láctico y el (−)-láctico reaccionan igual de bien con la metilamina y el producto es una mezcla racémica de dos sales especulares, el (+)-lactato de metilamonio y el (−)-lactato de metilamonio (Fig. 9.12).

FIGURA 9.12 ▼

La reacción del ácido láctico racémico con metilamina, forma una mezcla racémica de sales de amonio.

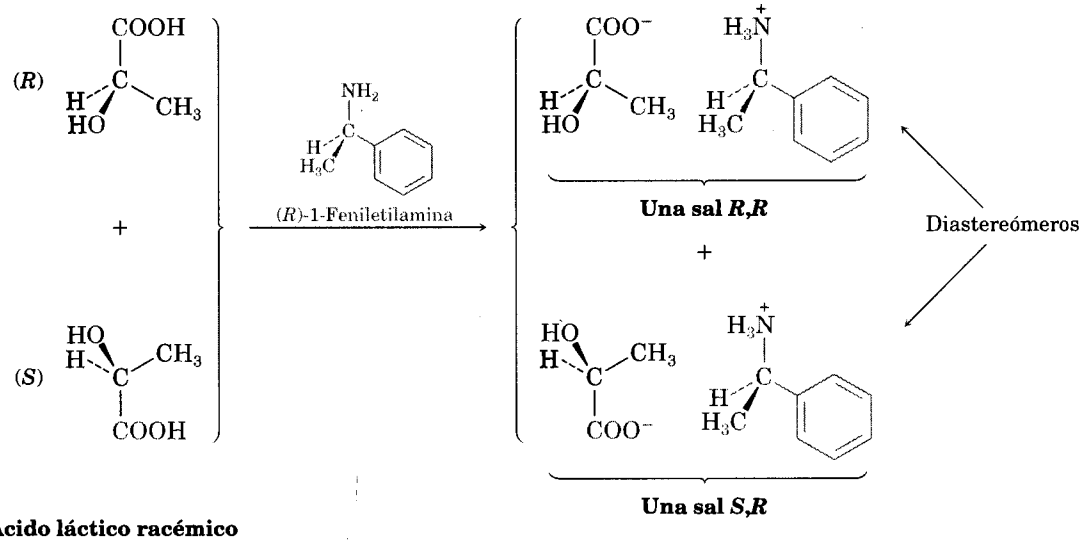


Ahora estudiemos qué sucede cuando la mezcla racémica de ácidos (+)- y (−)-láctico reacciona con un solo enantiómero de una base aminada quiral, como la (*R*)-1-feniletilamina. Desde el punto de vista estereoquímico, el caso es análogo a lo que ocurre cuando una mano (que es quiral) se pone un guante de mano derecha (que *también es quiral*). *Las manos izquierda y derecha no entran del mismo modo en el mismo guante.* Los productos: mano derecha en guante derecho y mano izquierda en guante derecho, no son imágenes especulares; son muy distintos.

De la misma forma, los ácidos (+)- y (−)-láctico reaccionan con la (*R*)-1-feniletilamina y forman dos productos distintos (Fig. 9.13). El ácido (*R*)-láctico reacciona con la (*R*)-1-feniletilamina y produce la sal *R,R*, y el ácido (*S*)-láctico reacciona con la amina *R* y el resultado es la sal *S,R*. *Estas dos sales son diastereómeros*; son compuestos distintos, con propiedades químicas y físicas diferentes; por tanto, es posible separarlos por cristalización o algún otro medio. Una vez separados, se acidifican con ácido fuerte para aislar los dos enantiómeros puros del ácido láctico y recuperar la amina quiral a fin de seguir usándola.

FIGURA 9.13 ▼

Reacción del ácido láctico racémico con la (*R*)-1-feniletilamina; forma una mezcla de sales de amonio diastereómeras.



Problema 9.18 ¿Cuáles estereoisómeros resultarían de la reacción de ácido (±)-láctico con (*S*)-1-feniletilamina y cuál es la relación entre ellos?

9.11 Propiedades físicas de los estereoisómeros

En la tabla 9.3 aparece una lista de algunas propiedades físicas de los tres estereoisómeros del ácido tartárico y de la mezcla racémica. Como se indicó, los ácidos (+)- y (−)-tartárico tienen puntos de fusión, solubilidades y densidades idénticas. Sólo difieren en el sentido de su rotación de luz polarizada en un plano. En cambio, el isómero meso es diastereómero con las formas (+) y (−). Por tanto, no tiene relación de imagen especular con los ácidos (+)- y (−)-tartáricos; es un compuesto distinto, con propiedades físicas diferentes.

La mezcla racémica es diferente. Aunque son una mezcla de enantiómeros, por lo general los racematos se comportan como si fueran compuestos puros, distintos de cualquier enantiómero. Por consiguiente, las propiedades físicas del ácido tartárico racémico son diferentes de las que poseen los dos enantiómeros y la forma meso.

TABLA 9.3 Algunas propiedades de los estereoisómeros del ácido tartárico

Estereoisómero	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D$ (grados)	Densidad (g/cm^3)	Solubilidad a 20 °C (g/100 ml H_2O)
(+)	168–170	+12	1.7598	139.0
(−)	168–170	−12	1.7598	139.0
Meso	146–148	0	1.6660	125.0
(±)	206	0	1.7880	20.6

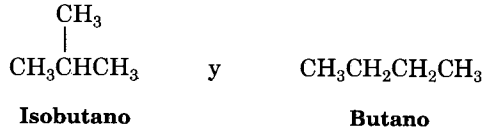
9.12 Breve repaso de la isomería

Como ya se ha hecho notar en varias ocasiones, los isómeros son compuestos que tienen la misma fórmula química pero estructuras distintas. Como hemos descrito varias clases de isómeros en los últimos capítulos, resulta buena idea detenernos en este punto a fin de ver cómo se relacionan. Para esto usaremos el diagrama de la figura 9.14.

Ideas clave ▶ Hay dos clases fundamentales de isómeros y ya las hemos descrito: los isómeros de constitución y los estereoisómeros.

- Los **isómeros de constitución** (Sec. 3.2) son compuestos cuyos átomos están enlazados en forma distinta. Entre los tipos de isómeros de constitución hemos visto que hay isómeros de esqueleto, funcionales y de posición.

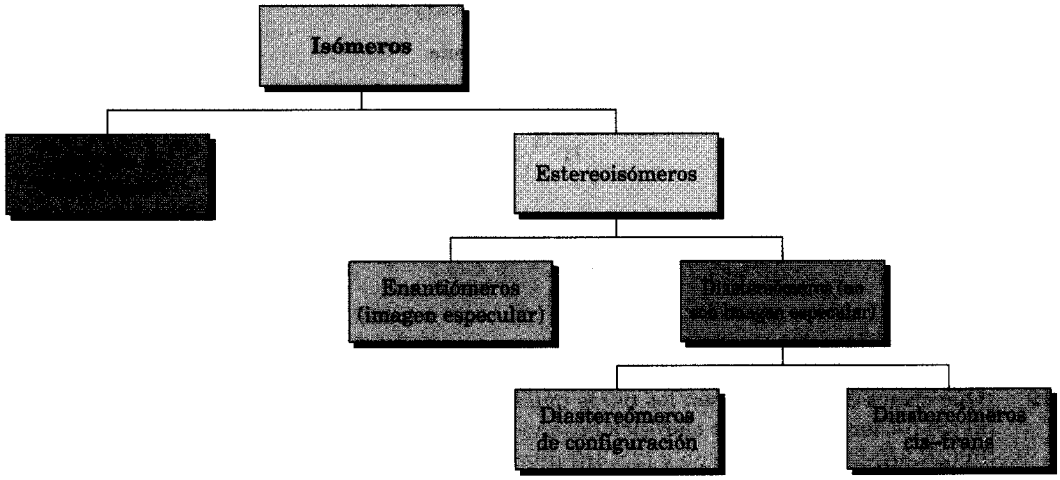
Distintos esqueletos de carbonos



Isobutano **Butano**

FIGURA 9.14 ▼

Resumen de las clases de isómeros.



Grupos funcionales distintos

CH_3CH_2OH y CH_3OCH_3

Alcohol etílico **Éter dimetílico**

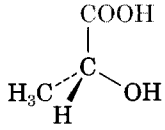
Diferente posición de los grupos funcionales

$CH_3\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}HCH_3$ y $CH_3CH_2CH_2NH_2$

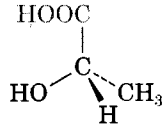
Isopropilamina **Propilamina**

- Los **estereoisómeros** (Sec. 3.8) son compuestos cuyos átomos están unidos en el mismo orden, pero con distinta geometría. Entre las clases de isómeros que hemos explicado están los enantiómeros, diastereómeros y los isómeros cis–trans (en alquenos y cicloalcanos). De hecho, los isómeros cis–trans son otra clase de diastereómeros porque no son estereoisómeros con imagen especular:

Enantiómeros (estereoisómeros con imágenes especulares no superponibles)



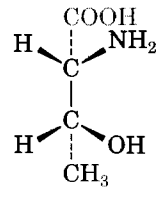
Ácido (*R*)-láctico



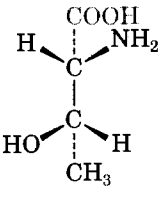
Ácido (*S*)-láctico

Diastereómeros (estereoisómeros con imágenes no especulares y no superponibles)

Diastereómeros de configuración

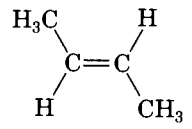


Ácido 2*R*,3*R*-2-amino-3-hidroxibutanoico

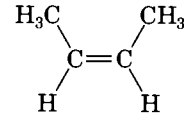


Ácido 2*R*,3*S*-2-amino-3-hidroxibutanoico

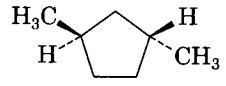
Diastereómeros cis–trans (sustituyentes en el mismo lado del doble enlace o del anillo, o en lados opuestos)



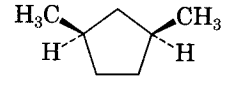
trans-2-Buteno y



cis-2-Buteno



trans-1,3-Dimetilciclopentano y



cis-1,3-Dimetilciclopentano

Problema 9.19 ¿Qué clases de isómeros son los pares que siguen?
(a) (*S*)-5-Cloro-2-hexeno y clorociclohexano
(b) (2*R*,3*R*)-Dibromopentano y (2*S*,3*R*)-dibromopentano

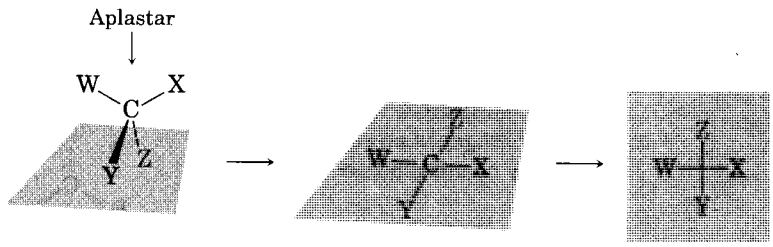
9.13 Proyecciones de Fischer

Emil Fischer

Nació en 1852, en Euskirchen, Alemania, y es tal vez el químico orgánico más fino que haya existido. Recibió su doctorado en 1874 en la Universidad de Estrasburgo, con Adolf von Baeyer. Fue profesor de química en las universidades de Erlangen, Würzburg y Berlín, donde investigó los azúcares y las purinas, trabajos que le permitieron ganar el Premio Nobel de Química en 1902. Durante la Primera Guerra Mundial, organizó la producción alemana de sustancias químicas, pero la muerte de dos hijos suyos en el frente originó su suicidio, que ocurrió en 1919.

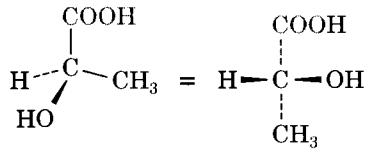
Al aprender a visualizar las moléculas quirales, lo mejor es comenzar elaborando modelos moleculares. Conforme se adquiere experiencia, se facilita el trazo de figuras y el trabajo con imágenes mentales. Sin embargo, para hacerlo bien se necesita un método normalizado de representación del arreglo tridimensional de los átomos en una página. En 1891, Emil Fischer sugirió un método basado en la proyección de un carbono tetraédrico en una superficie plana. Esas **proyecciones de Fischer** fueron adoptadas con rapidez y hoy son un método normal para representar la estereoquímica en los centros de quiralidad, en especial en la química de los carbohidratos.

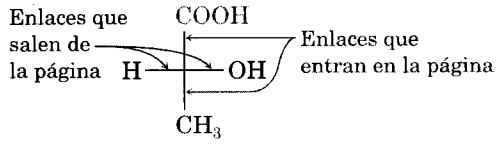
Un átomo tetraédrico de carbono se representa mediante dos líneas cruzadas en una proyección de Fischer. Las líneas horizontales representan enlaces que salen del papel (hacia el frente), y las verticales, enlaces que van hacia atrás del papel:



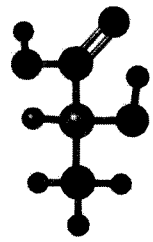
Proyección de Fischer

Por ejemplo, el ácido (*R*)-láctico se puede dibujar como sigue:



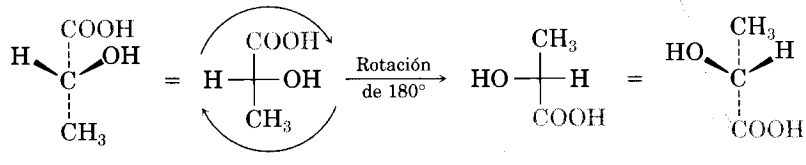


Proyección de Fischer del ácido (*R*)-láctico



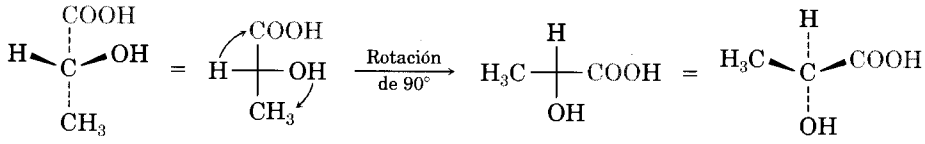
Ya que es posible dibujar en muchas formas una molécula quiral, con frecuencia hay que comparar dos proyecciones para ver si representan o no los mismos enantiómeros. Para probar la identidad, se pueden mover las proyecciones de Fischer por todo el papel, pero se debe tener cuidado de no cambiar por descuido el significado de la proyección. Sólo se permiten dos clases de movimiento:

1. Una proyección de Fischer se puede girar 180° sobre la página, *pero no 90° ni 270°*. Una rotación de 180° mantiene la convención de Fischer porque conserva los mismos grupos sustituyentes que entran y salen del plano. Por ejemplo, en la siguiente proyección de Fischer del ácido (*R*)-láctico, los grupos −H y −OH salen del plano, antes y después de una rotación de 180°:

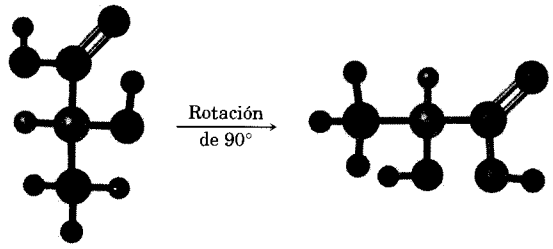


Ácido (*R*)-láctico **Ácido (*R*)-láctico**

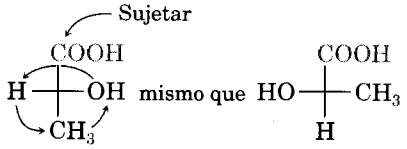
Sin embargo, una rotación de 90° rompe la convención de Fischer, porque intercambia los grupos que van hacia el plano y los que salen de él. En la proyección de Fischer del ácido (*R*)-láctico que sigue, los grupos −H y −OH salen del plano antes de la rotación, pero entran en él después de girar 90°. Como resultado, la proyección girada representa al ácido (*S*)-láctico:



Ácido (*R*)-láctico **Ácido (*S*)-láctico**

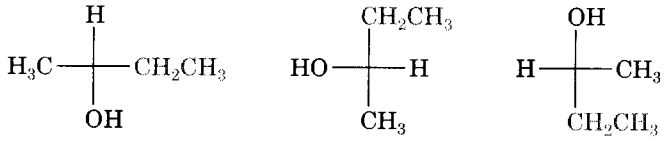


2. Una proyección de Fischer puede tener un grupo detenido mientras los otros tres giran en sentido de las manecillas del reloj y también en el sentido opuesto. Por ejemplo:



Los anteriores son los únicos movimientos válidos. Si una proyección de Fischer se mueve en cualquier otra forma, se invierte su significado.

El conocimiento de las dos reglas permite averiguar si dos proyecciones representan los mismos enantiómeros o diferentes. Por ejemplo, a continuación hay tres proyecciones de Fischer del 2-butanol. ¿Representan el mismo enantiómero o hay alguna distinta?

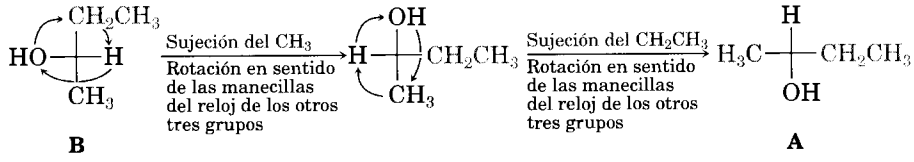


A **B** **C**

La manera más sencilla de ver si dos proyecciones de Fischer representan el mismo enantiómero es efectuar las rotaciones permitidas hasta que se sobrepon-

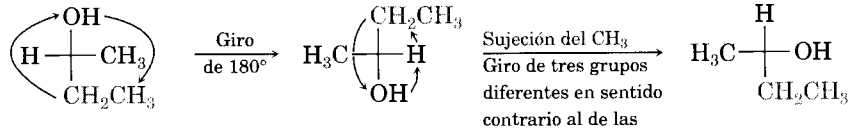
gan *dos* grupos. Si los otros dos grupos también se pueden superponer, las tres proyecciones son iguales; si los otros dos grupos no se sobreponen, las proyecciones de Fischer son distintas.

Vamos a mantener la proyección A y a mover B para que los sustituyentes $-CH_3$ y $-H$ coincidan con los de A:



B **A**

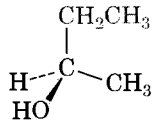
Al efectuar dos movimientos permitidos en B, se ve que es idéntico a A. Ahora tratemos de hacer lo mismo con C:



C ***NO ES* A**

Si realizamos dos movimientos permitidos en C, podemos superponer los sustituyentes $-H$ y $-CH_3$ con los de A, pero encontramos que los sustituyente $-OH$ y $-CH_2CH_3$ *no* se superponen. Por tanto, C es enantiomérico con A y B.

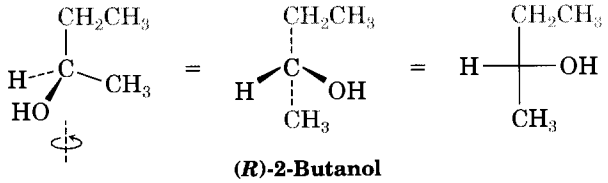
Problema de práctica 9.4 Convierta esta representación tetraédrica del (*R*)-2-butanol en una proyección de Fischer.



(*R*)-2-Butanol

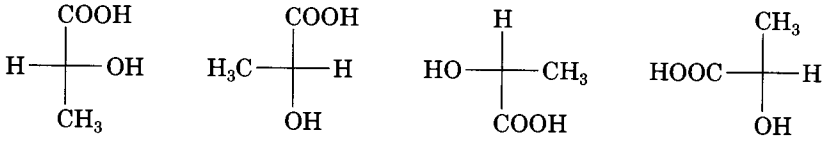
Estrategia Gire la molécula para que dos enlaces horizontales vean hacia usted y dos enlaces verticales se alejen de usted. A continuación, aplaste la molécula en el papel, con el átomo quiral como intersección de dos líneas. Recuerde que no hay una sola respuesta correcta: una molécula dada puede representarse mediante diversas proyecciones de Fischer.

Solución Al aplicar la estrategia anterior al (*R*)-2-butanol se obtiene esta proyección de Fischer:



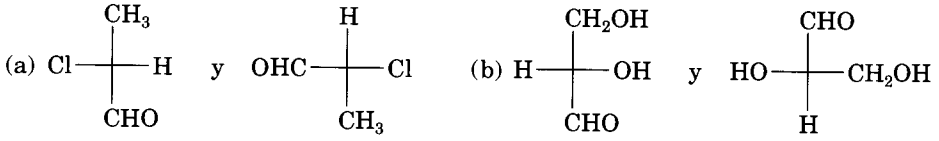
(*R*)-2-Butanol

Problema 9.20 ¿Cuál de estas proyecciones de Fischer representan el mismo enantiómero?

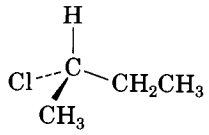


A **B** **C** **D**

Problema 9.21 Los pares de proyecciones de Fischer que siguen, ¿representan lo mismo o son enantiómeros?



Problema 9.22 Convierta la representación tetraédrica del (*S*)-2-clorobutano en una proyección de Fischer:



(*S*)-2-Clorobutano

9.14 Asignación de configuraciones *R,S* a proyecciones de Fischer

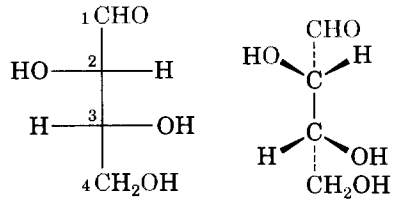
Las designaciones estereoquímicas *R* y *S* se pueden asignar a proyecciones de Fischer siguiendo los tres pasos siguientes:

PASO 1 Jerarquice los cuatro sustituyentes en la forma acostumbrada.

PASO 2 Efectúe uno de los dos movimientos permitidos para colocar el grupo de mínima prioridad (cuarta) en la parte de arriba de la proyección de Fischer. Esto significa que el grupo de mínima prioridad está dirigido hacia atrás, alejándose de usted, que es lo que se requiere para asignar la configuración.

PASO 3 Determine la dirección de rotación 1 → 2 → 3 de los tres grupos restantes y asigne la configuración *R* o *S*. El problema de práctica 9.5 presenta un ejemplo.

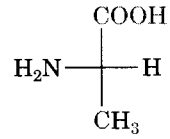
También se pueden usar las proyecciones de Fischer para especificar más de un centro de quiralidad en una molécula, simplemente "apilando" los centros. Por ejemplo, la treosa, un azúcar simple de cuatro carbonos, tiene la configuración 2*S*,3*R*:



Treosa [(2*S*,3*R*)-2,3,4-trihidroxibutanal]

Los modelos moleculares son muy útiles para visualizar estas estructuras.

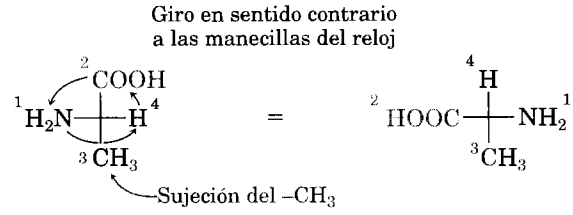
Problema de práctica 9.5 Asigne configuración *R* o *S* a la proyección de Fischer de la alanina:



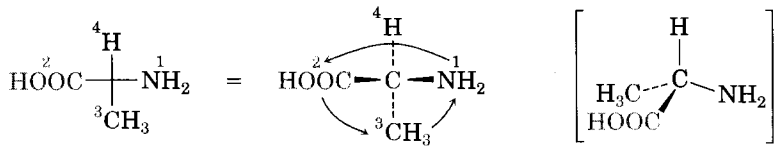
Alanina

Estrategia Siga los pasos que se describieron en el texto: 1) jerarquice los cuatro sustituyentes en el carbono quiral. 2) Manipule la proyección de Fischer para colocar el grupo de mínima prioridad encima, efectuando uno de los movimientos permitidos. 3) Determine la dirección 1 → 2 → 3 de los tres grupos restantes.

Solución Las prioridades de los grupos son: 1) $-NH_2$, 2) $-COOH$, 3) $-CH_3$ y 4) $-H$. Para pasar arriba el grupo de mínima prioridad, $-H$, se puede sujetar el grupo $-CH_3$ mientras se giran los otros tres grupos en sentido contrario al de las manecillas del reloj:

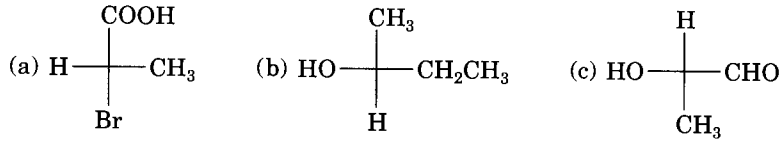


Para ir de la primera a la tercera prioridad pasando por la segunda, se requiere un giro en sentido contrario al de las manecillas del reloj, que corresponde a una estereoquímica *S*.

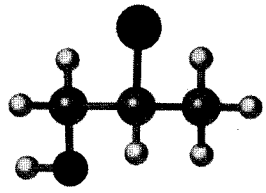


Configuración *S*

Problema 9.23 Asigne configuración *R* o *S* a los centros de quiralidad de estas moléculas:

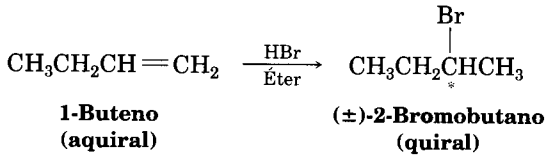


Problema 9.24 Vuelva a trazar esta molécula como proyección de Fischer y asigne la configuración *R* o *S* al centro de quiralidad (negro = O, gris claro = Cl):



9.15 Estereoquímica de las reacciones: adición de HBr a alquenos

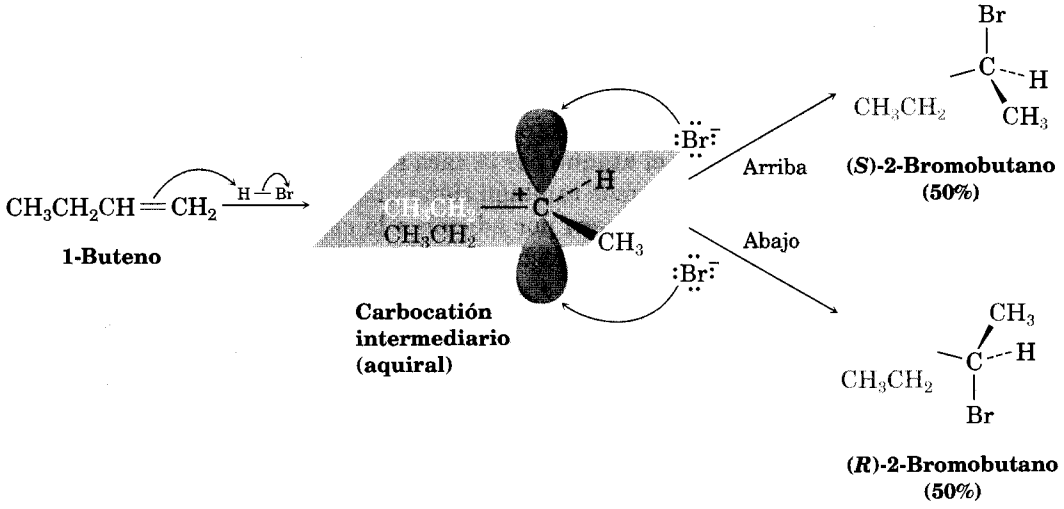
La mayor parte de las reacciones bioquímicas que se efectúan en el organismo, y muchas reacciones orgánicas en el laboratorio forman productos con centros de quiralidad. Por ejemplo, la adición de HBr al 1-buteno forma 2-bromobutano, que es una molécula quiral. ¿Qué pronóstico se puede hacer acerca de la estereoquímica de este producto quiral? Si se forma un solo enantiómero, ¿será *R* o *S*? Si se forma una mezcla de enantiómeros, ¿cuánto se obtiene de cada uno? En realidad, el 2-bromobutano que se produce es una mezcla racémica de enantiómeros *R* y *S*. Veamos por qué.



Para comprender por qué se forma un producto racémico en la reacción del HBr con el 1-buteno, imaginemos cómo se efectúa esta reacción. El 1 buteno se protona primero para producir un carbocatión secundario (2°) intermediario. Dado que el carbono trivalente tiene hibridación sp^2 y es plano, no tiene centros de quiralidad, posee un plano de simetría y es aquiral. En consecuencia, puede reaccionar con el ion Br^- igualmente bien desde arriba o desde abajo. El ataque desde arriba produce (*S*)-2-bromobutano, y el ataque desde abajo, (*R*)-2-bromobutano. Como ambas trayectorias tienen igual probabilidad, resulta un producto racémico (Fig. 9.15).

FIGURA 9.15 ▼

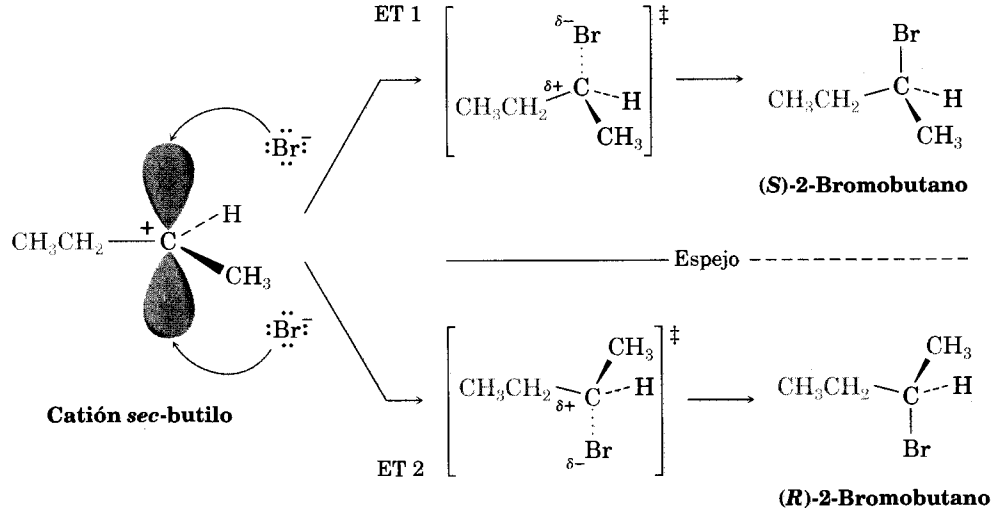
Estereoquímica de la adición de HBr al 1-buteno. El carbocatión aquiral intermediario reacciona con la misma facilidad desde arriba y desde abajo, y forma una mezcla racémica del producto.



Otra forma de imaginar la reacción es en términos de estados de transición. Si el carbocatión intermediario es atacado desde arriba, resulta el producto *S* a través del estado de transición 1 (ET 1) en la figura 9.16. Si el catión es atacado desde abajo, se origina el producto *R* pasando por ET 2. *Los dos estados de transición son imágenes especulares.* Por tanto, poseen energías idénticas, se forman a velocidades idénticas y tienen la misma probabilidad de existir.

FIGURA 9.16 ▼

Ataque del ion Br^- sobre el carbocatión *sec*-butilo. El ataque desde arriba forma el producto *S* y es la imagen especular del ataque desde abajo, que da lugar al producto *R*. Puesto que ambos ataques son igualmente probables, se forma el producto racémico. El enlace C · · · Br con puntos en el estado de transición indica una formación parcial de enlace.



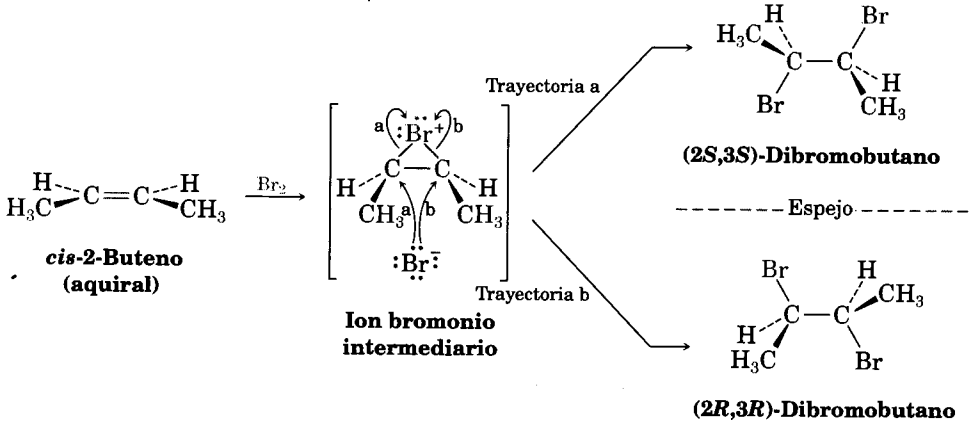
9.16 Estereoquímica de las reacciones: adición de Br_2 a alquenos

La suma de Br_2 al 2-buteno conduce a la formación de 2,3-dibromobutano y la generación de dos centros de quiralidad. ¿Qué estereoquímica podrá pronosticarse para esta reacción? Si se comienza con *cis*-2-buteno plano y aquiral, el Br_2 se puede adicionar al doble enlace con la misma facilidad desde la cara superior o la inferior, para generar dos iones bromonio intermediarios. Para hacerlo más sencillo describiremos sólo el ataque por la cara superior, teniendo en cuenta que cada estructura que examinemos también tiene una imagen especular.

El ion bromonio que se genera por adición a la cara superior del *cis*-2-buteno se puede atacar con un ion Br^- desde el lado derecho o el izquierdo de la cara inferior (Fig. 9.17). El ataque desde la izquierda (trayectoria a) origina al (2*S*,3*S*)-dibromobutano, y el ataque desde la derecha (trayectoria b), al (2*R*,3*R*)-dibromobutano. Como ambos modos de ataque del ion bromonio aquiral tienen la misma probabilidad, resulta una mezcla 50:50 (racémica) de dos productos enantiómeros. Así, lo que se obtiene es (±)-2,3-dibromobutano.

FIGURA 9.17 ▼

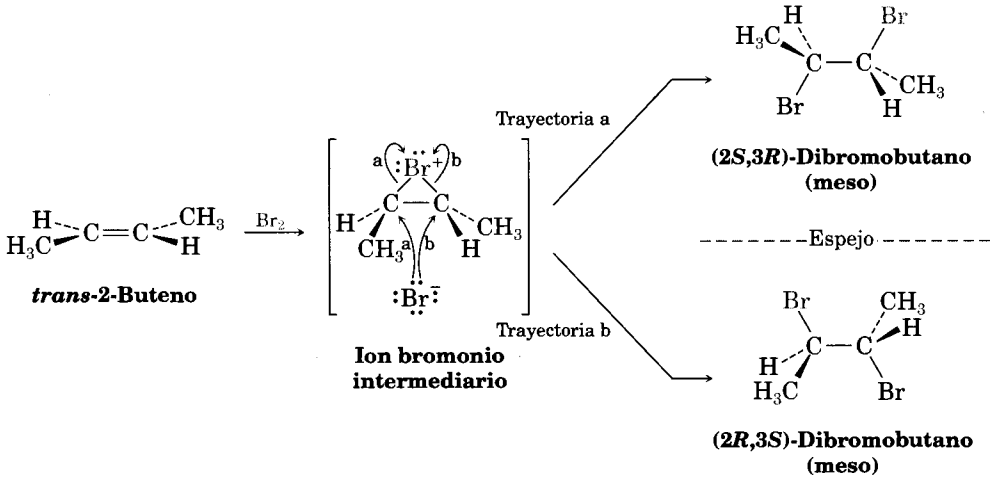
Estereoquímica de la adición de Br_2 a *cis*-2-buteno. Se forma una mezcla racémica de productos 2*S*,3*S* y 2*R*,3*R* porque el ataque de Br^- en ambos carbonos del ion bromonio intermediario tiene la misma probabilidad.



¿Y qué hay de la suma de Br_2 al *trans*-2-buteno? ¿Se genera la misma mezcla racémica? Quizá sea sorprendente al principio, pero la respuesta es no. El *trans*-2-buteno reacciona con Br_2 para formar un ion bromonio; de nuevo, sólo describiremos el ataque por la cara superior para simplificar. Este ataque del ion bromonio por el ion Br^- se efectúa con la misma facilidad desde los lados izquierdo y derecho de la cara inferior y causan la formación de los productos 2*R*,3*S* y 2*S*,3*R* en cantidades iguales (Fig. 9.18). Sin embargo, con un examen detallado

FIGURA 9.18 ▼

Estereoquímica de la adición de Br_2 al *trans*-2-buteno. Se forma un producto meso.



de los dos productos se ve que son *idénticos*. Ambas estructuras representan al *meso*-2,3-dibromobutano.

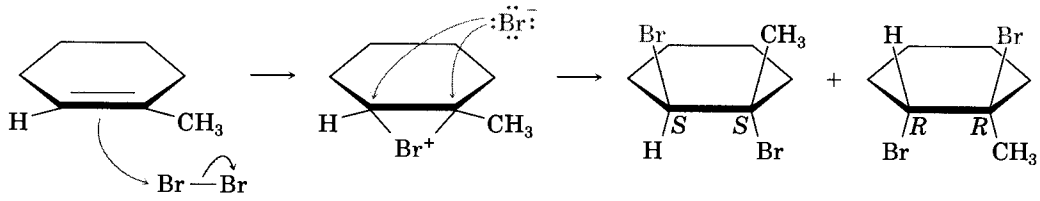
La conclusión principal de las tres reacciones de adición que acabamos de describir en esta sección y las anteriores es que en cada caso se origina un producto ópticamente inactivo. *La reacción entre dos sustancias ópticamente inactivas (aquirales) siempre forma un producto ópticamente inactivo, que puede ser racémico o meso.* Dicho de otra forma, la actividad óptica no puede generarse de la nada; los productos ópticamente activos no se producen a partir de reactivos ópticamente inactivos.

Problema de práctica 9.6 ¿Cuál es la estereoquímica del producto de la adición de Br_2 a 1-metilciclohexeno? Este producto, ¿es ópticamente activo? Explique la razón.

Estrategia Los problemas de esta clase requieren razonamientos cuidadosos, conocer el mecanismo de la reacción y un buen dominio de los principios estereoquímicos. Escriba los pasos del mecanismo de reacción, identifique el o los pasos en los que se determina la estereoquímica y decida qué productos resultarán.

Solución En la adición del Br_2 a un alqueno intervienen dos pasos: 1) la reacción con Br^+ para dar un ion bromonio intermediario y 2) la reacción del ion bromonio con Br^-. El primer paso determina la estereoquímica de un centro, y el segundo, la del otro. Debido a que hay un plano de simetría en el reactivo, el primer paso se puede efectuar con igual facilidad desde cualquiera de las caras del doble enlace para formar una mezcla 50:50 de iones bromonio enantiómeros. Cada ion puede reaccionar a continuación con Br^- desde el lado derecho o del izquierdo y dar dos productos. Pero como los iones bromonio no tienen planos de simetría, los ataques desde la derecha y la izquierda no tienen la misma probabilidad, por lo que en cada uno se formará una mezcla desigual de productos *R,R* y *S,S*. Sin embargo, el

producto *menor* de un ion bromonio será el producto *principal* del otro, por lo que el resultado general será una mezcla 50:50 (racémica) de dibromuros *R,R* y *S,S*.

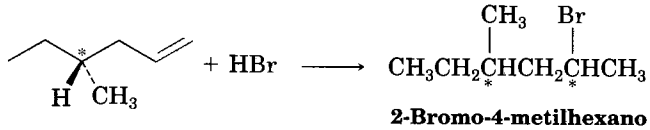


Problema 9.25 La adición de Br_2 a un alqueno asimétrico como el *cis*-2-hexeno conduce a un producto racémico, aun cuando el ataque del ion Br^- al ion bromonio asimétrico intermediario no tiene la misma probabilidad en ambos extremos. Dibuje el intermediario y los productos, y explique el resultado estereoquímico que se observa.

Problema 9.26 Deduzca el resultado estereoquímico de la reacción de Br_2 y *trans*-2-hexeno y explique su deducción.

9.17 Estereoquímica de las reacciones: adición de HBr a alquenos quirales

En las reacciones que describimos en las dos secciones anteriores intervienen adiciones a alquenos aquirales y en todos los casos se forman productos ópticamente inactivos. Empero, ¿qué sucedería si reaccionara *un solo* enantiómero de un reactivo *quiral*? Por ejemplo, ¿qué resultado estereoquímico se obtendría de añadir HBr a un alqueno quiral, como el (*R*)-4-metil-1-hexeno? El producto de la reacción, 2-bromo-4-metilhexano, tiene dos centros de quiralidad y cuatro estereoisómeros posibles.



(*R*)-4-metil-1-hexeno

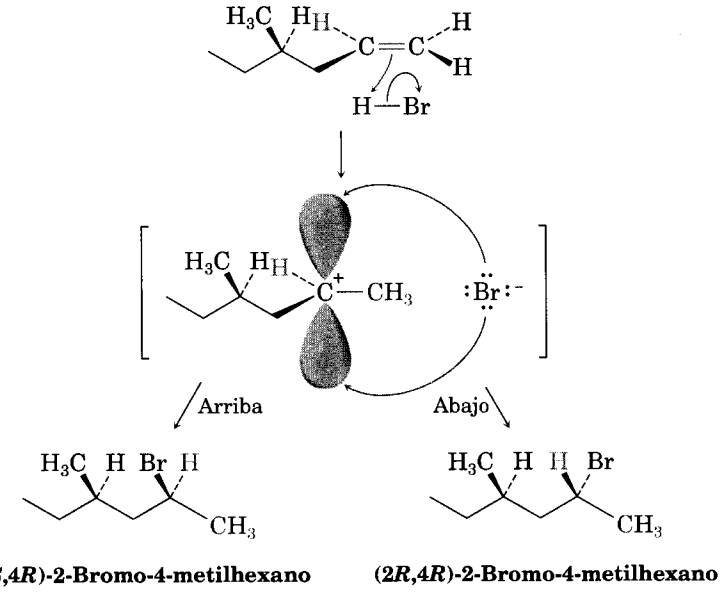
2-Bromo-4-metilhexano

Imaginemos por separado los dos centros de quiralidad. ¿Qué hay de la configuración en C4, el átomo de carbono unido al metilo? Como el C4 tiene la configuración *R* en la materia prima y la reacción no afecta este centro de quiralidad, su configuración no cambia. Por consiguiente, la configuración de C4 en el producto queda *R* (suponiendo que la reacción no modifique las prioridades relativas de los cuatro grupos enlazados).

¿Y qué hay de la configuración en C2, el centro de quiralidad recién formado? Como se ve en la figura 9.19, la estereoquímica en C2 se establece por el ataque del ion Br^- a un carbocatión intermediario en la forma normal. *Pero este carbocatión no tiene una simetría plana; es quiral por el centro de quiralidad en el C4.* Ya que el carbocatión no tiene plano de simetría, no es atacado con la misma facilidad desde sus caras superior e inferior. Es probable que una de las dos caras sea más accesible que la otra por razones estéricas y origina una mezcla de productos *R* y *S* en cierta relación, distinta de 50:50. De este modo se producen dos sustancias diastereómeras (2*R*,4*R*)-2-bromo-4-metilhexano y (2*S*,4*R*)-2-bromo-4-metilhexano en cantidades desiguales, una mezcla ópticamente activa.

FIGURA 9.19 ▼

Estereoquímica de la adición de HBr al alqueno quiral (*R*)-4-metil-1-hexeno. Se forma una mezcla de productos diastereómeros, 2*R*,4*R* y 2*S*,4*R* en cantidades distintas porque el ataque al carbocatión quiral intermediario no tiene la misma probabilidad desde arriba que desde abajo. La mezcla de productos es ópticamente activa.



(2*S*,4*R*)-2-Bromo-4-metilhexano **(2*R*,4*R*)-2-Bromo-4-metilhexano**

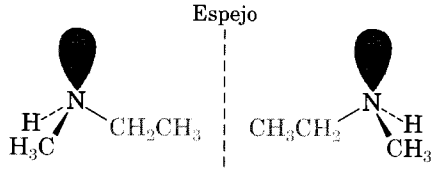
Como regla general, *la reacción de un reactivo quiral con uno aquiral origina cantidades desiguales de productos diastereómeros.* Si el reactivo quiral tiene actividad óptica por usar sólo un enantiómero, los productos también son ópticamente activos.

Problema 9.27 ¿Qué productos resultan de la reacción de HBr con (±)-4-metil-1-hexeno racémico? ¿Qué puede decir acerca de las cantidades relativas de los productos? La mezcla de productos, ¿es ópticamente activa?

Problema 9.28 ¿Qué productos se originan en la reacción de HBr con 4-metilciclopenteno? ¿Qué puede decir acerca de las cantidades relativas de los productos?

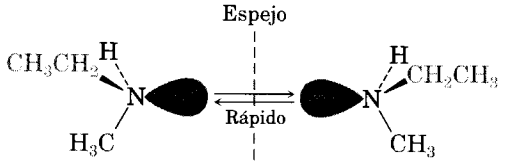
9.18 Quiralidad en átomos distintos al carbono

Ya que la causa más común de quiralidad es la presencia de cuatro sustituyentes distintos enlazados a un átomo tetraédrico, los átomos tetraédricos distintos al carbono también pueden ser centros de quiralidad. Suele hallarse silicio, nitrógeno, fósforo y azufre en las moléculas orgánicas y todos pueden ser centros de quiralidad en condiciones adecuadas. Por ejemplo, sabemos que el nitrógeno trivalente es tetraédrico y que su par de electrones sin compartir funciona como el cuarto "sustituyente" (Sec. 1.11). ¿El nitrógeno trivalente es quiral? Un compuesto como la etilmetilamina, ¿existe en forma de un par de enantiómeros?



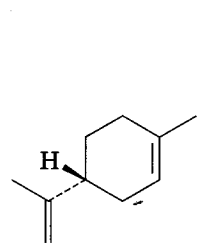
Etilmetilamina

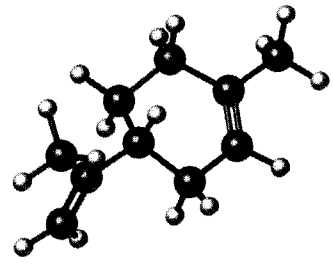
La respuesta es sí y no. Sí en principio, pero no en la práctica. Los compuestos de nitrógeno trivalente sufren una inversión rápida, como de sombrilla, que interconvierte a los enantiómeros. Por tanto, no se pueden aislar los enantiómeros individuales, excepto en casos especiales.



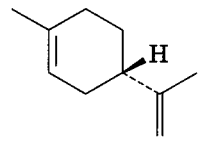
9.19 Quiralidad en la naturaleza

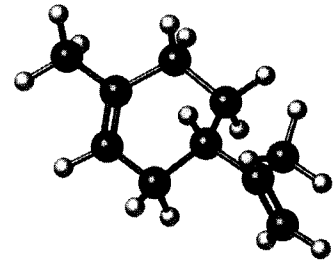
Aunque los distintos enantiómeros de una molécula quiral tienen las mismas propiedades físicas, suelen poseer propiedades biológicas distintas. Por ejemplo, el enantiómero dextrorrotatorio del limoneno tiene olor a naranjas, pero el levorrotatorio huele a limones.





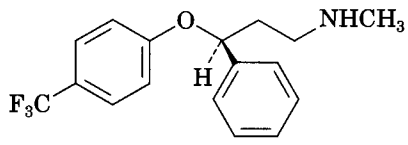
(+)-Limoneno
(en las naranjas)



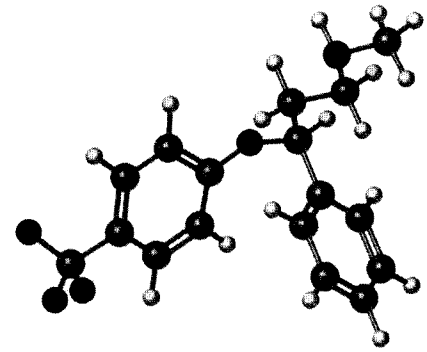


(−)-Limoneno
(en los limones)

Entre algunos ejemplos más espectaculares de cómo un cambio de quiralidad afecta las propiedades biológicas de una molécula se puede citar una buena cantidad de medicinas, como la fluoxetina, que se receta mucho y se vende con el nombre de Prozac. La fluoxetina racémica es un antidepresivo de extraordinaria eficacia, pero no tiene efectos sobre la migraña. Sin embargo, el enantiómero *S* puro la previene muy bien y en la actualidad se evalúa su actividad clínica. Otros ejemplos son las "medicinas quirales" (al final de esta sección).



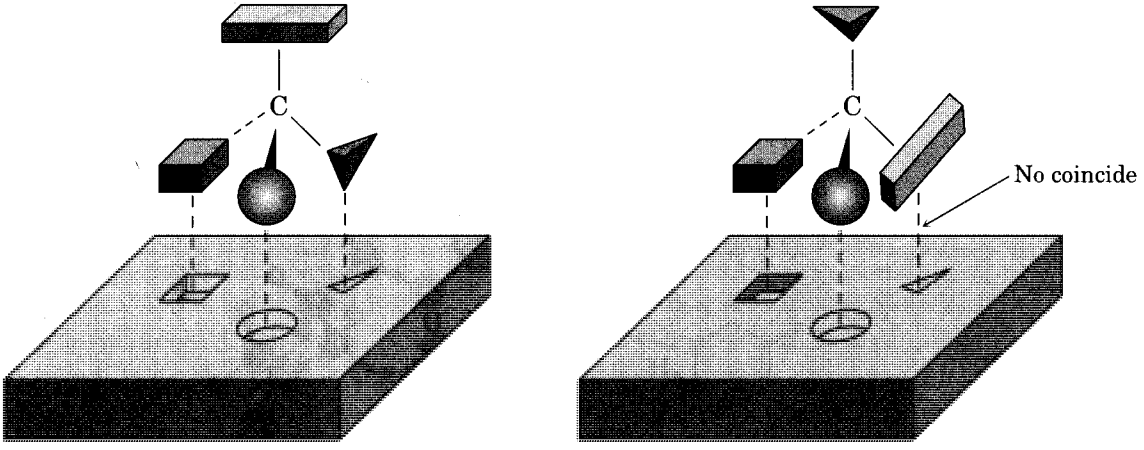
(*S*)-Fluoxetina
(evita la migraña)



¿Por qué estereoisómeros distintos tienen propiedades biológicas diferentes? Para que ejerza su acción biológica, una molécula quiral debe entrar en un receptor quiral en determinado sitio, como una mano en un guante. Pero así como la mano derecha sólo puede entrar en un guante derecho, también determinado estereoisómero sólo puede entrar en un receptor que tenga la forma complementaria adecuada. Cualquier otro estereoisómero no ajustará bien, igual que una mano izquierda en un guante derecho. En la figura 9.20 se esquematiza la interacción entre una molécula quiral y un biorreceptor quiral. Un enantiómero entra perfectamente bien en el receptor, mientras que el otro no.

FIGURA 9.20 ▼

(a) Un enantiómero entra con facilidad en un sitio receptor quiral para ejercer su efecto biológico, pero (b) el otro no puede ajustarse en el mismo receptor.



(a) (b)

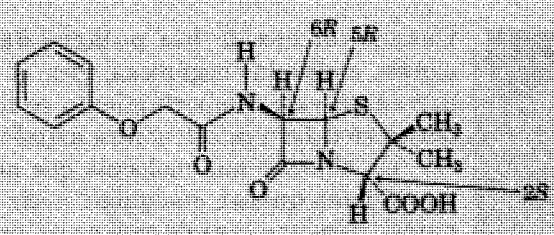
QUÍMICA EN ACCIÓN

Medicinas quirales

Los cientos de agentes farmacológicos, aprobados por la Administración de Alimentos y Medicinas en Estados Unidos, provienen de muchas fuentes. Muchas sustancias se aíslan en forma directa a partir de plantas o bacterias, otras se fabrican por modificación química de compuestos naturales y otras más se forman por completo en el laboratorio, sin tener afines en la naturaleza.

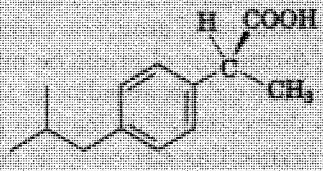
Las medicinas que provienen de fuentes naturales, sea de manera directa o a través de modificaciones químicas, suelen ser quirales y en general sólo se encuentran en forma de un enantiómero y no como mezcla racémica. Por ejemplo, la penicilina V, antibiótico aislado del moho *Penicillium*, tiene la configuración 2*S*,5*R*,6*R*. Su enantiómero, que no existe en la naturaleza, pero que se puede preparar en el laboratorio, carece de actividad biológica.

(continúa) ▶

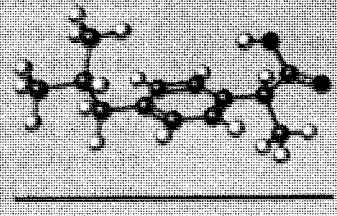


Penicilina V (configuración 2S,5R,6R)

A diferencia de los fármacos obtenidos de fuentes naturales, los que se preparan en el laboratorio pueden ser aquirales, o si son quirales se suelen producir y vender como mezclas racémicas. Por ejemplo, el ibuprofeno contiene un centro de quiralidad y sólo el enantiómero *S* tiene actividad analgésica y antiinflamatoria. El enantiómero *R* es inactivo, aunque en el organismo se convierte despacio en la forma *S*, que es la activa. Sin embargo, la sustancia que se vende con marcas como Advil, Nuprin y Motrin es una mezcla racémica de *R* y *S*.

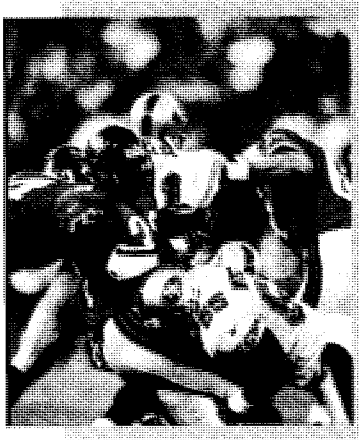


(*S*)-Ibuprofeno (analgésico activo)



Sintetizar y administrar un enantiómero que no sirve para determinada función no sólo es un desperdicio desde el punto de vista químico, sino que se conocen muchos ejemplos de que la presencia del enantiómero "malo" en una mezcla racémica puede afectar la capacidad del organismo para utilizar al enantiómero "correcto", o bien tiene efectos farmacológicos indeseables. Por ejemplo, la presencia del (*R*)-ibuprofeno en la mezcla racémica, desacelera mucho la rapidez con que actúa el enantiómero *S*, desde 12 hasta 38 minutos.

Para evitar este problema, las empresas farmacéuticas están inventando métodos para la llamada *síntesis enantioselectiva*, que les permitan preparar sólo un enantiómero y no una mezcla racémica. Ya se han desarrollado métodos viables para preparar el (*S*)-ibuprofeno, que se vende hoy en Europa. No tardará en llegar el tiempo en que veamos en la TV atletas famosos alabando las ventajas de los fármacos quirales.



El enantiómero *S* del ibuprofeno calma los dolores provocados por lesiones en los atletas con una eficacia mucho mayor que el enantiómero *R*

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

aquiral, 309
centro de quiralidad, 309
compuesto meso, 324
configuración, 315
configuración absoluta, 315
dextrorrotatorio, 313
diastereómeros, 321
enantiómeros, 308
levorrotatorio, 313
luz polarizada en un plano, 312
mezcla racémica, 325
ópticamente activo, 312
plano de simetría, 309
proyección de Fischer, 330
quiral, 309
racemato, 325
resolver, 326
rotación específica, 314

Cuando un haz de **luz polarizada en un plano** atraviesa una solución de ciertas moléculas orgánicas, gira el plano de polarización. Los compuestos que presentan este comportamiento se llaman **ópticamente activos**. La actividad óptica se debe a la estructura asimétrica de las moléculas.

Un objeto o una molécula que no se puede superponer a su imagen especular se llama **quiral**, que quiere decir "con lateralidad". Por ejemplo, un guante es quiral, pero una taza de café no es quiral; es decir, es **aquiral**. Una molécula quiral no tiene un **plano de simetría** que la atraviese de tal manera que una de sus mitades sea imagen especular de la otra. La causa más común de quiralidad en las moléculas orgánicas es la presencia de un átomo de carbono tetraédrico, con hibridación sp^3 con cuatro grupos distintos. Los compuestos que presentan esos **centros de quiralidad** existen como un par de estereoisómeros no superponibles, son imágenes especulares llamados **enantiómeros**. Los enantiómeros son idénticos en todas sus propiedades físicas, excepto la dirección en que hacen girar al plano de polarización de la luz.

La **configuración** estereoquímica de un átomo de carbono se puede representar con **proyecciones de Fischer**, en que se sobreentiende que las líneas (los enlaces) horizontales salen del plano del papel hacia el observador y los enlaces verticales van hacia atrás del plano del papel. Se puede especificar la configuración como *R* (*rectus*, derecha) o *S* (*sinister*, izquierda) aplicando las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog. Para esto, primero se asignan prioridades a los cuatro sustituyentes en el átomo de carbono quiral y a continuación se orienta la molécula en tal forma que el grupo de mínima prioridad apunte directamente hacia atrás, alejándose del observador. Si se traza una flecha curva en dirección de las prioridades decrecientes de los tres grupos restantes ($1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$) y tiene el sentido de las manecillas del reloj, el centro de quiralidad posee configuración *R*. Si la dirección es contraria a la de las manecillas del reloj, la configuración es *S*.

Algunas moléculas tienen más de un centro de quiralidad. Los enantiómeros poseen configuración opuesta en todos los centros de quiralidad, mientras que los **diastereómeros** cuentan con la misma configuración al menos en un centro, pero configuraciones opuestas en los otros. Un compuesto con n centros de quiralidad puede tener un máximo de 2^n estereoisómeros.

Los **compuestos meso** contienen centros de quiralidad pero son aquirales en general, ya que tienen un plano de simetría. Las **mezclas racémicas**, o **racematos** son mezclas de enantiómeros (+) y (−) en proporciones 50:50. Las mezclas racémicas y los diastereómeros individuales poseen propiedades físicas distintas, como solubilidad y puntos de fusión y de ebullición.

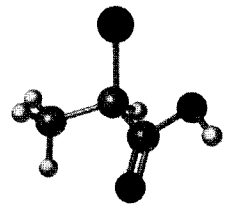
Muchas reacciones dan origen a productos quirales. Si los reactivos son ópticamente inactivos, también lo serán los productos ópticamente inactivos: serán meso o racémicos. Si uno o ambos reactivos son ópticamente activos, el producto también puede serlo.

Visualización de la química

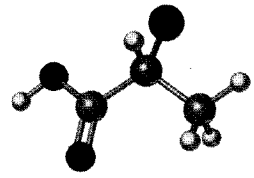
(Los problemas 9.1 a 9.28 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

9.29 ¿Cuáles de estas estructuras son idénticas? (negro = O, gris claro = Cl.)

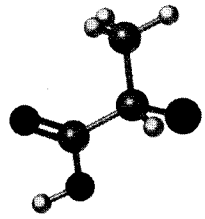
(a)



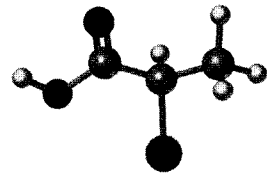
(b)



(c)

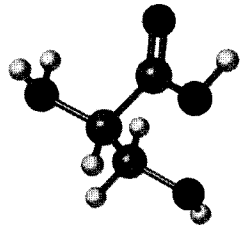


(d)



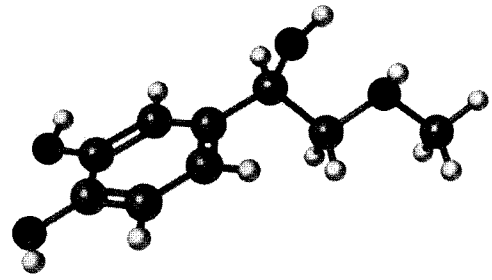
9.30 Asigne la configuración *R* o *S* a las moléculas siguientes (negro = O, gris claro = Cl).

(a)



Serina

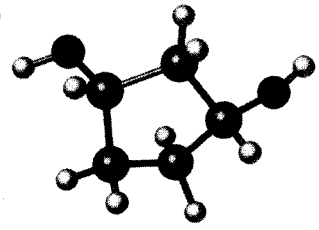
(b)



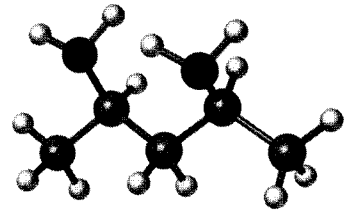
Adrenalina

9.31 ¿Cuáles de estas estructuras representan compuestos meso? (negro = O, gris = N, gris claro = Cl.)

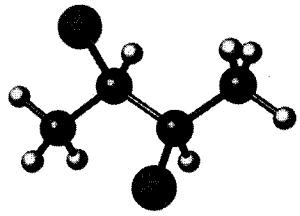
(a)



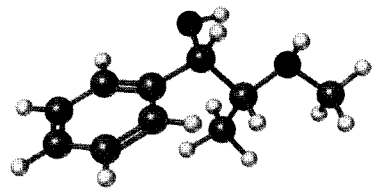
(b)



(c)



9.32 Asigne configuración *R* o *S* a cada centro de quiralidad en la seudoefedrina (también conocida como seudoadrenalina, descongestivo que se despacha sin receta con medicinas contra el resfriado (negro = O, gris = N).



Problemas adicionales

9.33 El ácido cólico es el principal esteroide de la bilis y tiene una rotación de +2.22° cuando se disuelve una muestra de 3.00 g en 5.00 ml de alcohol y la solución se coloca en un tubo de muestra con 1.00 cm de longitud de muestra. Calcule $[\alpha]_D$ del ácido cólico.

9.34 Los polarímetros son tan sensibles que pueden medir rotaciones de 0.001°, hecho importante cuando sólo se dispone de cantidades pequeñas de muestra. Por ejemplo, la ecdisona es una hormona de los insectos que controla la maduración del gusano de seda. Cuando se disolvieron 7.00 mg de ecdisona en 1.00 ml de cloroformo, y la solución se colocó en una celda de 2.00 cm de trayectoria, se observó una rotación de +0.087°. Calcule $[\alpha]_D$ de la ecdisona.

9.35 ¿Cuáles de los compuestos siguientes son quirales? Trace su fórmula e indique los centros de quiralidad.

(a) 2,4-Dimetilheptano
(b) 3-Etil-5,5-dimetilheptano
(c) *cis*-1,4-Diclorociclohexano
(d) 4,5-Dimetil-2,6-octadiíno

9.36 Dibuje la estructura de las moléculas quirales que tengan las descripciones que siguen:

(a) Un cloroalcano, $C_5H_{11}Cl$
(b) Un alcohol, $C_6H_{14}O$
(c) Un alqueno, C_6H_{12}
(d) Un alcano, C_8H_{18}

9.37 Hay ocho alcoholes cuya fórmula es $C_5H_{12}O$. Trace su estructura. ¿Cuáles son quirales?

9.38 Trace las nueve moléculas quirales que tienen la fórmula $C_6H_{13}Br$.

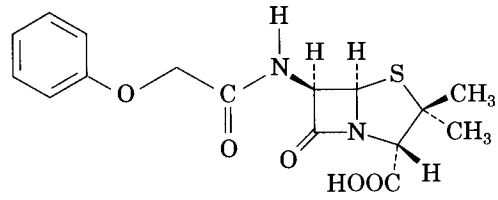
9.39 Trace la estructura de compuestos que se ajusten a estas descripciones:

(a) Un alcohol quiral con cuatro carbonos
(b) Un ácido carboxílico quiral con la fórmula $C_5H_{10}O_2$
(c) Un compuesto con dos centros de quiralidad
(d) Un aldehído quiral con fórmula C_3H_5BrO

9.40 ¿Cuáles de estos objetos son quirales?

(a) Un balón de basquetbol
(b) Un tenedor
(c) Un vaso de vino
(d) Un palo de golf
(e) Una llave inglesa
(f) Un copo de nieve

9.41 La penicilina V, cuya fórmula se muestra en la página siguiente, es un importante antibiótico de amplio espectro que contiene tres centros de quiralidad. Márquelos.



Penicilina V

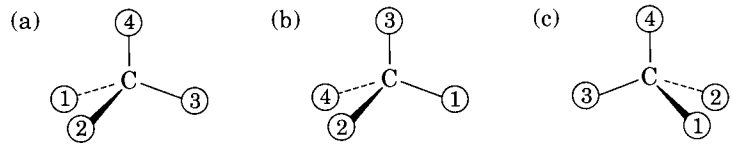
9.42 Trace estructuras que sean ejemplo de lo siguiente:
(a) Un compuesto meso con fórmula C_8H_{18}
(b) Un compuesto meso con fórmula C_9H_{20}
(c) Un compuesto con dos centros de quiralidad, uno *R* y el otro *S*

9.43 ¿Cuál es la relación entre las rotaciones específicas del (2*R*,3*R*)-dicloropentano y el (2*S*,3*S*)-dicloropentano? ¿Y entre el (2*R*,3*S*)-dicloropentano y el (2*R*,3*R*)-dicloropentano?

9.44 ¿Cuál es la configuración estereoquímica del enantiómero del (2*S*,4*R*)-dibromooctano?

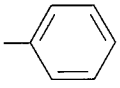
9.45 ¿Cuáles son las configuraciones estereoquímicas de los dos diastereómeros del (2*S*,4*R*)-dibromooctano?

9.46 Oriente cada uno de los esquemas siguientes para que el grupo de mínima prioridad vaya hacia atrás y a continuación asígnele la configuración *R* o *S*.



9.47 Asigne prioridades de Cahn-Ingold-Prelog a los conjuntos de sustituyentes que siguen:

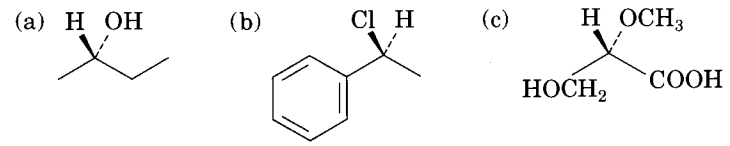
(a) $-CH{=}CH_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_3$

(b) $-C{\equiv}CH$, $-CH{=}CH_2$, $-C(CH_3)_3$, 

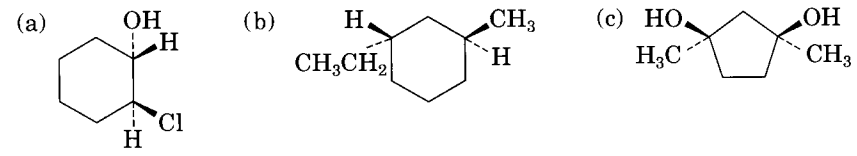
(c) $-CO_2CH_3$, $-COCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_3$

(d) $-C{\equiv}N$, $-CH_2Br$, $-CH_2CH_2Br$, $-Br$

9.48 Asigne configuraciones *R* o *S* a los centros de quiralidad en las moléculas siguientes:



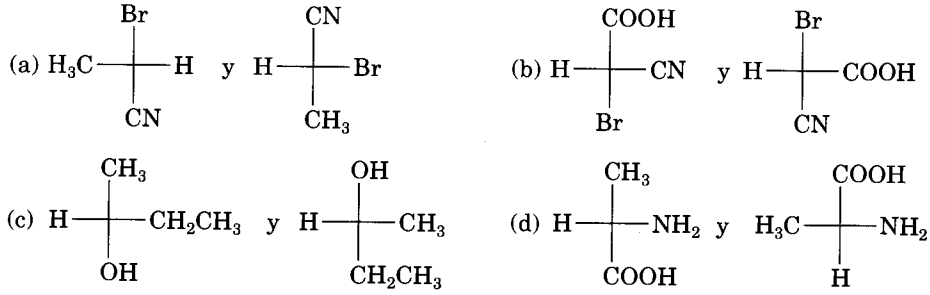
9.49 Asigne configuración *R* o *S* a cada centro de quiralidad en estas moléculas:



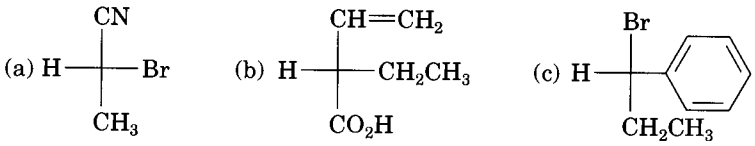
9.50 Dibuje representaciones tetraédricas de estas moléculas:
(a) (*S*)-2-Butanol, $CH_3CH_2CH(OH)CH_3$ (b) (*R*)-3-Cloro-1-penteno

9.51 Trace representaciones tetraédricas de los dos enantiómeros del aminoácido cisteína, $HSCH_2CH(NH_2)COOH$ e identifique cada una como *R* o *S*.

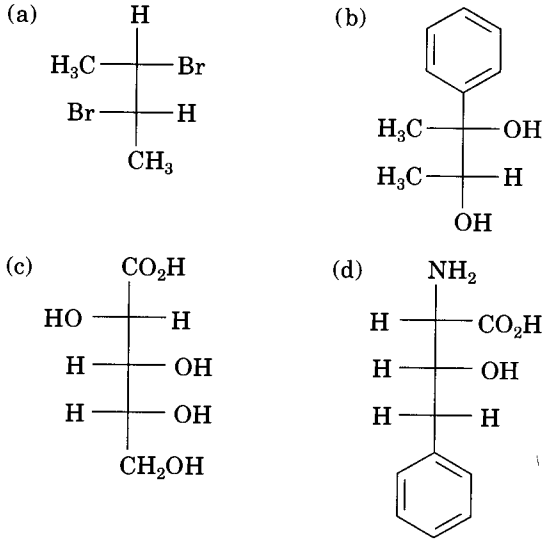
9.52 ¿Cuáles de los pares de proyecciones de Fischer que siguen representan los mismos enantiómeros y cuáles representan distintos enantiómeros?



9.53 Asigne las configuraciones *R* o *S* a estas proyecciones de Fischer:

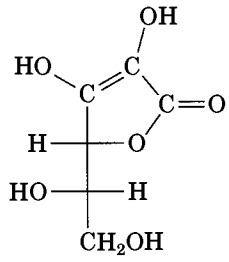


9.54 Asigne la configuración *R* o *S* a cada centro de quiralidad en las moléculas siguientes:



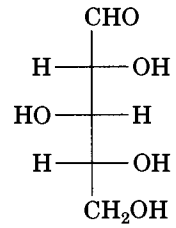
9.55 Dibuje proyecciones de Fischer que se apeguen a las descripciones:
(a) El enantiómero *S* del 2-bromobutano
(b) El enantiómero *R* de la alanina, $CH_3CH(NH_2)COOH$
(c) El enantiómero *R* del ácido 2-hidroxipropanoico
(d) El enantiómero *S* del 3-metilhexano

9.56 Asigne configuraciones *R* o *S* a los centros de quiralidad del ácido ascórbico (vitamina C):



Ácido ascórbico

9.57 La xilosa es un azúcar abundante que se encuentra en muchas maderas, como la de liquidámbar y el cerezo. Como tiende mucho menos a causar caries dentales que la sacarosa, se ha usado en los caramelos y las gomas de mascar. Asigne configuraciones *R* o *S* a los centros de quiralidad de la xilosa.

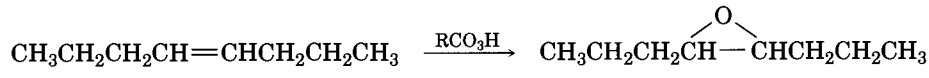


(+)-Xilosa, $[\alpha]_D = +92°$

9.58 Por hidroxilación del *cis*-2-buteno con OsO_4 se obtiene butano-2,3-diol. ¿Qué estereoquímica espera que tenga el producto? (Repase, si es necesario, la Sec. 7.8.)

9.59 Por hidroxilación del *trans*-2-buteno con OsO_4 también se forma el butano-2,3-diol. ¿Qué estereoquímica espera que tenga el producto?

9.60 Los alquenos reaccionan con los ácidos peroxicarboxílicos, RCO_3H, para formar éteres con anillo de tres elementos llamados *epóxidos*. Por ejemplo, el 4-octeno reacciona con un peroxiácido y forma el 4,5-epoxioctano:

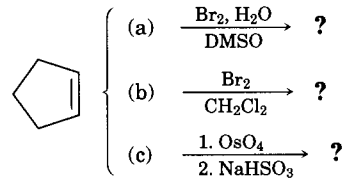


4-Octeno **4,5-Epoxioctano**

Suponga que esta reacción de epoxidación se efectúa con estereoquímica sin y trace la estructura que se obtiene al epoxidar el *cis*-4-octeno. ¿El producto es quiral? ¿Cuántos centros de quiralidad tiene? ¿Cómo lo describiría estereoquímicamente?

9.61 Conteste el problema 9.60 suponiendo que se usa *trans*-4-octeno en la reacción de epoxidación.

9.62 Escriba los productos de las reacciones siguientes e indique la estereoquímica que se obtiene en cada caso:



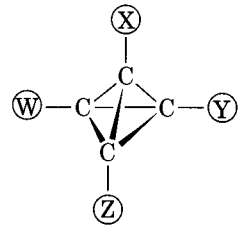
9.63 Dibuje todas las estructuras posibles de estereoisómeros del ácido ciclobutano-1,2-dicarboxílico e indique las interrelaciones. ¿Cuáles son ópticamente activos? Haga lo mismo con el ácido ciclobutano-1,3-dicarboxílico.

9.64 El compuesto A tiene fórmula C_7H_{12}, y es ópticamente activo. Por reducción sobre un catalizador de paladio se absorben dos equivalentes de hidrógeno y se produce el compuesto B, C_7H_{16}. Al ozonizar A se obtienen dos fragmentos. Uno se identificó como ácido acético, y el otro, que es el compuesto C, es un ácido carboxílico ópticamente activo, $C_5H_{10}O_2$. Escriba las reacciones y trace las estructuras de A, B y C.

9.65 El compuesto A tiene fórmula $C_{11}H_{16}O$ y se encontró que es un alcohol ópticamente activo. A pesar de su insaturación aparente, no se absorbió hidrógeno por reducción sobre un catalizador de paladio. Al tratar A con ácido sulfúrico diluido hubo una deshidratación y se produjo B, un alqueno ópticamente inactivo con fórmula $C_{11}H_{14}$, como producto principal. Al ozonizar el alqueno B se generaron dos productos. Uno se identificó como propanal, CH_3CH_2CHO. El otro fue el compuesto C, que se demostró era una cetona, C_8H_8O. ¿Cuántos grados de insaturación tiene A? Escriba las reacciones e identifique A, B y C.

9.66 Trace la estructura de la (*R*)-2-metilciclohexanona.

9.67 Los tetraedranos son unos compuestos interesantes, cuya primera muestra se sintetizó en 1979. Elabore un modelo de un tetraedrano sustituido con cuatro grupos distintos. ¿Es quiral? Explique por qué.

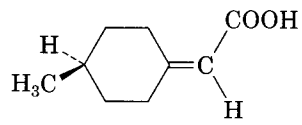


9.68 Los *alenos* son compuestos con dobles enlaces carbono–carbono adyacentes. Muchos son quirales, aunque no tienen centros de quiralidad. Por ejemplo, la micomicina, antibiótico natural aislado de la bacteria *Nocardia acidophilus* es quiral, y su $[\alpha]_D = -130°$. Explique por qué es quiral la micomicina. Es útil construir un modelo molecular.

$$HC{\equiv}C{-}C{\equiv}C{-}CH{=}C{=}CH{-}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_2COOH$$

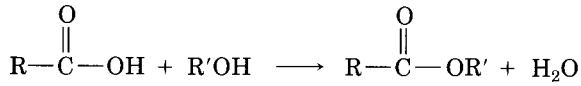
Micomicina (un aleno)

9.69 Mucho antes de conocer los alenos (problema 9.68) se había efectuado la separación (resolución) del ácido 4-metil-ciclohexiliden acético en dos enantiómeros. ¿Por qué es quiral? ¿Qué semejanza geométrica tiene con los alenos?



Ácido metilciclohexilidenacético

9.70 Los ácidos carboxílicos reaccionan con alcoholes y forman ésteres:



Ácido carboxílico **Alcohol** **Éster**

Suponga que el ácido láctico racémico reacciona con metanol, CH_3OH, para formar el éster lactato de metilo. ¿Qué estereoquímica espera que tengan los productos? ¿Cuál es la relación entre los dos productos?

9.71 Suponga que el ácido (*S*)-láctico reacciona con (*R*)-2-butanol y da un éster (problema 9.70). ¿Qué estereoquímica espera que tengan el o los productos? Trace las estructuras de reactivos y producto(s).

9.72 Suponga que el ácido láctico racémico reacciona con (*S*)-2-butanol y origina un éster (problema 9.71). ¿Qué estereoquímica tiene(n) el o los productos? ¿Cuál es la relación entre los productos? Suponga que los ésteres se pueden reconvertir en ácidos carboxílicos, ¿cómo usaría esa reconversión para separar (resolver) el ácido (±)-láctico?

9.73 El (*S*)-1-Cloro-2-metilbutano reacciona con Cl_2 inducido por la luz, con un mecanismo de radicales, para formar una mezcla de productos. Entre ellos el 1,4-dicloro-2-metilbutano y el 1,2-dicloro-2-metilbutano.
(a) Escriba la reacción, indicando la estereoquímica correcta del reactivo.
(b) Uno de los dos productos es ópticamente activo, pero el otro no tiene actividad óptica. ¿Cuál es cuál?
(c) ¿Qué puede deducir de la estereoquímica de las reacciones de cloración por radicales?

9.74 Trace la estructura de un compuesto meso que tenga cinco carbonos y tres centros de quiralidad.

9.75 ¿Cuántos estereoisómeros hay del 2,4-dibromo-3-cloropentano? Dibuje sus estructuras e indique cuáles son ópticamente activos.

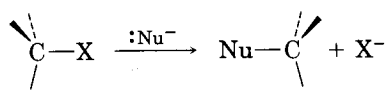
9.76 Trace las estructuras del *cis*- y *trans*-1,4-dimetilciclohexano en sus conformaciones de silla más estables.
(a) ¿Cuántos estereoisómeros hay del *cis*-1,4-dimetilciclohexano y cuántos del *trans*-1,4-dimetilciclohexano?
(b) ¿Algunas de las estructuras son quirales?
(c) ¿Cuáles son las relaciones estereoquímicas entre los diversos estereoisómeros del 1,4-dimetilciclohexano?

9.77 Trace las estructuras del *cis*- y *trans*-1,3-dimetilciclohexano en sus conformaciones de silla más estables.
(a) ¿Cuántos estereoisómeros tiene el *cis*-1,3-dimetilciclohexano y cuántos el *trans*-1,3-dimetilciclohexano?
(b) ¿Algunas de las estructuras son quirales?
(c) ¿Cuáles son las relaciones estereoquímicas entre los diversos estereoisómeros del 1,3-dimetilciclohexano?

9.78 ¿Cómo explica que se haya visto que el *cis*-1,2-dimetilciclohexano es ópticamente inactivo aunque tenga dos centros de quiralidad?

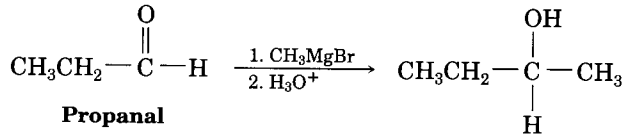
Perspectiva

9.79 Un halogenuro de alquilo reacciona con un nucleófilo y forma un producto de sustitución, con un mecanismo donde interviene la *inversión* de la estereoquímica en el carbono:



Escriba la reacción de (*S*)-2-bromobutano con el ion HS^- para obtener butano-2-tiol, $CH_3CH_2CH(SH)CH_3$. ¿Cuál es la estereoquímica del producto? (Véase la Sec. 11.2.)

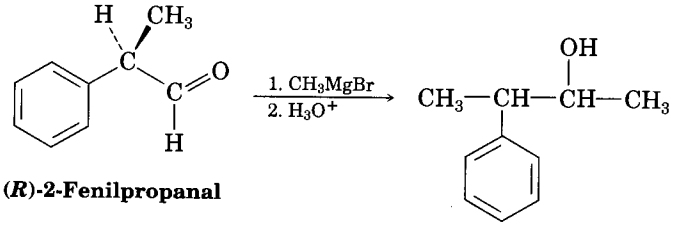
9.80 Los *reactivos de Grignard*, RMgX, reaccionan con los aldehídos y producen alcoholes. Por ejemplo, la reacción del bromuro de metilmagnesio con propanal da 2-butanol:



Propanal **2-Butanol**

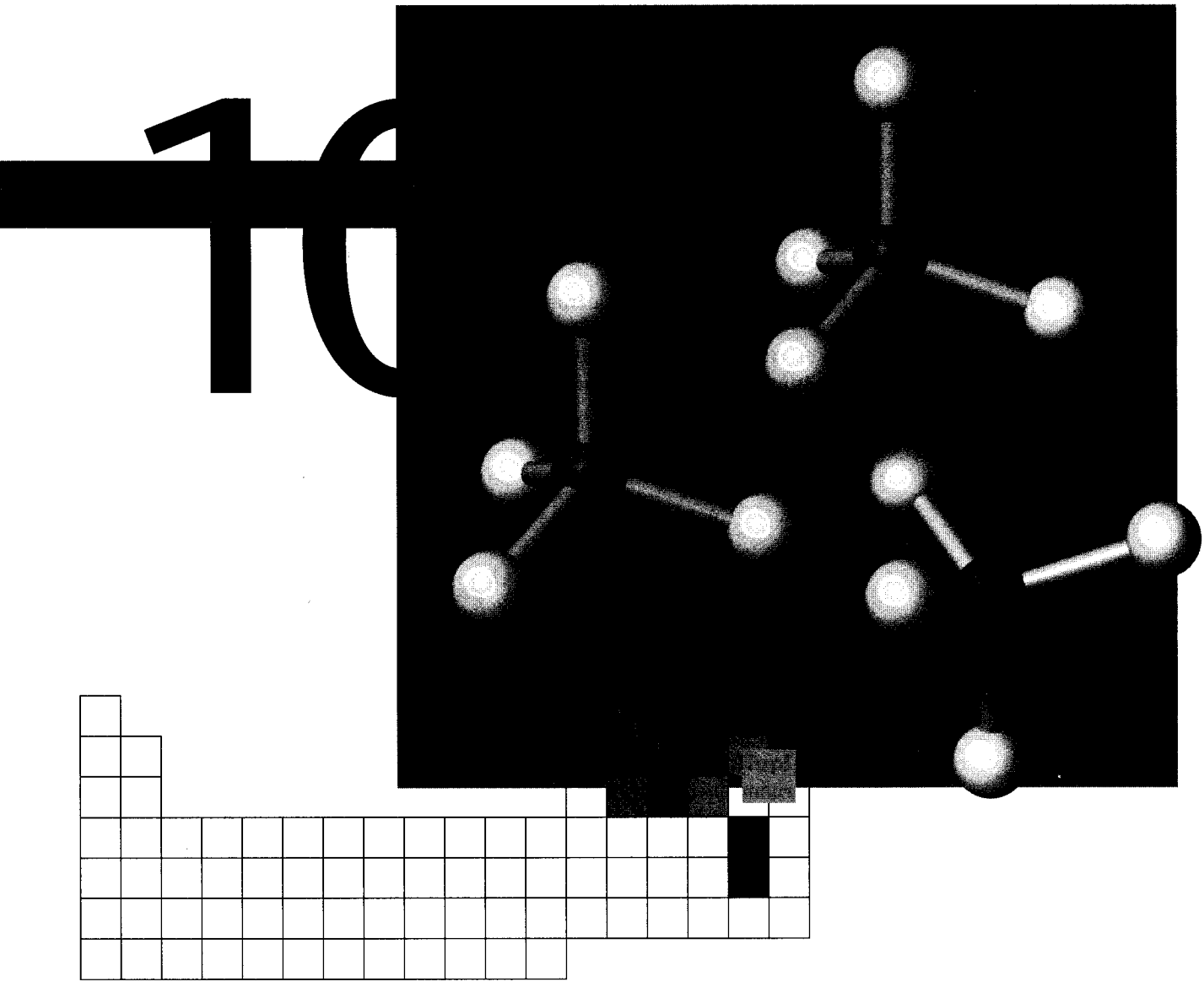
(a) ¿El producto es quiral? ¿Es ópticamente activo?
(b) ¿Cuántos estereoisómeros se forman del butanol, cuáles son sus relaciones estereoquímicas y cuáles son sus cantidades relativas? (Véase la Sec. 17.6.)

9.81 Imagine que se efectúa otra reacción de Grignard, parecida a la del problema 9.80, entre el bromuro de metilmagnesio y (*R*)-2-fenilpropanal, para formar 3-fenil-2-butanol:



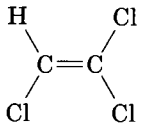
(*R*)-2-Fenilpropanal **3-Fenil-2-butanol**

(a) ¿El producto es quiral? ¿Es ópticamente activo?
(b) ¿Cuántos estereoisómeros se forman del 3-fenil-2-butanol, cuáles son sus relaciones estereoquímicas y cuáles son sus cantidades relativas? (Véase la Sec. 17.6.)

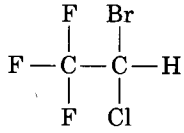


Halogenuros de alquilo

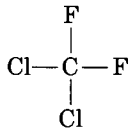
Los compuestos orgánicos sustituidos con halógeno están muy difundidos en la naturaleza y tienen una gran cantidad de aplicaciones en los procesos industriales modernos. En las algas y otros organismos marinos se han encontrado varios miles de halogenuros orgánicos u *organohalogenuros*. Por ejemplo, el clorometano se libera en grandes cantidades en el *kelp* oceánico, así como en los incendios forestales y en los volcanes. Entre sus muchas aplicaciones, los halogenuros orgánicos se usan como solventes industriales, anestésicos inhalados en medicina, en refrigerantes y en plaguicidas. La industria electrónica moderna, por ejemplo, usa solventes halogenados, como el tricloroetileno, para limpiar *chips* de semiconductores y otros componentes.



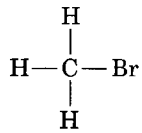
Tricloroetileno (solvente)



Halotano (anestésico inhalado)

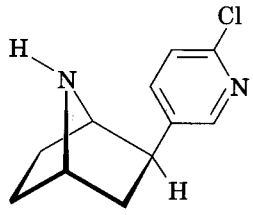


Diclorodifluorometano (refrigerante)

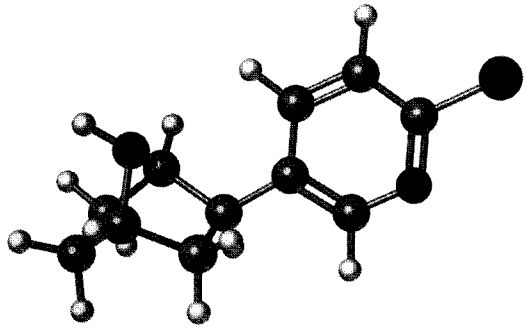


Bromometano (fumigante)

Hay además otros compuestos halosustituidos que se usan como materias primas importantes en los nuevos productos medicinales. Por ejemplo, la *epibatidina* se ha aislado en la piel de ranas del Ecuador y ha demostrado ser más de 200 veces más potente que la morfina para bloquear el dolor en los animales.



Epibatidina (de la rana *Epipedobates tricolor*, del Ecuador)



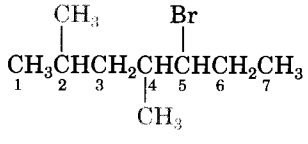
En este capítulo y en el siguiente describiremos la química de los **halogenuros de alquilo,** compuestos que tienen un átomo de halógeno enlazado a un átomo de carbono saturado y con hibridación sp^3. Comenzaremos echando un vistazo a cómo dar nombre y preparar halogenuros de alquilo, y describiremos algunas de sus reacciones. En el próximo capítulo estudiaremos con detalle las reacciones de sustitución y eliminación de los halogenuros de alquilo, dos de los tipos de reacción más importantes y estudiados en química orgánica.

10.1 Nomenclatura de los halogenuros de alquilo

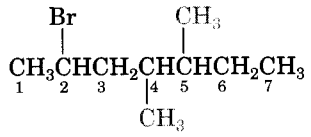
Los nombres de los halogenuros de alquilo se forman igual que para los alcanos (Sec. 3.4), considerando al halógeno como sustituyente en la cadena principal del alcano. Hay tres reglas de nomenclatura:

REGLA 1 Se determina la cadena de carbonos más larga y se da el nombre del precursor. Si hay un doble o triple enlace, la cadena principal los debe contener.

REGLA 2 Los átomos de carbono de la cadena principal se numeran a partir del extremo más cercano al primer sustituyente, sea un alquilo o un halógeno. Se asigna un número a cada sustituyente, de acuerdo con su posición en la cadena. Por ejemplo:

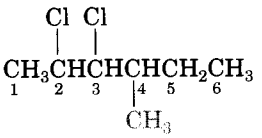


5-Bromo-2,4-dimetilheptano



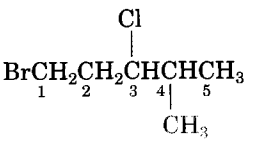
2-Bromo-4,5-dimetilheptano

(a) Si hay presente más de un halógeno del mismo tipo, se numera cada uno y se usa el prefijo *di-, tri- tetra-*, etc., que le corresponda. Por ejemplo:



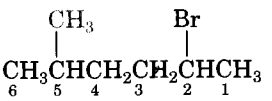
2,3-Dicloro-4-metilhexano

(b) Si hay distintos halógenos, se numeran todos y se citan en orden alfabético al escribir el nombre. Por ejemplo:



1-Bromo-3-cloro-4-metilpentano

REGLA 3 Si la cadena principal se puede numerar en forma correcta a partir de cualquiera de los extremos aplicando la regla 2, se comienza en el extremo más cercano al sustituyente (sea alquilo o halógeno) que tenga precedencia alfabética. Por ejemplo:

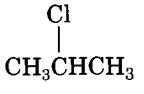


2-Bromo-5-metilhexano
(*NO* 5-bromo-2-metilhexano)

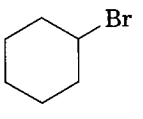
Además de sus nombres sistemáticos, muchos halogenuros de alquilo simples también se citan identificando primero al halógeno y después al grupo alquilo. Por ejemplo, el CH_3I se puede llamar yoduro de metilo. Estos nombres están bien acoplados a las publicaciones químicas y al uso cotidiano, pero en este libro no los usaremos.



Iodometano
(o yoduro de metilo)



2-Cloropropano
(o cloruro de isopropilo)



Bromociclohexano
(o bromuro de ciclohexilo)

Problema 10.1 Escriba los nombres IUPAC de los siguientes halogenuros de alquilo:

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2I$

(b) $CH_3CHCH_2CH_2Cl$ (con CH_3 sobre el segundo carbono)

(c) $BrCH_2CH_2CH_2CCH_2Br$ (con CH_3 sobre el carbono central)

(d) $CH_3CCH_2CH_2Cl$ (con CH_3 y Cl sobre el segundo carbono)

(e) $CH_3CHCHCH_2CH_3$ (con I sobre el segundo carbono y CH_2CH_2Cl sobre el tercero)

(f) $CH_3CHCH_2CH_2CHCH_3$ (con Br sobre el segundo carbono y Cl sobre el quinto)

Problema 10.2 Trace las estructuras correspondientes a estos nombres IUPAC:

(a) 2-Cloro-3,3-dimetilhexano (b) 3,3-Dicloro-2-metilhexano
(c) 3-Bromo-3-etilpentano (d) 1,1-Dibromo-4-isopropilciclohexano
(e) 4-*sec*-Butil-2-clorononano (f) 1,1-Dibromo-4-*ter*-butilciclohexano

10.2 Estructura de los halogenuros de alquilo

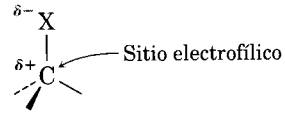
El enlace carbono–halógeno en un halogenuro de alquilo es el resultado de un traslape de un orbital híbrido sp^3 del carbono con un orbital del halógeno. Por tanto, los átomos de carbono del halogenuro de alquilo tienen una geometría aproximadamente tetraédrica, con ángulos de enlace H–C–X cercanos a 109°. Los halógenos aumentan de tamaño al bajar por la tabla periódica, así que las longitudes de enlace de los halometanos aumentan en forma respectiva (tabla 10.1). La tabla 10.1 también muestra que las resistencias del enlace C–X disminuyen al bajar por la tabla periódica. (Como hemos hecho en forma consistente hasta ahora, continuaremos usando la letra X para representar cualquiera de los halógenos F, Cl, Br o I.)

TABLA 10.1 Comparación de los halometanos

Halometano	Longitud de enlace (pm)	Resistencia del enlace (kJ/mol)	Resistencia del enlace (kcal/mol)	Momento dipolar (*D*)
CH_3F	139	452	108	1.85
CH_3Cl	178	351	84	1.87
CH_3Br	193	293	70	1.81
CH_3I	214	234	56	1.62

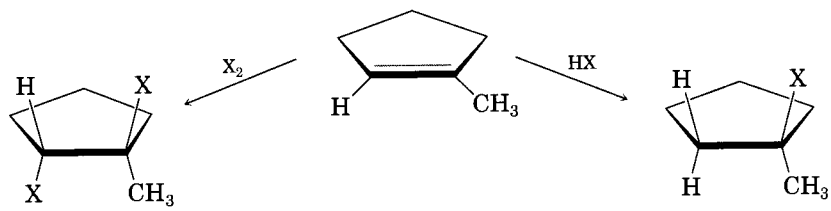
En una descripción anterior de la polaridad de enlace en grupos funcionales (Sec. 5.4) hicimos notar que los halógenos son más electronegativos que el carbo-

no. En consecuencia, el enlace C–X es polar, el átomo de carbono tiene una carga un tanto positiva ($\delta+$) y el de halógeno una carga ligeramente negativa ($\delta-$). Esta polaridad da como resultado un momento dipolar apreciable, en todos los halometanos (tabla 10.1) y significa que el átomo de carbono C–X en el halogenuro de alquilo se debe comportar como electrófilo en las reacciones polares. En el próximo capítulo veremos que gran parte de la química de los halogenuros de alquilo está determinada por su comportamiento electrofílico.



10.3 Preparación de los halogenuros de alquilo

Ya hemos visto varios métodos para preparar halogenuros de alquilo, entre ellos las reacciones HX y de X_2 con los alquenos, en adiciones electrofílicas (Seccs. 6.8 y 7.2). Los halogenuros de hidrógeno HCl, HBr y HI reaccionan con los alquenos con un mecanismo polar, para dar el producto de adición de Markovnikov. El bromo y el cloro producen compuestos de adición dihalogenados trans-1,2.



X = Cl o Br

X = Cl, Br o I

Otro método de síntesis de halogenuros de alquilo es la reacción de un alcano con Cl_2 o Br_2 a través de una ruta de reacción de radicales en cadena (Sec. 5.3). Aunque son inertes a la mayor parte de los reactivos, los alcanos reaccionan con facilidad con el Cl_2 o el Br_2 en presencia de la luz y dan haloalcanos, productos de sustitución. La reacción se lleva a cabo con el mecanismo de radicales que se ve en la figura 10.1 en el caso de la cloración.

A partir de la sección 5.3, recuerde que las reacciones de sustitución con radicales requieren tres etapas: *iniciación*, *propagación* y *terminación*. Una vez comenzado el proceso con un paso de iniciación, como se producen radicales, la reacción continúa en un ciclo autosostenido. Este ciclo requiere dos pasos de propagación en los que un radical, que es el halógeno, y el alcano forman el halogenuro de alquilo, que es el producto, y más radicales que participan en la reacción. A veces, la reacción se termina por combinación de dos radicales.

No obstante su interés desde un punto de vista mecánico, la halogenación de alcanos es un método malo de síntesis de diferentes haloalcanos. Veamos por qué.

FIGURA 10.1 ▼

Mecanismo de la cloración del metano por radicales. Se requieren tres clases de etapas: iniciación, propagación y terminación. Los pasos de propagación son un ciclo repetitivo, con el Cl· como reactivo en el paso 1 y como producto en el paso 2, y con el $\cdot CH_3$ como producto en el paso 1 y como reactivo en el paso 2. (El símbolo *hν* que se ve en el paso de iniciación es la forma normal de indicar irradiación con luz.)

Paso de iniciación

$$Cl{-}Cl \xrightarrow{h\nu} 2\ Cl\cdot$$

Pasos de propagación (ciclo repetitivo)

$$\left.\begin{array}{l} H_3C{-}H \\ + \\ Cl\cdot \end{array}\right\} \xrightarrow{\text{Paso 1}} \left\{\begin{array}{l} H{-}Cl \\ + \\ H_3C\cdot \end{array}\right.$$

$$\left.\begin{array}{l} H_3C\cdot \\ + \\ H_3C{-}Cl \end{array}\right\} \xleftarrow{\text{Paso 2}} \left\{\begin{array}{l} H_3C\cdot \\ + \\ Cl{-}Cl \end{array}\right.$$

Pasos de terminación

$$\left\{\begin{array}{l} H_3C\cdot + \cdot CH_3 \longrightarrow H_3C{-}CH_3 \\ Cl\cdot + \cdot CH_3 \longrightarrow Cl{-}CH_3 \\ Cl\cdot + \cdot Cl \longrightarrow Cl{-}Cl \end{array}\right.$$

Reacción general

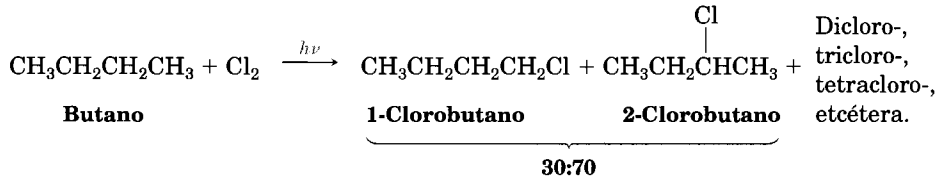
$$CH_4 + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + HCl$$

10.4 Halogenación de alcanos con radicales

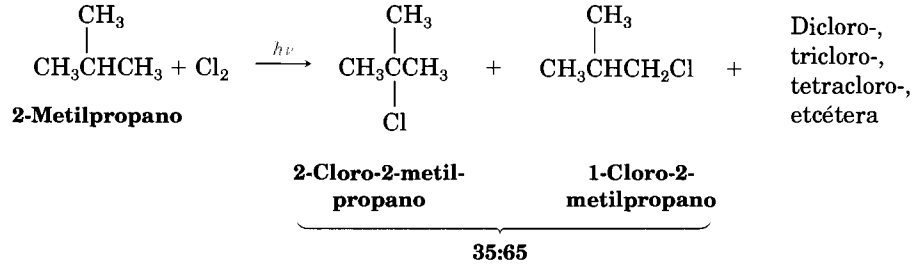
La halogenación de un alcano no es un método adecuado para sintetizar el halogenuro de alquilo porque siempre se produce una mezcla de compuestos. Por ejemplo, la cloración del metano no se detiene bien en la etapa monoclorada, sino que continúa y forma una mezcla de los productos diclorados, triclorados y tetraclorados:

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} CH_3Cl + HCl$$
$$\xrightarrow{Cl_2} CH_2Cl_2 + HCl$$
$$\xrightarrow{Cl_2} CHCl_3 + HCl$$
$$\xrightarrow{Cl_2} CCl_4 + HCl$$

La situación es peor en la cloración de alcanos que tienen más de un tipo de hidrógeno. Por ejemplo, la cloración del butano forma dos productos monoclorados, además del diclorobutano, triclorobutano, etc. Del producto monoclorado, 30% es 1-clorobutano y 70% es 2-clorobutano:

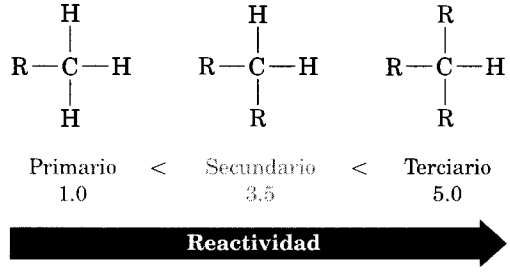


Otro ejemplo: al clorar el 2-metilpropano se obtienen 2-cloro-2-metilpropano y 1-cloro-2-metilpropano en proporciones 35:65, junto con productos más clorados:



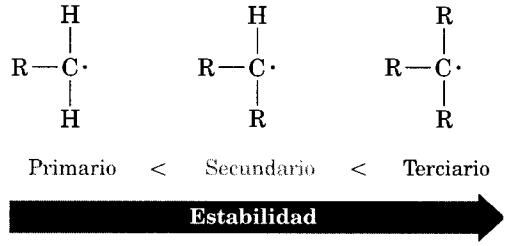
A partir de estas reacciones y otras más, es posible calcular un orden de reactividad hacia la cloración para distintas clases de átomos de hidrógeno en una molécula. Por ejemplo, veamos la cloración del butano. El butano tiene seis hidrógenos primarios ($-CH_3$) equivalentes y cuatro secundarios ($-CH_2-$) equivalentes. El hecho de que el butano produce 30% de 1-clorobutano quiere decir que *cada uno* de los seis hidrógenos primarios genera 30% ÷ 6 = 5% del producto. De igual manera, el hecho de que se forme 70% de 2-clorobutano quiere decir que cada uno de los cuatro hidrógenos secundarios origina 70% ÷ 4 = 17.5% del producto. Así, la reacción de un hidrógeno secundario sucede con 17.5% ÷ 5% = 3.5 más rapidez que la de un hidrógeno primario.

Un cálculo parecido para la cloración del 2-metilpropano indica que cada uno de los nueve hidrógenos primarios forma 65% ÷ 9 = 7.2% del producto, mientras que el único hidrógeno terciario (R_3CH) da 35% del producto. Por lo anterior, un hidrógeno terciario es 35% ÷ 7.2% = 5 veces más reactivo que el hidrógeno primario hacia la cloración.



¿Cuál es la razón del orden de reactividad observado en los hidrógenos de alcano hacia la cloración por radicales? Un vistazo a las energías de disociación de enlace de la tabla 5.3 da una pista de la respuesta. Dichos datos indican que un enlace C–H terciario [390 kJ/mol (93 kcal/mol)] es más débil que un enlace

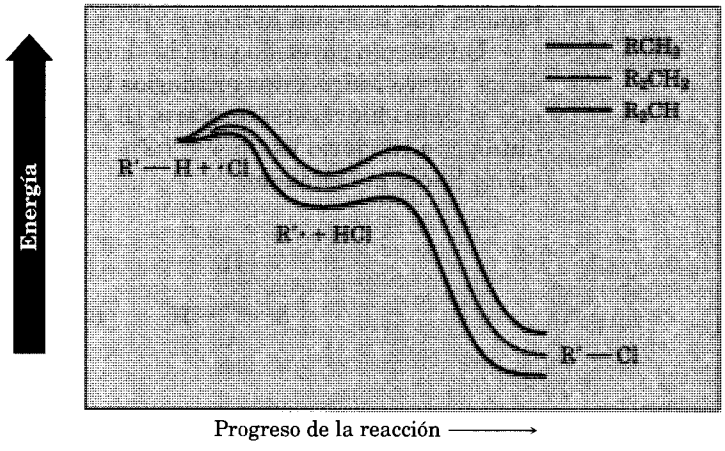
C–H secundario [401 kJ/mol (96 kcal/mol)], el cual a su vez es más débil que un enlace C–H primario [420 kJ/mol (100 kcal/mol)]. Como se necesita menos energía para romper un enlace C–H terciario que para romper uno primario o secundario, el radical terciario que resulta es más estable que uno primario o secundario.



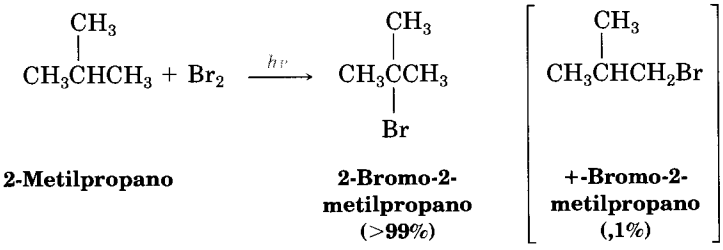
Una explicación de la relación entre reactividad y la fuerza del enlace en la cloración por radicales se basa en el postulado de Hammond, que expusimos en la sección 6.11 para explicar también por qué los carbocationes más estables se forman con más rapidez que los menos estables en las reacciones de adición electrofílica de alquenos. En la figura 10.2 se muestra un diagrama de energía de reacción para la formación de un radical alquilo durante la cloración de un alcano. Aunque el paso de sustracción de hidrógeno es ligeramente exergónico, hay cierta cantidad de carácter de radical en desarrollo en el estado de transición. En vista de que la creciente sustitución de alquilos que estabiliza al radical intermediario también estabiliza el estado de transición que conduce a ese intermediario, el radical más estable se forma con más rapidez que el menos estable.

FIGURA 10.2 ▼

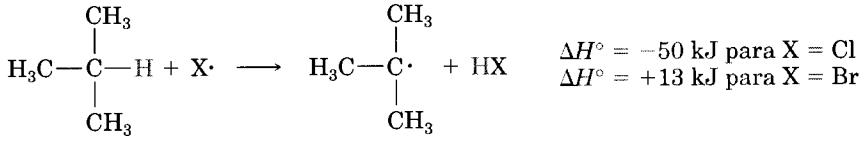
Diagrama de energía de reacción para la cloración de alcanos. La rapidez relativa de formación de radicales terciarios, secundarios y primarios es la misma que su orden de estabilidad.



En contraste con la cloración de los alcanos, la bromación suele ser mucho más selectiva. Por ejemplo, en su reacción con el 2-metilpropano, el bromo sustrae al hidrógeno terciario con más de 99% de selectividad, en comparación con la mezcla de 35:65 que se observó en la cloración correspondiente.



La mayor selectividad de la bromación de alcanos en comparación con la cloración se puede explicar recurriendo una vez más al postulado de Hammond. Al comparar las sustracciones de un hidrógeno de alcano por los radicales Cl· y Br·, se ve que la reacción con Br· es mucho menos exergónica. En consecuencia, el estado de transición en la bromación se asemeja más al radical alquilo que el estado de transición en la cloración, razón por la cual la estabilidad de ese radical es más importante en la bromación que en la cloración.



2-Metilpropano

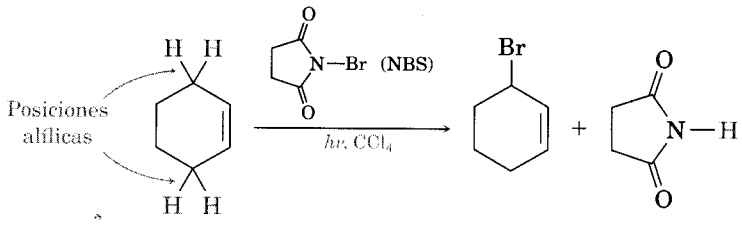
Problema 10.3 Trace y escriba el nombre de todos los productos monoclorados que espera obtener por cloración del 2-metilpentano con radicales. ¿Cuáles son quirales, si es que los hay?

Problema 10.4 Con las reactividades relativas de los átomos de hidrógeno 1°, 2° y 3° en mente, ¿cuál o cuáles productos espera obtener por monocloración del 2-metilbutano? ¿Cuál sería el porcentaje aproximado de cada producto? (No olvide tener en cuenta el número de tipo de hidrógeno en cada caso.)

Problema 10.5 Use las energías de disociación de enlace de la tabla 5.3 para calcular $\Delta H°$ para las reacciones de Cl· y Br· con un átomo de hidrógeno secundario del propano. ¿Cuál reacción espera que sea más selectiva?

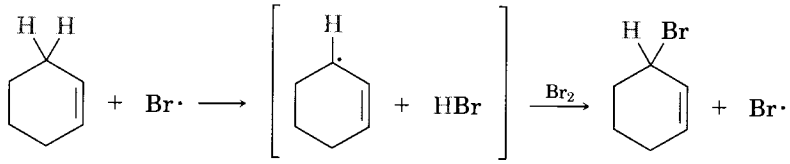
10.5 Bromación alílica de alquenos

Al repetir las investigaciones de otros, Karl Ziegler, químico alemán, informó en 1942 que los alquenos reaccionan con la *N*-bromosuccinimida (que se abrevia NBS) en presencia de la luz y forman productos resultantes de la sustitución del hidrógeno por bromo, en la posición **alílica**, que es *junto* al doble enlace. Por ejemplo, el ciclohexeno da 3-bromociclohexeno con 85% de rendimiento.

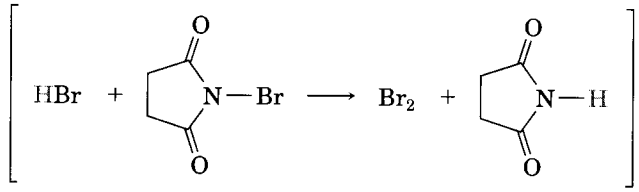


Ciclohexeno **3-Bromociclohexeno (85%)**

Esta bromación alílica con NBS parece análoga a la reacción de halogenación de alcanos que describimos en la sección anterior. En ambos casos se rompe un enlace C–H en un carbono saturado y un halógeno reemplaza al átomo de hidrógeno. La analogía es buena, porque los estudios han demostrado que las bromaciones alílicas con NBS sí suceden por una ruta de cadena de radicales en dos etapas. Como en la halogenación de los alcanos, el radical Br· sustrae un átomo de hidrógeno alílico del alqueno y forma con ello un radical alílico más HBr. Este radical alílico reacciona con Br_2 y da el producto y un radical Br·, que regresa al primer paso para continuar con la reacción. El Br_2 resulta de la reacción de la NBS con el HBr que se generó en el primer paso.

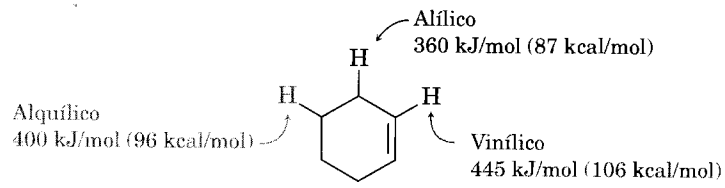


Radical alílico



¿Por qué la bromación con NBS sólo ocurre en una posición alílica y no en cualquier otro lugar de una molécula? Una vez más, se llega a la respuesta examinando las energías de disociación de enlace, para ver las estabilidades relativas de diversos radicales.

Hay tres tipos de enlaces C–H en el ciclohexeno y la tabla 5.3 da una idea de sus energías relativas. Aunque un enlace C–H alquílico secundario normal tiene una energía aproximada de 400 kJ/mol (96 kcal/mol) y un enlace C–H vinílico normal posee una energía de 445 kJ/mol (106 kcal/mol), un enlace C–H *alílico* tiene sólo unos 360 kJ/mol (87 kcal/mol) de energía. Así pues, el radical alílico es más estable que un radical alquilo normal, por unos 40 kJ/mol (9 kcal/mol).

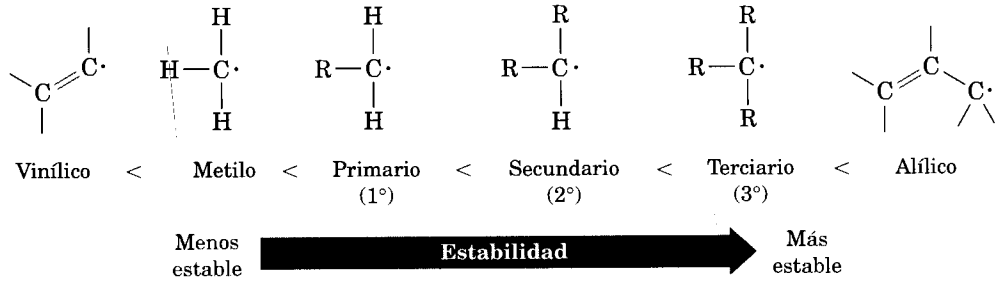




Karl Ziegler

Nació en 1889 en Helsa, cerca de Kassel, en Alemania. Después de obtener su doctorado en la Universidad de Marburgo en 1923, fue profesor en varias universidades, incluyendo la de Heidelberg (1927 a 1936) donde llegó a ser director del Instituto Kaiser Wilhelm para Investigación del Carbón, en Mülheim-an-der-Ruhr, Alemania. Fue el primero en demostrar la utilidad de los reactivos de organo-litio, y descubrió el llamado proceso Ziegler-Natta para fabricar polietileno. Recibió el Premio Nobel de Química en 1963 por su trabajo en las reacciones de polimerización. Murió en 1973.

Según lo anterior podemos aumentar el orden de estabilidades para incluir los radicales alílicos y vinílicos:

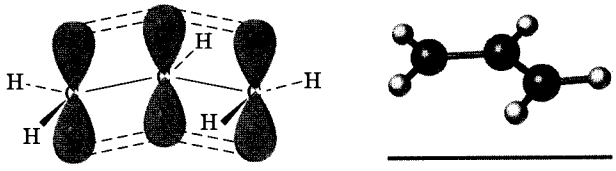


10.6 Estabilidad del radical alilo: repaso de resonancia

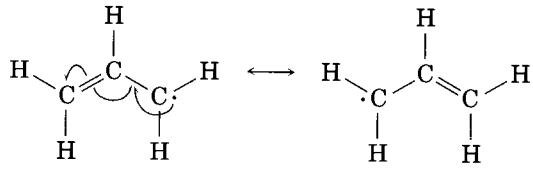
Para ver por qué son tan estables los radicales alílicos, examinemos la imagen de los orbitales en la figura 10.3. El átomo de carbono del radical, con un electrón no apareado, puede adoptar la hibridación sp^2, colocando ese par en un orbital p y formando una estructura que es electrónicamente simétrica. El orbital p del carbono central se puede traslapar así por igual con un orbital p en *cualquiera* de los dos carbonos vecinos.

FIGURA 10.3 ▼

Representación de los orbitales del radical alilo. El orbital *p* del carbono central se puede traslapar en forma indistinta con un orbital *p* de cualquiera de los carbonos vecinos, porque la estructura es electrónicamente simétrica.



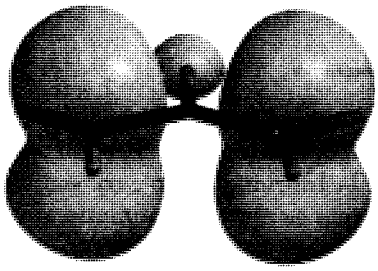
Como el radical alilo presenta simetría electrónica, se puede representar en cualquiera de dos formas de resonancia: con el electrón no apareado a la izquierda y el doble enlace a la derecha, o al revés, el electrón no apareado a la derecha y el doble enlace a la izquierda. En sí, ninguna es correcta; la estructura real del radical alilo es un híbrido de resonancia de las dos. (Repase las secciones 2.4 a 2.6 si necesita recordar la resonancia.) Como se dijo en la sección 2.5, mientras mayor es la cantidad de formas de resonancia, la estabilidad de un compuesto es mayor. Como consecuencia, un radical alilo, que tiene dos formas de resonancia, es más estable que un radical alquilo normal, que sólo posee una estructura.



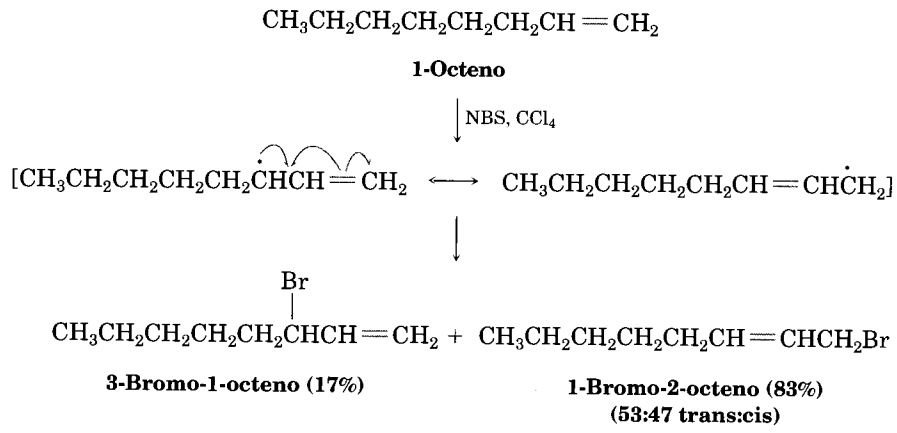
En términos de orbitales moleculares, la estabilidad del radical alilo se debe a que el electrón no apareado está **deslocalizado** —es decir, repartido— sobre una red amplia de orbitales π, más que localizarse en un sitio. Esta deslocalización se ve especialmente en la llamada *superficie de espín* de la figura 10.4, que muestra el lugar calculado del electrón no apareado. Los dos carbonos terminales comparten por igual al electrón no apareado.

FIGURA 10.4 ▼

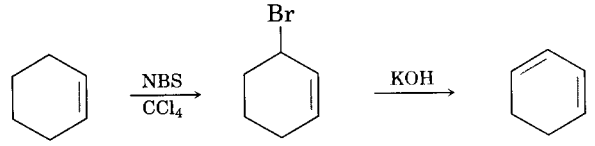
La superficie de espín del radical alilo ubica la posición del electrón no apareado y muestra que los dos carbonos terminales lo comparten por igual.



Además de su efecto sobre la estabilidad, la deslocalización del electrón no apareado en el radical alilo tiene otras consecuencias en química. Puesto que ese electrón está deslocalizado sobre ambos extremos del sistema de orbitales π, la reacción con Br_2 puede suceder en cualquier extremo. Como resultado, la bromación alílica de un alqueno asimétrico da, con frecuencia, una mezcla de productos. Por ejemplo, la bromación del 1-octeno produce una mezcla de 3-bromo-1-octeno y 1-bromo-2-octeno. Sin embargo, los dos productos no se forman en cantidades iguales porque el radical alílico intermediario no es simétrico y no hay la misma probabilidad de que la reacción ocurra en los dos extremos, sino en el extremo menos impedido, que es el primario.



Los productos de las reacciones de la bromación alílica tienen gran utilidad para su conversión a dienos por deshidrohalogenación con una base. Por ejemplo, el ciclohexeno se puede convertir en 1,3-ciclohexadieno.

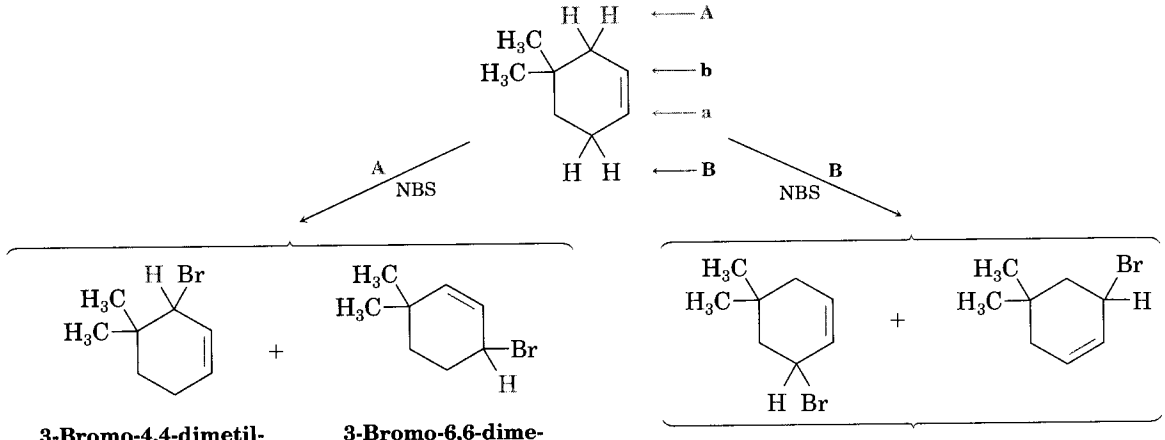


Ciclohexeno **3-Bromociclohexeno** **1,3-Ciclohexadieno**

Problema de práctica 10.1 ¿Qué productos esperaría de la reacción del 4,4-dimetilciclohexeno con NBS?

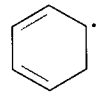
Estrategia Se traza la estructura del alqueno reactivo y se identifican las posiciones alílicas. En este caso hay dos posiciones alílicas distintas, que llamaremos **A** y **B**. Luego, se sustrae un hidrógeno alílico de cada posición para generar los dos radicales alílicos correspondientes. Cada uno puede añadir un átomo de Br en cualquier extremo (**A** o **a**; **B** o **b**) y formar una mezcla de hasta cuatro productos. Se trazan los productos y se les asigna su nombre. En este caso, por ejemplo, los "dos" productos de la reacción en la posición **B** son idénticos, y por ello en esta reacción se forman sólo tres productos.

Solución



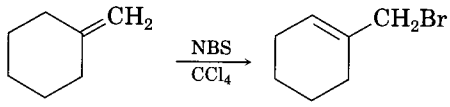
3-Bromo-4,4-dimetil-ciclohexeno **3-Bromo-6,6-dimetilciclohexeno** **3-Bromo-5,5-dimetil-ciclohexeno**

Problema 10.6 Trace todas las formas de resonancia que pueda para la estructura del radical ciclohexadienilo.



Radical ciclohexadienilo

Problema 10.7 El producto principal de la reacción del metilenciclohexano con *N*-bromosuccinimida es 1-(bromoetil)ciclohexeno. Explique por qué.



Producto principal

Problema 10.8 ¿Qué productos espera de la reacción de estos alquenos con NBS? Si se forma más de un producto, muestre las estructuras de todos.

(a) 5-Metilciclohepteno

(b) $CH_3CHCH{=}CHCH_2CH_3$ (con CH_3 sobre el primer CH)

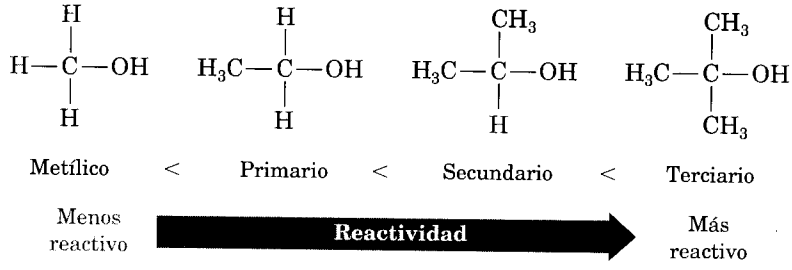
10.7 Preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes

El método más general para preparar halogenuros de alquilo es a partir de alcoholes. En el comercio se consigue una gran variedad de éstos y veremos después que se pueden obtener muchos más a partir de compuestos carbonílicos. Por la importancia de la reacción, se han usado muchos reactivos para transformar los alcoholes en halogenuros de alquilo.

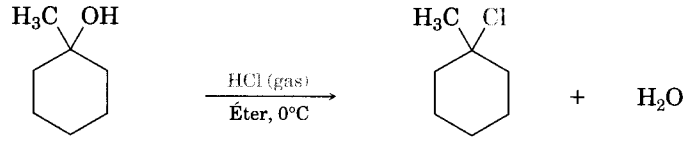
El método más sencillo para convertir un alcohol en halogenuro de alquilo es tratarlo con HCl, HBr o HI:

$$ROH + HX \longrightarrow RX + H_2O \qquad (X = Cl, Br \text{ o } I)$$

Por razones que describiremos en el siguiente capítulo (Sec. 11.16), la reacción funciona mejor cuando se aplica a alcoholes terciarios, R_3COH. Los alcoholes primarios y secundarios también reaccionan, pero con velocidades menores y a mayores temperaturas de reacción. Aunque esto no es problema en casos sencillos, a veces las moléculas más complicadas son más sensibles al ácido y se destruyen en las condiciones de la reacción.

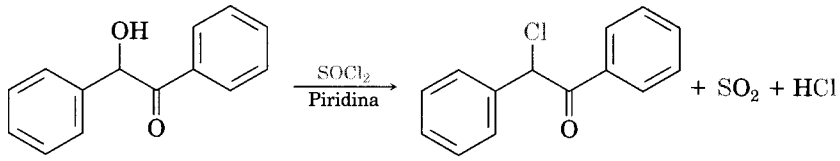


La reacción de HX con un alcohol terciario es tan rápida que con frecuencia se efectúa con sólo hacer burbujear HCl o HBr gaseoso puro en una solución fría del alcohol en éter. En general, la reacción se completa en algunos minutos.

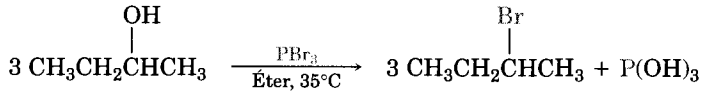


1-Metilciclohexanol **1-Cloro-1-metilciclohexano (90%)**

La conversión de los alcoholes primarios y secundarios en halogenuros de alquilo es mejor cuando se tratan con reactivos como el cloruro de tionilo ($SOCl_2$) o el tribromuro de fósforo (PBr_3). Estas reacciones, que se suelen llevar a cabo en condiciones benignas, son menos ácidas y es menos probable que causen rearreglos catalizados por ácido, en comparación con el método con HX.



Benzoína **Cloruro de desilo (86%)**



2-Butanol **2-Bromobutano (86%)**

Como se ve en los ejemplos anteriores, los rendimientos de esas reacciones con $SOCl_2$ y PBr_3 son altos en general y no suelen interferir otros grupos funcionales, como éteres, carbonilos y anillos aromáticos. En el capítulo siguiente examinaremos los mecanismos de estas reacciones de sustitución.

Problema 10.9 ¿Cómo prepararía estos halogenuros de alquilo a partir de los alcoholes adecuados?

(a) 2-Cloro-2-metilpropano

(b) 2-Bromo-4-metilpentano

(c) $BrCH_2CH_2CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3$

(d) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}CH_3$ (Cl sobre el segundo C, CH_3 debajo)

10.8 Reacciones de los halogenuros de alquilo: reactivos de Grignard

Los organohalogenuros, RX, reaccionan con el magnesio metálico en solvente de éter o de tetrahidrofurano (THF) y forman halogenuros organomagnesianos, RMgX. Estos productos, llamados **reactivos de Grignard** por Victor Grignard,



François Auguste Victor Grignard

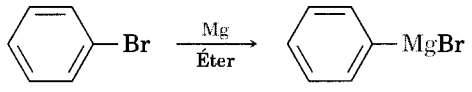
Nació en Cherburgo, Francia, en 1871, y recibió su doctorado en la Universidad de Lyon en 1901. Durante su trabajo doctoral bajo la dirección de Philippe Barbier, descubrió la preparación y las aplicaciones de los reactivos organomagnesianos. Fue profesor de química en Nancy y en Lyon, y ganó el Premio Nobel de Química en 1912. Durante la Primera Guerra Mundial fue reclutado por el ejército francés como cabo (¡un cabo ganador del Premio Nobel!), y desarrolló un método para detectar gases bélicos alemanes. Murió en 1935.

quien los descubrió, son ejemplos de compuestos *organometálicos*, porque contienen un enlace carbono–metal.

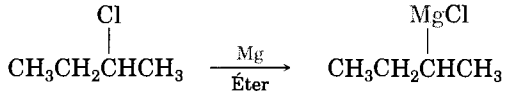
$$R{-}X + Mg \xrightarrow[\text{o THF}]{\text{Éter}} R{-}Mg{-}X$$

donde R = alquilo, arilo o alquenilo 1°,2° o 3°
X = Cl, Br o I

Por ejemplo,



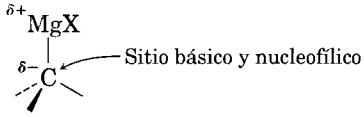
Bromobenceno **Bromuro de fenil magnesio**

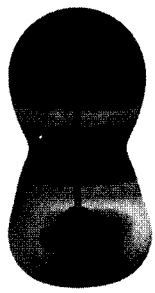


2-Clorobutano **Cloruro de *sec*-butilmagnesio**

Muchas clases de halogenuros orgánicos forman reactivos de Grignard. El impedimento estérico no es un problema para esto y los halogenuros de alquilo 1°, 2° y 3° reaccionan con una facilidad parecida. Los halogenuros de arilo y de alquenilo también reaccionan con el magnesio, aunque lo mejor es usar THF como solvente en estos casos. El halógeno puede ser Cl, Br o I, aunque los cloruros son menos reactivos que los bromuros y los yoduros. Los fluoruros orgánicos casi no reaccionan con el magnesio.

Como podría esperar, de acuerdo con la descripción de la electronegatividad y la polaridad de los enlaces en la sección 5.4, el enlace carbono–magnesio está polarizado y hace que el átomo de carbono sea nucleofílico y básico, a la vez. Un mapa de potencial electrostático muestra claramente el carácter rico en electrones (esferas más grandes) del carbono enlazado con el magnesio:





En un sentido formal, podemos imaginar que un reactivo de Grignard es la sal de magnesio, $R_3C^-\ ^+MgX$, de un ácido de hidrocarburo, $R_3C{-}H$. Pero como los hidrocarburos son ácidos tan débiles, con pK_a del orden de 44 a 60 (Sec. 8.8), los aniones carbono son bases muy fuertes. En consecuencia, los reactivos de Grig-

nard reaccionan con ácidos tan débiles como H_2O, ROH, RCOOH y RNH_2 para protonarse y formar hidrocarburos. La secuencia general de la formación de reactivo de Grignard, seguida por tratamiento con ácido, es un método adecuado para convertir un halogenuro orgánico en un hidrocarburo, R–X ⟶ R–H. Por ejemplo:

$$CH_3(CH_2)_8CH_2Br \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ Mg} CH_3(CH_2)_8CH_3$$

1-Bromodecano **Decano (85%)**

En capítulos posteriores analizaremos muchas aplicaciones más de los reactivos de Grignard como nucleófilos.

Problema 10.10 ¿Cuán fuerte base espera que sea un reactivo de Grignard? Véase la tabla 8.1 y a continuación pronostique si se efectuarán las reacciones siguientes como están escritas. (El pK_a del NH_3 es 35.)

(a) $CH_3MgBr + H{-}C{\equiv}C{-}H \longrightarrow CH_4 + H{-}C{\equiv}C{-}MgBr$

(b) $CH_3MgBr + NH_3 \longrightarrow CH_4 + H_2N{-}MgBr$

Problema 10.11 ¿Cómo reemplazaría un halógeno sustituyente con un átomo de deuterio si quisiera preparar un producto deuterado?

$$CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 \xrightarrow{?} CH_3\underset{\displaystyle D}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$$

10.9 Reacciones de acoplamiento de compuestos organometálicos

Se pueden preparar muchas clases más de compuestos organometálicos de un modo parecido a los reactivos de Grignard. Por ejemplo, los reactivos de alquil litio, RLi, se pueden preparar haciendo reaccionar un halogenuro de alquilo con litio metálico. Los alquil litios son a la vez nucleófilos y bases, y sus reacciones se parecen en muchos aspectos a las de los halogenuros de alquilmagnesio.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{Pentano}]{2\ Li} CH_3CH_2CH_2\overset{\delta-}{C}H_2\overset{\delta+}{L}i + LiBr$$

1-Bromobutano **Butil litio**

Una de las reacciones más valiosas de los alquil litios es para preparar compuestos diorgánicos de cobre y litio, R_2CuLi, llamados **reactivos de Gilman.** Esos reactivos se preparan con facilidad por reacción de un alquil litio con yoduro de cobre(I), CuI, en éter como solvente.

$$2\ CH_3Li + CuI \xrightarrow{\text{Éter}} (CH_3)_2Cu^-\ Li^+ + LiI$$

Metil litio **Dimetilcobre de litio (reactivo de Gilman)**

Henry Gilman

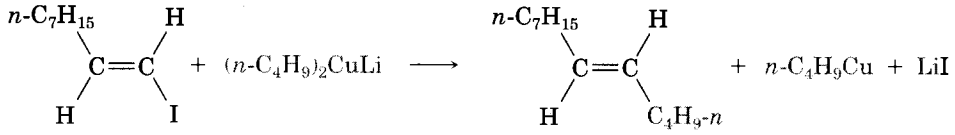
Nació en Boston, Massachusetts, en 1893, y recibió su doctorado en 1918 en Harvard. Pasó a ser profesor de química en la Universidad Estatal de Iowa (de 1919 a 1962), donde siguió en actividad hasta su muerte, en 1986, a los 93 años. Fue un investigador en extremo prolífico, ya que publicó más de 1000 trabajos científicos durante su carrera. Es notable que perdiera gran parte de su vista a la edad de 53 y que incluso así lograra algunos de sus mejores trabajos en años posteriores.

Los reactivos de Gilman son útiles porque participan en reacciones de *acoplamiento* organometálico con cloruros, bromuros y yoduros de alquilo (no con fluoruros). Uno de los grupos alquilo del reactivo de Gilman sustituye al halógeno del halogenuro de alquilo y genera un nuevo enlace carbono–carbono, con lo que se produce un hidrocarburo. Por ejemplo, el dimetilcobre de litio reacciona con 1-yododecano y da undecano con 90% de rendimiento.

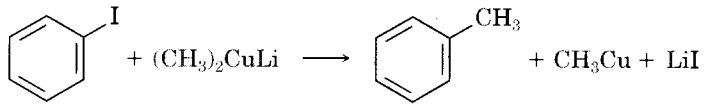
$$(CH_3)_2CuLi + CH_3(CH_2)_8CH_2I \xrightarrow[0°C]{\text{Éter}} CH_3(CH_2)_8CH_2CH_3 + LiI + CH_3Cu$$

Dimetilcobre de litio — **1-Yododecano** — **Undecano (90%)**

Esta reacción de acoplamiento organometálico es en extremo versátil y muy útil en síntesis orgánicas, ya que hace posible la preparación de moléculas mayores a partir de piezas menores. Como se ve en los ejemplos siguientes, la reacción de acoplamiento se puede efectuar con halogenuros de arilo y vinilo, del mismo modo que con halogenuros de alquilo:

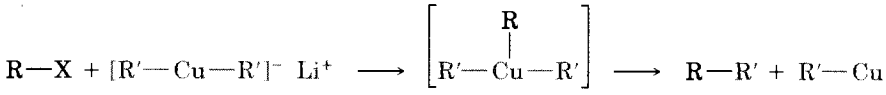


***trans*-1-Yodo-1-noneno** — ***trans*-5-Trideceno (71%)**



Yodobenceno — **Tolueno (91%)**

Parece que el mecanismo de reacción comprende la formación inicial de un intermediario de triorganocobre, seguida por acoplamiento y pérdida de RCu. El acoplamiento no es una reacción característica de sustitución polar nucleofílica del tipo que describiremos en el capítulo que sigue.



Problema 10.12 ¿Cómo prepararía los compuestos siguientes con una reacción de acoplamiento de organocobre? En cada caso se requiere más de un paso.
(a) 3-Metilciclohexeno a partir del ciclohexeno (b) Octano a partir del 1-bromobutano
(c) Decano a partir del 1-penteno

10.10 Oxidación y reducción en química orgánica

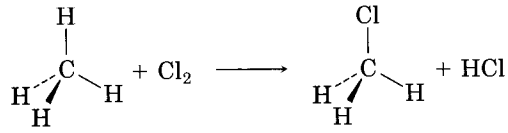
Aunque no lo hemos hecho notar con frecuencia, algunas de las reacciones que describimos en este capítulo y en los anteriores son *oxidaciones* o *reducciones*. En química inorgánica, donde son comunes los enlaces iónicos, una oxidación se define como la pérdida de uno o más electrones por un átomo. Sin embargo, en la química orgánica, donde los enlaces covalentes polares son comunes, una **oxidación** es una reacción que origina una *pérdida de densidad electrónica por parte del carbono.* Esta pérdida suele deberse a la formación de enlaces entre el carbono y un átomo más electronegativo (que por lo general es oxígeno, nitrógeno o un halógeno) o también por la ruptura de enlaces entre el carbono y un átomo menos electronegativo (por lo general es hidrógeno).

Por el contrario, una reducción en química inorgánica se define como la ganancia de uno o más electrones por parte de un átomo, mientras que una **reducción** orgánica es una reacción que produce una *ganancia de densidad electrónica por parte del carbono.* Esta ganancia suele obedecer a la formación de un enlace entre un carbono y un átomo menos electronegativo, o por la ruptura del enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo. Note que con frecuencia una *oxidación* agrega *oxígeno*, mientras que una reducción añade hidrógeno.

Oxidación Disminuye la densidad electrónica en el carbono por la formación de los enlaces C–O, C–N o C–X, o la ruptura de C–H.

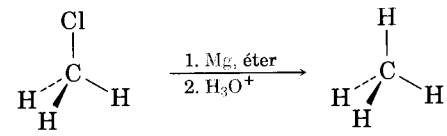
Reducción Aumenta la densidad electrónica en el carbono por el establecimiento del enlace C–H, o por ruptura de C–O, C–N, C–X.

Con base en estas definiciones, la reacción de cloración del metano para formar clorometano es una oxidación, porque se rompe un enlace C–H y se genera un enlace C–Cl. Sin embargo, la conversión de un cloruro de alquilo en alcano a través de un reactivo de Grignard, seguida por protonación, es una reducción porque se rompe un enlace C–Cl y se establece un enlace C–H.



Metano **Clorometano**

Oxidación: se rompió el enlace C–H y se formó el enlace C–Cl

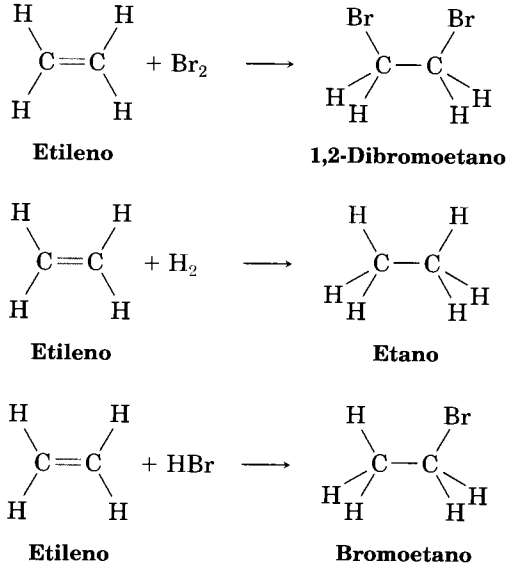


Clorometano **Metano**

Reducción: se rompió el enlace C–Cl y se originó el enlace C–H

Como ejemplos adicionales, la reacción de un alqueno con Br_2 para formar un dibromuro 1,2 es una oxidación, porque se generan dos enlaces C–Br, pero la

reacción de un alqueno con H_2 que da un alcano es una reducción, ya que se establecen dos enlaces C–H. La reacción de un alqueno con HBr que forma un bromuro de alquilo *no es* una oxidación ni una reducción, porque se originan al mismo tiempo un enlace C–H y uno C–Br.



En la figura 10.5 aparece una lista de compuestos por grado de oxidación creciente. Los alcanos están en el nivel mínimo de oxidación, pues tienen la cantidad máxima de enlaces C–H, y el CO_2 ocupa el nivel máximo porque tiene la cantidad máxima de enlaces C–O. Toda reacción que convierte un compuesto de un nivel menor en otro de mayor nivel es una oxidación; se trata de una reducción cuando el proceso es a la inversa, y toda reacción que no cambia el nivel no es oxidación ni reducción.

FIGURA 10.5 ▼

Grados de oxidación de algunos compuestos comunes.

CH_3CH_3	$H_2C{=}CH_2$	$HC{\equiv}CH$		
	CH_3OH	$H_2C{=}O$	HCO_2H	CO_2
	CH_3Cl	CH_2Cl_2	$CHCl_3$	CCl_4
	CH_3NH_2	$H_2C{=}NH$	$HC{\equiv}N$	

Bajo nivel de oxidación → Alto nivel de oxidación

El problema de práctica 10.2 indica cómo comparar los niveles de oxidación de diversos compuestos.

Problema de práctica 10.2 Clasifique los compuestos siguientes en orden creciente de nivel de oxidación:

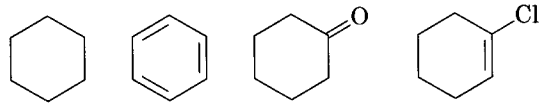
(a) $CH_3CH{=}CH_2$ (b) $CH_3\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_3$

(c) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ (d) $CH_3CH_2CH_3$

Estrategia Los compuestos que tienen la misma cantidad de átomos de carbono se pueden comparar agregando la cantidad de enlaces C–O, C–N y C–X en cada uno y luego restando la cantidad de enlaces C–H. Cuanto mayor sea el resultado, el nivel de oxidación será mayor.

Solución El compuesto (a) tiene seis enlaces C–H, lo que da un nivel de oxidación igual a −6; el (b) presenta un enlace C–O y siete enlaces C–H, lo cual da un nivel de oxidación de −6; el (c) posee dos enlaces C–O y seis enlaces C–H, lo que da un nivel de oxidación igual a −4, y el (d) tiene ocho enlaces C–H, lo cual da un nivel de oxidación igual a −8. Así, el orden de niveles de oxidación crecientes es (d) < (a) = (b) < (c).

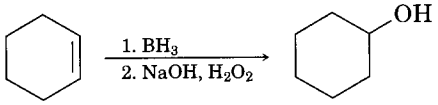
Problema 10.13 Clasifique las series siguientes de compuestos por nivel creciente de oxidación:

(a) 

(b) CH_3CN, $CH_3CH_2NH_2$, $H_2NCH_2CH_2NH_2$

Problema 10.14 Diga si las reacciones siguientes son una oxidación, una reducción o ninguna. Explique sus respuestas.

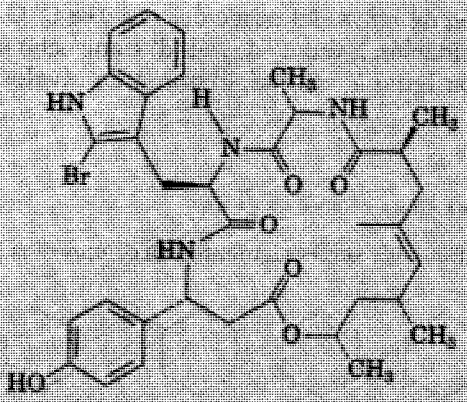
(a) $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \xrightarrow[H_2O]{NaBH_4} CH_3CH_2CH_2OH$

(b) 

QUÍMICA EN ACCIÓN

Organohalogenuros naturales

Hasta 1968 sólo se conocían unos 30 compuestos orgánicos halogenados naturales. Se suponía que el cloroformo, los fenoles halogenados, los compuestos aromáticos clorados llamados PCB (policlorobifenilos) y otras sustancias que se encuentran en el ambiente eran "contaminantes". Hoy, un tercio de siglo después, la situación es muy distinta. Se han hallado más de 3000 compuestos organohalogenados en la naturaleza y es seguro que existan muchos miles más. Desde un compuesto simple como el clorometano hasta los extremadamente complejos, existe una gran variedad de compuestos organohalogenados en las plantas, las bacterias y los animales. Muchos incluso tienen una actividad biológica extraordinaria. Por ejemplo, la sustancia bromada jasplaquinolida, descubierta por Phillip Crews, de la Universidad de California en Santa Cruz, interrumpe la formación de los microtúbulos de actina que forman el esqueleto de los organelos celulares.



Jasplaquinolida

Algunos compuestos naturales organohalogenados se producen en cantidades masivas. Por ejemplo, los incendios forestales, los volcanes y el *kelp* del mar liberan hasta 5 *millones* de ton de CH_3Cl por año, mientras que las emisiones anuales de la industria sólo totalizan unas 26 000 toneladas. Al examinar con detalle una especie de gusano bellota en Okinawa, en un área de estudio de 1 km^2, se demostró que liberaban casi 100 libras de fenoles halogenados por día, compuestos que se creía que eran contaminantes no naturales.

¿Por qué los organismos producen compuestos orgánicos halogenados, muchos de los cuales son tóxicos? La respuesta parece ser que muchos organismos los usan en defensa propia, sea como ahuyentadores por ser irritantes a los depredadores o como plaguicidas naturales. Por ejemplo, las esponjas marinas, el coral y las liebres de mar liberan compuestos organohalogenados de mal sabor

(continúa) ▶



El coral marino secreta compuestos organohalogenados que ahuyentan a las estrellas de mar.

que ahuyentan a los peces, estrellas de mar y demás depredadores. Todavía es más notable que aun los seres humanos parecen producir compuestos halogenados como parte de su defensa contra las infecciones. El sistema inmunológico humano contiene una enzima peroxidasa capaz de efectuar reacciones de halogenación en hongos y bacterias, matando así a los patógenos.

Todavía hay mucho por aprender; sólo se han examinado algunos cientos de las más de 500 000 especies de organismos marinos; pero está claro que los compuestos orgánicos halogenados son parte integral del mundo que nos rodea.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

deslocalizado, 366
halogenuro de alquilo, 356
oxidación, 373
posición alílica, 368
reactivos de Gilman, 371
reactivos de Grignard, 369
reducción, 373

Los **halogenuros de alquilo** son compuestos que contienen un halógeno enlazado a un átomo de carbono saturado, con hibridación sp^3. El enlace C–X es polar, por lo que los halogenuros de alquilo se pueden comportar como electrófilos.

Los halogenuros de alquilo se pueden preparar mediante la *halogenación con radicales* de los alcanos, pero este método tiene poco valor general porque muchas veces resultan mezclas de productos. El orden de reactividad de los alcanos hacia la halogenación es idéntico al orden de estabilidad de los radicales: $R_3C\cdot > R_2CH\cdot > RCH_2\cdot$. También se pueden preparar a partir de alquenos haciéndolos reaccionar con *N*-bromosuccinimida (NBS), lo que produce el compuesto de bromación **alílica.** La bromación de los alquenos con NBS se efectúa a través de un radical alilo intermediario, que se estabiliza por resonancia.

Los alcoholes reaccionan con HX y forman halogenuros de alquilo, pero la reacción sólo funciona bien para los alcoholes terciarios, R_3COH. Los halogenuros de alquilo primarios y secundarios se preparan normalmente a partir de alcoholes, usando $SOCl_2$ o PBr_3. Los halogenuros de alquilo reaccionan con magnesio en solución de éter para formar halogenuros organomagnesianos, o **reactivos de Grignard (RMgX).** Como estos reactivos de Grignard son nucleofílicos y básicos a la vez, reaccionan con los ácidos y dan hidrocarburos. El resultado final de la formación y protonación de reactivos de Grignard es la conversión de un halogenuro de alquilo en un alcano ($RX \rightarrow RMgX \rightarrow RH$).

Los halogenuros de alquilo también reaccionan con litio metálico y producen reactivos de organolitio, RLi. En presencia de CuI, forman compuestos de diorganocobre, o **reactivos de Gilman (R_2CuLi),** que reaccionan con halogenuros de alquilo y dan hidrocarburos acoplados.

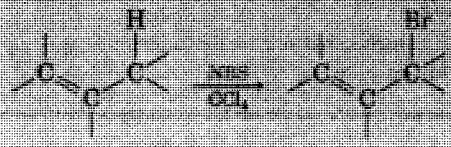
En química orgánica, una **oxidación** es una reacción que causa una disminución de densidad electrónica en el carbono, sea por la *formación* de enlaces entre un carbono o un átomo más electronegativo (por lo general oxígeno, nitró-

geno o un halógeno) o por la *ruptura* del enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo (por lo general, hidrógeno). Al revés, una **reducción** origina un aumento de densidad electrónica en el carbono, sea por la ruptura del enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo o por la formación del enlace entre el átomo y un átomo menos electronegativo. Así, la halogenación de un alcano que genera un halogenuro de alquilo es una oxidación, mientras que la conversión de un halogenuro de alquilo en un alcano, por protonación de un reactivo de Grignard, es una reducción.

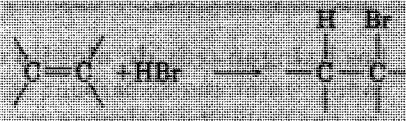
Resumen de reacciones

1. Preparación de halogenuros de alquilo

(a) A partir de alquenos por bromación alílica (Sec. 10.5)



(b) A partir de alquenos por adición de HBr y HCl (Secs. 6.8 y 6.9)



(c) A partir de alcoholes

(1) Reacción con HX, donde X = Cl, Br o I (Sec. 10.7)



Orden de reactividad: 3° > 2° > 1°

(2) Reacción de alcoholes primarios y secundarios con $SOCl_2$ (Sec. 10.7)



(3) Reacción de alcoholes primarios y secundarios con PBr_3 (Sec. 10.7)



(continúa) ▶

2. Reacción de los halogenuros de alquilo

(a) Formación de reactivos de Grignard (Sec. 10.8)

$$R{-}X \xrightarrow[\text{Éter}]{Mg} R{-}Mg{-}X$$

donde X = Br, Cl o I
R = alquilo 1°, 2° o 3°, arilo o vinílico

(b) Formación de diorganocobre (reactivo de Gilman; Sec. 10.9)

$$R{-}X \xrightarrow[\text{Pentano}]{2\ Li} R{-}Li + LiX$$

donde R = alquilo 1°, 2° o 3°, arilo o vinílico

$$2\,R{-}Li + CuI \xrightarrow{\text{Éter}} [R{-}Cu{-}R]^- Li^+ + LiI$$

(c) Acoplamiento organometálico (Sec. 10.9)

$$R_2CuLi + R'{-}X \xrightarrow{\text{Éter}} R{-}R' + RCu + LiX$$

(d) Conversión de halogenuros de alquilo en alcanos (Sec. 10.8)

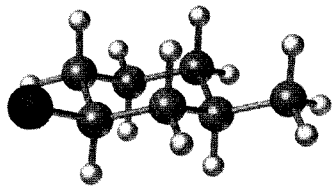
$$R{-}X \xrightarrow[\text{Éter}]{Mg} R{-}Mg{-}X \xrightarrow{H_2O^+} R{-}H + HOMgX$$

Visualización de la química

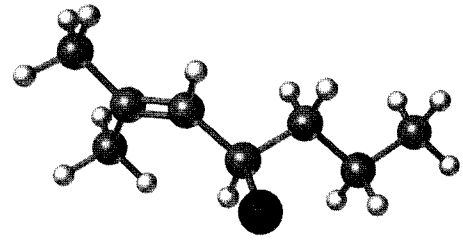
(*Los problemas 10.1 a 10.14 están incluidos en el desarrollo del capítulo.*)

10.15 Escriba el nombre IUPAC de cada uno de los halogenuros de alquilo siguientes (gris oscuro = Cl)

(a)

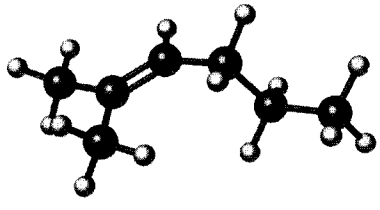


(b)

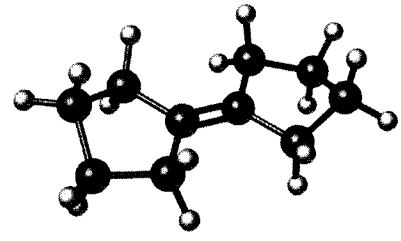


10.16 Escriba el o los productos de reacción de estos alquenos con NBS:

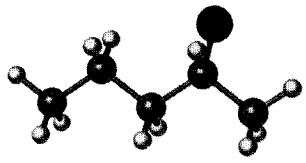
(a)



(b)



10.17 El bromuro de alquilo siguiente se puede preparar mediante la reacción del alcohol (*S*)-2-pentanol con PBr_3. Escriba el nombre del compuesto, asigne su estereoquímica (*R*) o (*S*) y diga si la reacción del alcohol se lleva a cabo conservando la misma estereoquímica o cambia (negro = Br)



Problemas adicionales

10.18 Escriba los nombres de los halogenuros de alquilo siguientes de acuerdo con las reglas de IUPAC:

(a) $CH_3CH(CH_3)CHBrCHBrCH_2CH_2CH_3$

(b) $CH_3CH{=}CHCH_2CH(I)CH_3$

(c) $CH_3C(Br)(CH_3)CH_2CHClCH_3$

(d) $CH_3CH_2CH(CH_2Br)CH_2CH_2CH_3$

(e) $ClCH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2Br$

10.19 Trace estructuras que correspondan a los nombres IUPAC siguientes:
(a) 2,3-Dicloro-4-metilhexano
(b) 4-Bromo-4-etil-2-metilhexano
(c) 3-Yodo-2,2,4,4-tetrametilpentano
(d) *cis*-1-Bromo-2-etilciclopentano

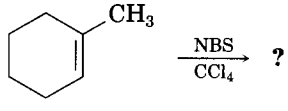
10.20 Trace las estructuras y escriba los nombres de los productos de monocloración que se obtendrían por cloración con radicales del 2-metilpentano. ¿Cuál o cuáles de los productos son quirales? ¿Alguno de los productos es ópticamente activo?

10.21 Se requiere una gran cantidad de 1-bromo-2-penteno como materia prima para una síntesis, y se decide llevar a cabo una reacción de bromación alílica con NBS:

$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[CCl_4]{NBS} CH_3CH_2CH{=}CHCH_2Br$$

¿Qué tiene de malo este plan de síntesis? ¿Qué subproductos se formarían, además del producto que se desea?

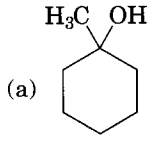
10.22 ¿Qué producto o productos espera obtener de la reacción de 1-metilciclohexeno con NBS? ¿Usaría esta reacción como parte de una síntesis? Explique su respuesta.



10.23 ¿Cómo prepararía estos compuestos, comenzando con ciclopenteno y todos los reactivos que se necesiten?

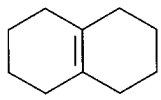
(a) Clorociclopentano
(b) Metilciclopentano
(c) 3-Bromociclopenteno
(d) Ciclopentanol
(e) Ciclopentil ciclopentano
(f) 1,3-Ciclopentadieno

10.24 Pronostique cuál o cuáles serán el o los productos de las reacciones siguientes:

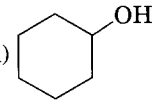


(a) $\xrightarrow[\text{Éter}]{\text{HBr}}$?

(b) $CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{SOCl_2}$?



(c) $\xrightarrow[CCl_4]{\text{NBS}}$?



(d) $\xrightarrow[\text{Éter}]{PBr_3}$?

(e) $CH_3CH_2CHBrCH_3 \xrightarrow[\text{Éter}]{\text{Mg}}$ **A?** $\xrightarrow{H_2O}$ **B?**

(f) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{Pentano}]{\text{Li}}$ **A?** $\xrightarrow{\text{CuI}}$ **B?**

(g) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br + (CH_3)_2CuLi \xrightarrow{\text{Éter}}$?

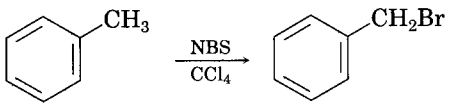
10.25 El (*S*)-3-metilhexano sufre una bromación por radicales para formar el 3-bromo-3-metilhexano sin actividad óptica como producto principal. ¿Este compuesto es quiral? ¿Qué conclusiones puede sacar acerca del radical intermediario?

10.26 Suponga que ha efectuado una reacción de cloración con radicales con el (*R*)-2-cloropentano y que ha aislado, con bajo rendimiento, el 2,4-dicloropentano. ¿Cuántos estereoisómeros del producto se forman y en qué relación? ¿Algunos de esos isómeros son ópticamente activos? (Véase el problema 10.25.)

10.27 Calcule el ΔH° para las reacciones de Cl· y Br· con CH_4, y a continuación trace un diagrama de energía de reacción para ambos procesos. ¿Cuál reacción probablemente sea más rápida?

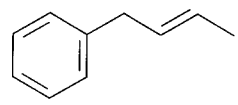
10.28 ¿Qué producto o productos espera que se formen en la reacción del 1,4-hexadieno con NBS? ¿Cuál es la estructura del radical intermediario más estable?

10.29 Los alquilbencenos como el tolueno (metilbenceno) reaccionan con NBS y forman productos en que la sustitución con bromo se presenta en la posición vecina al anillo aromático (posición *bencílica*). Explique por qué, con base en las energías de disociación de enlace de la tabla 5.3.



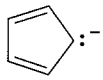
10.30 Trace tantas estructuras de resonancia como pueda para el radical bencilo, $C_6H_5CH_2\cdot$, que es el intermediario en la reacción de bromación de tolueno con NBS (problema 10.29).

10.31 ¿Qué producto espera que se forme en la reacción del 1-fenil-2-buteno con NBS? Explique por qué.



1-Fenil-2-buteno

10.32 Dibuje todas las estructuras de resonancia que pueda para estas especies:

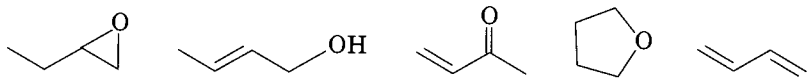
(a) $CH_3CH{=}CHCH{=}CHCH{=}\overset{+}{C}HCH_2$ (b)  (c) $CH_3C{\equiv}\overset{+}{N}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}:^-$

10.33 Clasifique los compuestos de cada serie por orden creciente de oxidación:

(a) $CH_3CH{=}CHCH_3$ $CH_3CH_2CH{=}CH_2$ $CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ $CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$

(b) $CH_3CH_2CH_2NH_2$ $CH_3CH_2CH_2Br$ $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2Cl$ $BrCH_2CH_2CH_2Cl$

10.34 ¿Cuáles de estos compuestos tienen el mismo nivel de oxidación, y cuáles tienen distintos niveles?



1 **2** **3** **4** **5**

10.35 Diga si cada una de las reacciones siguientes es una oxidación o una reducción.

(a) $CH_3CH_2OH \xrightarrow{CrO_3} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

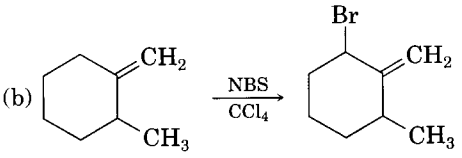
(b) $H_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + NH_3 \longrightarrow H_2NCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

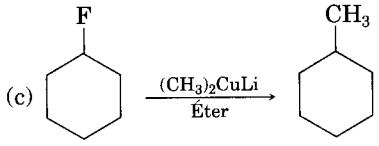
(c) $CH_3CH_2\underset{Br}{\overset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ Mg} CH_3CH_2CH_2CH_3$

10.36 ¿Cómo haría las síntesis siguientes?
(a) Butilciclohexano a partir de ciclohexeno
(b) Butilciclohexano a partir de ciclohexanol
(c) Butilciclohexano a partir de ciclohexano

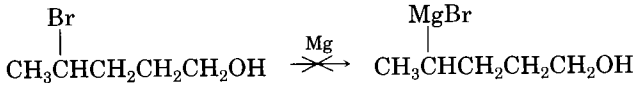
10.37 No es probable que ocurran las síntesis de abajo. ¿Qué hay de malo en cada una?

(a) $CH_3CH_2CH_2F \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ Mg} CH_3CH_2CH_3$

(b) 

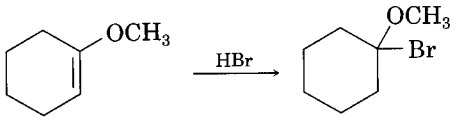
(c) 

10.38 ¿Por qué supone que no es posible preparar un reactivo de Grignard a partir de un alcohol bromado, como el 4-bromo-1-pentanol?



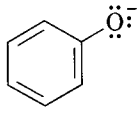
Cite otro ejemplo de molécula que no forme un reactivo de Grignard.

10.39 La adición de HBr a un enlace doble con un sustituyente éter (−OR) se efectúa de manera regioespecífica y forma un producto en que el −Br y el −OR están enlazados al mismo carbono:



Dibuje las estructuras de los dos carbocationes intermediarios posibles en esta reacción de adición electrofílica y explique, mediante resonancia, por qué se forma el producto observado.

10.40 Los *fenoles*, que son compuestos que tienen un grupo −OH enlazado a un anillo de benceno, son relativamente ácidos, porque sus aniones están estabilizados por resonancia. Trace todas las estructuras de resonancia que pueda para el ion fenóxido:



Ion fenóxido

10.41 Los halogenuros de alquilo se pueden reducir a alcanos con una reacción por radicales, con hidruro de tributilestaño, $(C_4H_9)_3SnH$, en presencia de la luz ($h\nu$):

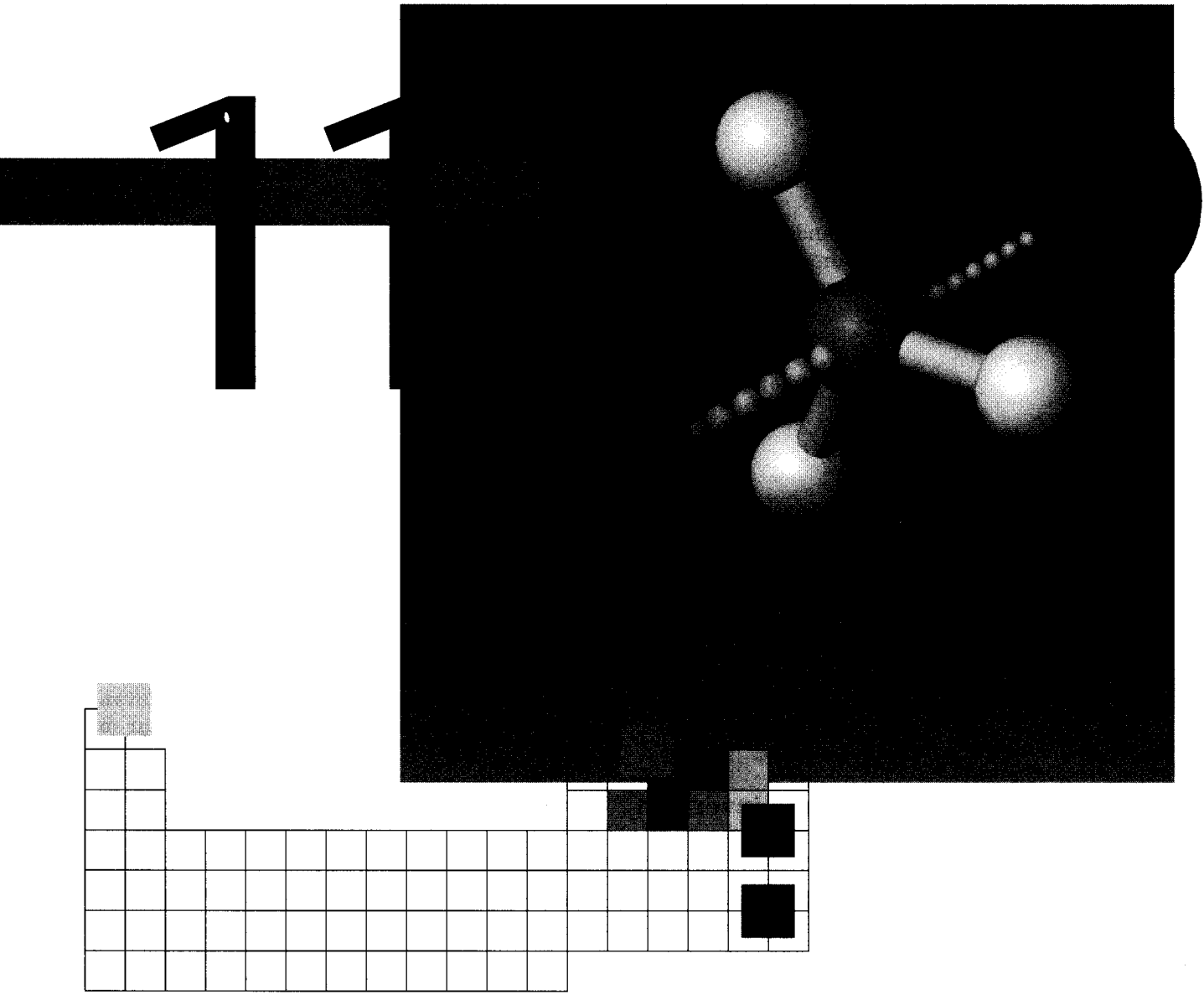
$$R{-}X + (C_4H_9)_3SnH \xrightarrow{h\nu} R{-}H + (C_4H_9)_3SnX$$

Proponga un mecanismo de cadena con radicales con el que se pueda efectuar la reacción. El paso de iniciación es la ruptura homolítica del enlace Sn–H por la luz, la cual da un radical de tributilestaño.

Perspectiva

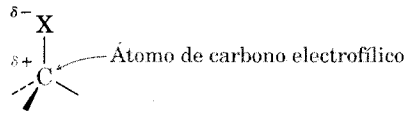
10.42 Los halogenuros de alquilo terciarios, R_3CX, sufren disociación espontánea y forman un carbocatión, R_3C^+. ¿Cuál cree que reaccione con más rapidez, el $(CH_3)_3CBr$ o el $H_2C{=}CHC(CH_3)_2Br$? Explique por qué. (Véase la Sec. 11.9.)

10.43 Los ácidos carboxílicos, RCOOH, son unas 10^{11} veces más ácidos que los alcoholes, ROH. En otras palabras, un ion carboxilato, RCO_2^- es más estable que un ion alcóxido, RO^-. Explique por qué, mediante la resonancia. (Véase la Sec. 20.3.)



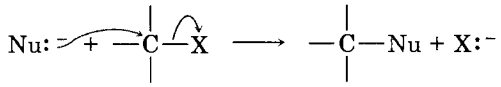
Reacciones de los halogenuros de alquilo: sustituciones nucleofílicas y eliminaciones

Vimos en el capítulo anterior que el enlace carbono–halógeno en los halogenuros de alquilo es polar y que el átomo de carbono es pobre en electrones. Así, los halogenuros de alquilo son electrófilos y en gran parte de su química intervienen reacciones polares con nucleófilos y bases.

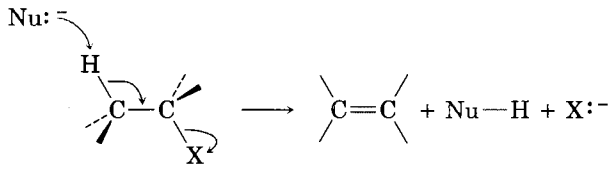


Cuando reaccionan con un nucleófilo o una base, los halogenuros de alquilo hacen una de dos cosas: el nucleófilo (Nu) *sustituye* al grupo X o se *elimina* el HX para formar un alqueno:

Sustitución



Eliminación



Estas reacciones, la sustitución nucleofílica y la eliminación inducida por una base, son dos de las reacciones más difundidas y versátiles de la química orgánica. Las examinaremos con detalle en este capítulo para ver cómo se llevan a cabo, cuáles son sus características y cómo se pueden usar para sintetizar moléculas nuevas.

11.1 El descubrimiento de la inversión de Walden

Paul Walden

Nació en Cesis, Latvia, en 1863, de padres alemanes que murieron cuando era un niño. Recibió su doctorado en Leipzig, Alemania, y regresó a Rusia como profesor de química en el Politécnico de Riga, de 1882 a 1919. Después de la Revolución Rusa regresó a Alemania, como profesor en la Universidad de Rostock, de 1919 a 1934, y después en la Universidad de Tübingen. Murió en 1957.

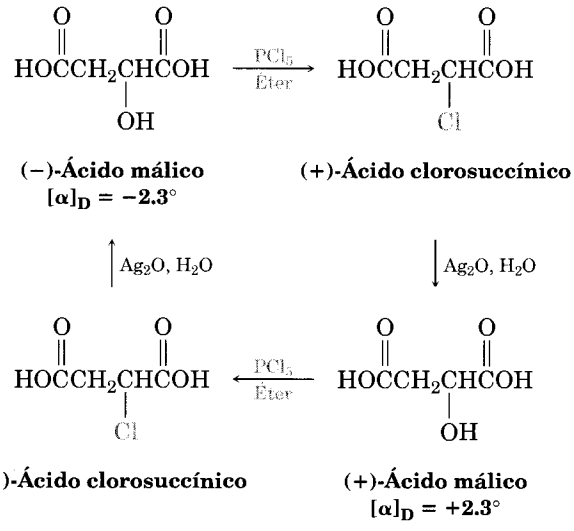
Paul Walden, químico alemán, hizo un notable descubrimiento en 1896. Encontró que se podían interconvertir los ácidos málicos (+) y (−), enantiómeros puros, mediante una serie de reacciones de sustitución sencillas. Cuando trató el ácido (−)-málico con PCl_5, aisló al ácido (+)-clorosuccínico. Éste, al tratarlo con Ag_2O húmedo, formó ácido (+)-málico. De igual manera, al reaccionar el ácido (+)-málico con PCl_5 se formó ácido (−)-clorosuccínico, que se convirtió en ácido (−)-málico al tratarlo con Ag_2O húmedo. El ciclo completo de las reacciones que describió Walden se ve en la figura 11.1.

Para esa época, los resultados eran asombrosos. El eminente Emil Fischer calificó el descubrimiento de Walden como "la observación más notable en el campo de la actividad óptica desde las observaciones fundamentales de Pasteur". Puesto que el ácido (−)-málico se convirtió en ácido (+)-málico, *algunas reacciones del ciclo debieron ocurrir con una inversión, o cambio, de la configuración en el centro de quiralidad.* Pero ¿cuáles y cómo? Recuerde que la dirección de giro del plano de rotación de la luz y la configuración absoluta de una molécula no se relacionan en forma directa. No se puede decir, viendo el signo de rotación, si se ha presentado un cambio de configuración durante una reacción.

Hoy, las transformaciones que suceden en el ciclo de Walden se llaman **reacciones de sustitución nucleofílica**, porque cada paso supone la sustitución de un nucleófilo (ion cloruro, Cl^-, o ion hidróxido, HO^-) por otro. Las reacciones de sustitución nucleofílica son de los tipos más comunes y versátiles en química orgánica.

FIGURA 11.1 ▼

Ciclo de Walden de reacciones para interconvertir los ácidos málicos (+) y (−).



11.2 Estereoquímica de la sustitución nucleofílica

Aunque Walden comprendió que habían sucedido cambios de configuración durante su ciclo de reacciones, no sabía en qué pasos habían tenido lugar. En la década de 1920, Joseph Kenyon y Henry Phillips iniciaron una serie de investigaciones para dilucidar el mecanismo de las reacciones de sustitución nucleofílica y determinar cómo suceden las inversiones de configuración. Advirtieron que la presencia del grupo ácido carboxílico en los trabajos de Walden con el ácido málico podría conducir a complicaciones, por lo que investigaron con casos más simples. De hecho, la secuencia especial de reacciones que analizó Walden *es* extremadamente complicada por razones que no precisaremos.

Joseph Kenyon

Nació en 1885 en Blackburn, Inglaterra, y obtuvo su doctorado en la Universidad de Londres, en 1914. Después de trabajar varios años en la empresa British Dyestuffs Corp. (de 1916 a 1920), fue profesor del Politécnico Battersea en Londres (1920 a 1950). Murió en 1961.

Entre las series de reacciones que estudiaron Kenyon y Phillips había una en que los dos enantiómeros del 1-fenil-2-propanol se interconvertían (Fig. 11.2). Aunque ésta comprende la sustitución nucleofílica de un toluensulfonato de alquilo (llamado *tosilato* de alquilo) y no de un halogenuro de alquilo, el tipo de reacción es el mismo que estudió Walden. Para todo fin práctico, *todo* el grupo tosilato funciona como si fuera tan sólo un halógeno sustituyente:

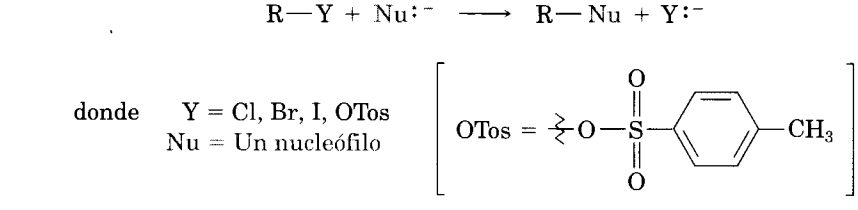
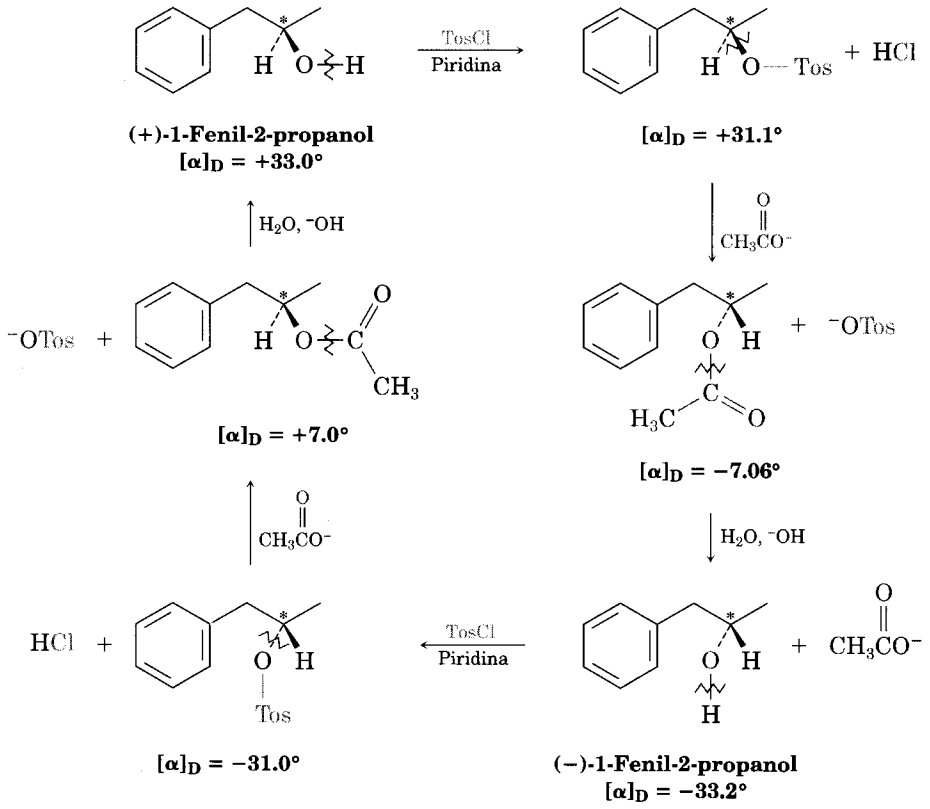
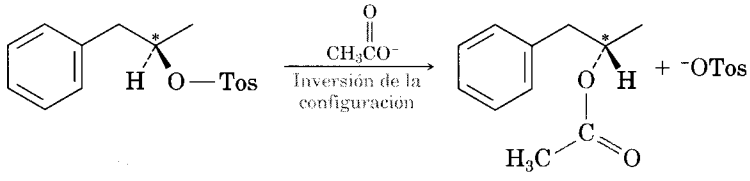


FIGURA 11.2 ▼

Un ciclo de Walden para interconvertir los enantiómeros (+) y (−) del 1-fenil-2-propanol. Los centros de quiralidad se indican con asteriscos, y los enlaces rotos en cada reacción, con las líneas quebradas.



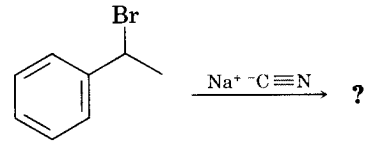
En la secuencia de reacción de tres pasos de la figura 11.2, el (+)-1-fenil-2-propanol y su enantiómero (−) se interconvierten, por lo que al menos en una de las tres etapas debe haber una inversión de configuración en el centro de quiralidad. El primer paso es la formación de un toluensulfonato y se lleva a cabo rompiendo el enlace O−H del alcohol, no el enlace C−O con el carbono quiral, por lo que la configuración en torno al carbono no cambia. De igual forma, el tercer paso, que es la escisión del ion hidróxido para formar el acetato, también se efectúa sin romper el enlace C−O en el centro de quiralidad. *En consecuencia, la inversión de la configuración estereoquímica debe efectuarse en el segundo paso, que es la sustitución nucleofílica del ion tosilato con el ion acetato.*



A partir de ésta y de casi una docena de series similares de reacciones, Kenyon y Phillips llegaron a la conclusión de que las reacciones de sustitución nu-

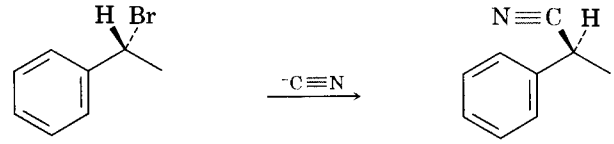
cleofílica de los tosilatos y los halogenuros de alquilo primarios y secundarios siempre se efectúan con inversión de la configuración.

Problema de práctica 11.1 ¿Qué producto se puede formar en una reacción de sustitución nucleofílica entre el (*R*)-1-bromo-1-feniletano con ion cianuro, $^-C{\equiv}N$? Indique la estereoquímica del reactivo y del producto, suponiendo que sucede una inversión de la configuración.



Estrategia Identifique al grupo saliente, que es el Br^-, y reemplácelo con el nucleófilo entrante, que es el ^-CN; y al mismo tiempo, cambie la estereoquímica del centro de reacción.

Solución Trace la estructura del enantiómero *R* del reactivo y a continuación cambie la configuración del centro de quiralidad sustituyendo el $-Br$ con un $-CN$.



(*R*)-1-Bromo-1-feniletano **(*S*)-2-Fenilpropanonitrilo**

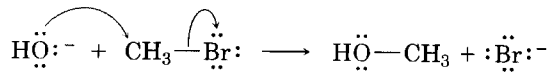
Problema 11.1 ¿Qué producto espera obtener de una reacción de sustitución nucleofílica entre el (*S*)-2-bromohexano y el ion acetato, CH_3COO^-? Suponga que sucede una inversión de configuración e indique la estereoquímica del reactivo y del producto.

11.3 Cinética de la sustitución nucleofílica

Con frecuencia, los químicos dicen que una reacción es "rápida" o que es "lenta". La velocidad exacta con que se convierte un reactivo en un producto se llama **velocidad** o **rapidez de reacción** y con frecuencia se puede medir. Determinar tanto las velocidades de reacción como la forma en que dependen de las concentraciones de los reactivos es una herramienta útil para investigar los mecanismos de reacción. Veamos qué podemos aprender acerca de la reacción de sustitución nucleofílica, a partir del estudio de las velocidades de reacción.

En toda reacción química hay una relación directa entre la velocidad de reacción y las concentraciones de los reactivos. Cuando se mide esta relación se esta-

blece la **cinética** de la reacción. Por ejemplo, veamos la cinética de una sustitución nucleofílica sencilla: la reacción de CH_3Br con OH^- que da CH_3OH y Br^-.



A determinada temperatura y concentración de reactivos, la reacción se efectúa a cierta velocidad. Si se duplica la concentración de OH^-, también se duplica la frecuencia de encuentros entre las moléculas de reactivos, y en consecuencia cabe decir que la velocidad de reacción se duplicará. De igual manera, si se duplica la concentración de bromometano, se puede esperar que de nuevo se duplique la velocidad de reacción. Lo cual es lo que sucede. Una reacción de este tipo, en que la velocidad depende en sentido lineal de las concentraciones de dos sustancias, se llama **reacción de segundo orden**. En términos matemáticos, esta dependencia de segundo orden de una reacción de sustitución nucleofílica se puede plantear con una *ecuación de velocidad*:

$$\text{Velocidad de reacción} = \text{Velocidad de desaparición del reactivo} = k \times [RX] \times [^-OH],$$

donde $[RX]$ = Concentración de CH_3Br
$[^-OH]$ = Concentración de ^-OH
k = valor constante

Según esta ecuación, la rapidez de desaparición del reactivo es igual a la constante k multiplicada por la concentración de halogenuro de alquilo, multiplicada por la concentración de iones oxhidrilo. La constante k se llama **constante de velocidad de reacción** y sus unidades son litros por mol por segundo (L/mol·s). La ecuación de velocidad dice que si cambian $[RX]$ u $[^-OH]$, la rapidez de reacción cambia en forma proporcional. Si se duplica la concentración de halogenuro de alquilo, la velocidad de reacción aumenta al doble; si dicha concentración se reduce a la mitad, la velocidad de la reacción baja a la mitad.

11.4 Reacción S_N2

Ideas clave ▶ En este punto hemos llegado a dos informaciones importantes sobre la naturaleza de las reacciones de sustitución nucleofílica entre tosilatos y halogenuros de alquilo primarios y secundarios:

- Las reacciones se llevan a cabo con inversión de la estereoquímica en el átomo de carbono.
- La cinética de las reacciones es de segundo orden y su ecuación de velocidad es:

$$\text{Velocidad} = k \times [RX] \times Nu:^-].$$

En 1937, E. D. Hughes y Christopher Ingold sugirieron un mecanismo que explica la estereoquímica y la cinética de la sustitución nucleofílica cuando for-

Edward Davies Hughes

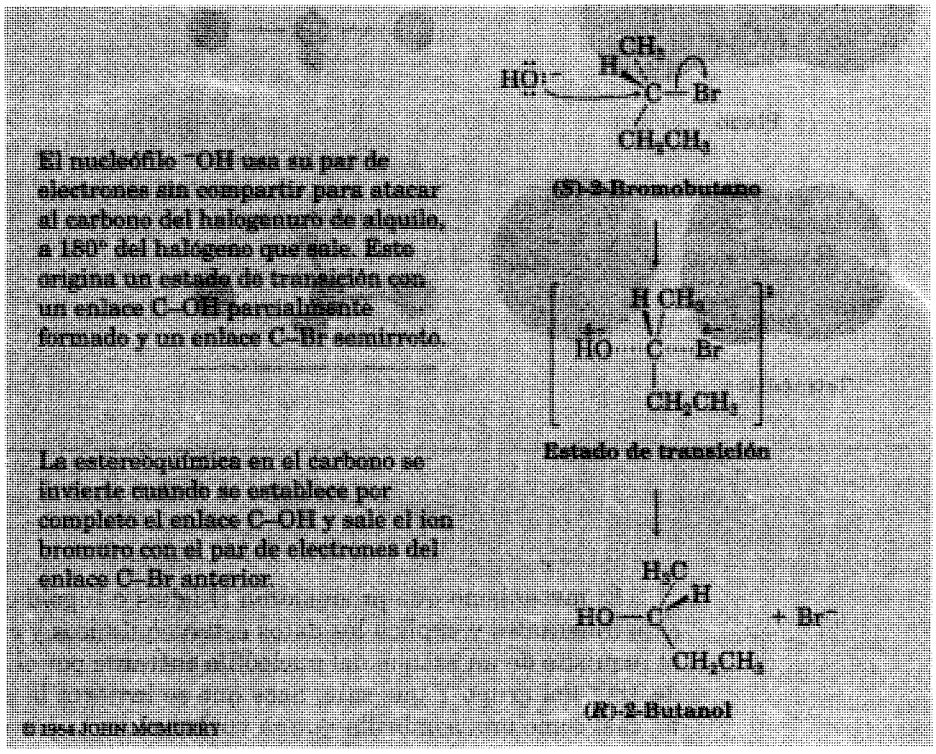
Nació en Criccieth, Gales del Norte, en 1906; obtuvo dos doctorados: uno en filosofía en Gales, y otro en ciencias, de la Universidad de Londres, trabajando con Christopher Ingold. De 1930 a 1963 fue profesor de química en el University College de Londres. Murió en 1963.

mularon lo que llamaron **reacción S_N2**, una abreviatura de *sustitución, nucleofílica* y *bimolecular*. **Bimolecular** quiere decir que dos moléculas intervienen en el paso cuya cinética midieron, el nucleófilo y el halogenuro de alquilo.

La particularidad esencial del mecanismo S_N2 es que la reacción se lleva a cabo en una etapa, sin productos intermediarios, cuando el nucleófilo entrante ataca al halogenuro de alquilo o al tosilato (el *sustrato*) desde una dirección opuesta al grupo que sale. Cuando el nucleófilo llega a un lado del sustrato y se enlaza al carbono, el halogenuro o el tosilato sale del otro lado, con lo que se invierte la configuración estereoquímica. El proceso se ve en la figura 11.3 para la reacción de (*S*)-2-bromobutano con HO^- que forma (*R*)-2-butanol.

FIGURA 11.3 ▼

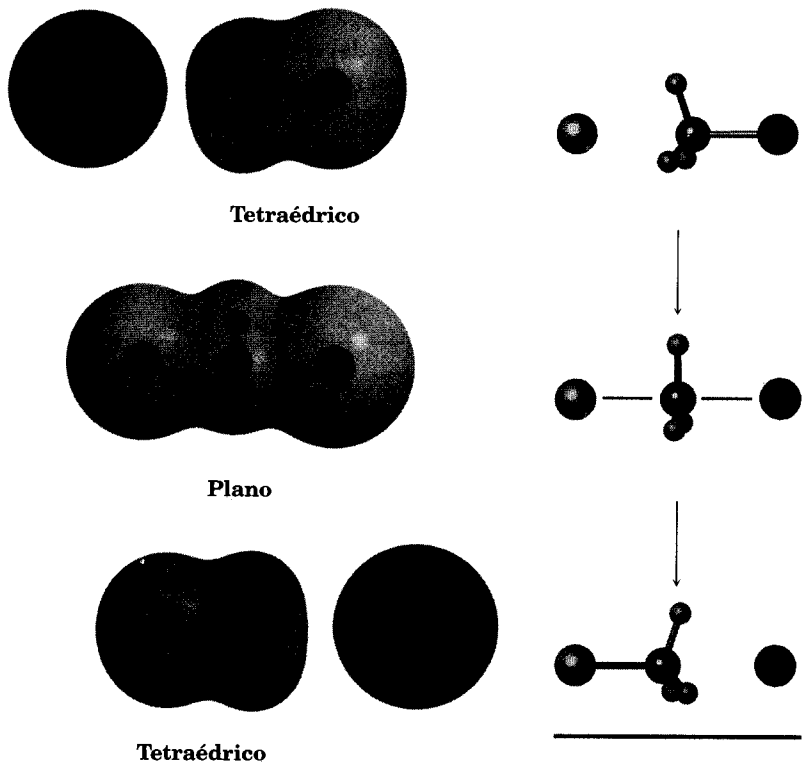
Mecanismo de la reacción S_N2. Se realiza en un paso, cuando el nucleófilo que llega lo hace a 180° del ion halogenuro que sale, con lo que se invierte la estereoquímica en el carbono.



Podemos imaginar que una reacción S_N2 sucede cuando un par de electrones en el nucleófilo $Nu:^-$ expulsa al grupo $Y:^-$, que toma el par de electrones del enlace C–Y anterior. Esto ocurre a través de un estado de transición en que se establece de manera parcial un enlace nuevo Nu–C a la vez que se rompe parcialmente el enlace anterior C–Y, y el nucleófilo que llega y el ion halogenuro que sale comparten la carga negativa. El estado de transición para esta inversión tiene los tres enlaces restantes con el carbono en una configuración plana (Fig. 11.4).

FIGURA 11.4 ▼

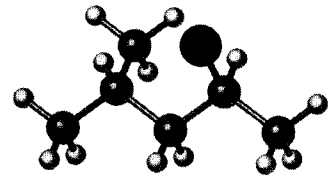
El estado de transición de una reacción S_N2 tiene un arreglo plano, del átomo de carbono y los tres grupos restantes. Los mapas de potencial electrostático muestran que la carga negativa (negro) está deslocalizada en el estado de transición.



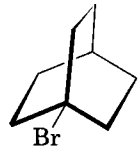
El mecanismo que propusieron Hughes e Ingold coincide con los resultados experimentales y explica los datos estereoquímicos y cinéticos; por consiguiente, el requisito de un ataque del nucleófilo entrante por el lado de atrás, en dirección de 180° del grupo Y que sale, hace que se invierta la estereoquímica del sustrato, casi como una sombrilla que se vuelve al revés por un fuerte viento. El mecanismo de Hughes-Ingold también explica por qué la cinética es de segundo orden: la reacción S_N2 se lleva a cabo en una etapa en que intervienen el halogenuro de alquilo y el nucleófilo *al mismo tiempo*. En el paso cuya velocidad se mide toman parte dos moléculas.

Problema 11.2 ¿Qué producto espera obtener de una reacción S_N2 entre OH^- con (*R*)-2-bromobutano? Describa la estereoquímica del reactivo y del producto.

Problema 11.3 Asigne su configuración a la sustancia siguiente y dibuje la estructura del producto que obtendría por medio de una reacción de sustitución nucleofílica con HS^- (negro = Br):



Problema 11.4 Una prueba más de que el desplazamiento S_N2 ocurre desde atrás es que el bromuro de alquilo que sigue no presenta una reacción de sustitución con el ion hidroxilo. Elabore un modelo molecular y sugiera una razón de la falta de reactividad.



11.5 Características de la reacción S_N2

Ya contamos con una buena imagen de cómo se efectúan las reacciones S_N2, pero también necesitamos ver cómo se pueden usar esas sustituciones y qué variables las afectan. Algunas reacciones S_N2 son rápidas y otras son lentas; algunas tienen alto rendimiento y otras bajo. Es de gran valor comprender los factores que intervienen. Comencemos repasando lo que sabemos sobre las velocidades de reacción en general.

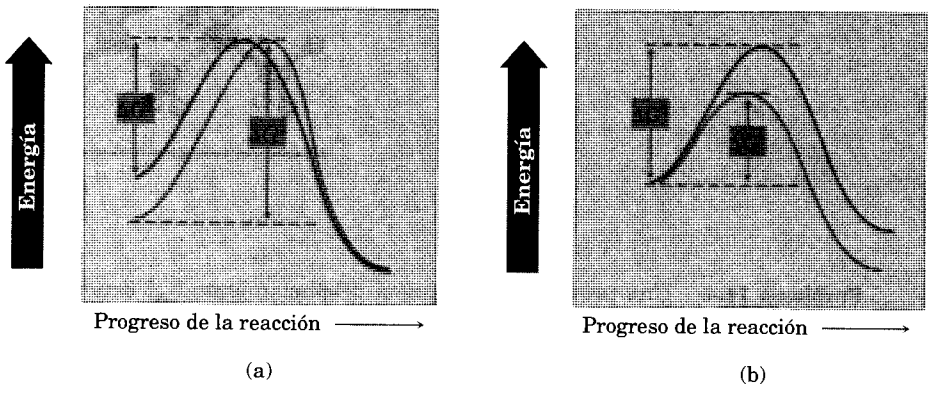
La velocidad de una reacción química se determina con $\Delta G^{\ddagger}$, la diferencia de energía entre el reactivo (estado fundamental) y el estado de transición. Un cambio en las condiciones de reacción puede afectar a $\Delta G^{\ddagger}$ sea por el cambio de la energía de los reactivos o por el cambio de la energía del estado de transición. Si se baja la energía de los reactivos o se eleva la del estado de transición, aumenta $\Delta G^{\ddagger}$ y reduce la velocidad de reacción. Por el contrario, al elevar la energía de los reactivos o disminuir la del estado de transición, baja $\Delta G^{\ddagger}$ y aumenta la velocidad de la reacción (Fig. 11.5). Veremos ejemplos de estos efectos al examinar las variables de la reacción S_N2.

El sustrato: efectos estéricos en la reacción S_N2

La primera variable de la reacción S_N2 que examinaremos es la pauta de sustitución del sustrato de halogenuro de alquilo. Dado que el estado de transición S_N2 comprende la formación parcial de enlaces entre el nucleófilo que llega y el átomo de carbono del halogenuro de alquilo, parece razonable que un sustrato estéricamente impedido y voluminoso debe evitar el fácil acercamiento del nucleófilo, dificultando la formación del enlace; es decir, el estado de transición para la

FIGURA 11.5 ▼

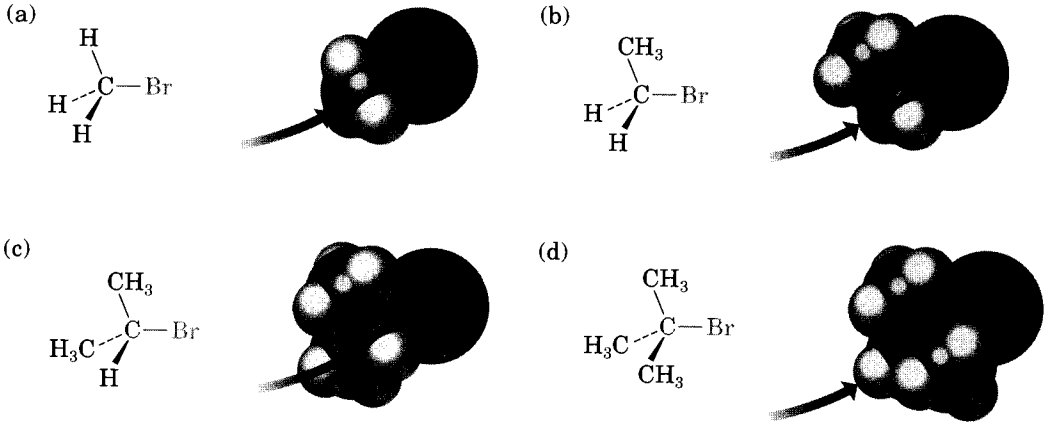
Efectos de los cambios de energía en los reactivos y en el estado de transición sobre la velocidad de reacción. (a) Una energía mayor de los reactivos (curva negra) corresponde a una reacción más rápida (menor $\Delta G^{\ddagger}$). (b) Una energía más alta del estado de transición (curva negra) corresponde a una reacción más lenta (mayor $\Delta G^{\ddagger}$).



reacción de un halogenuro de alquilo estéricamente impedido, cuyo átomo de carbono está "protegido" del ataque del nucleófilo que llega, tiene mayor energía y se forma con más lentitud que el estado de transición correspondiente para un halogenuro de alquilo menos impedido (Fig. 11.6).

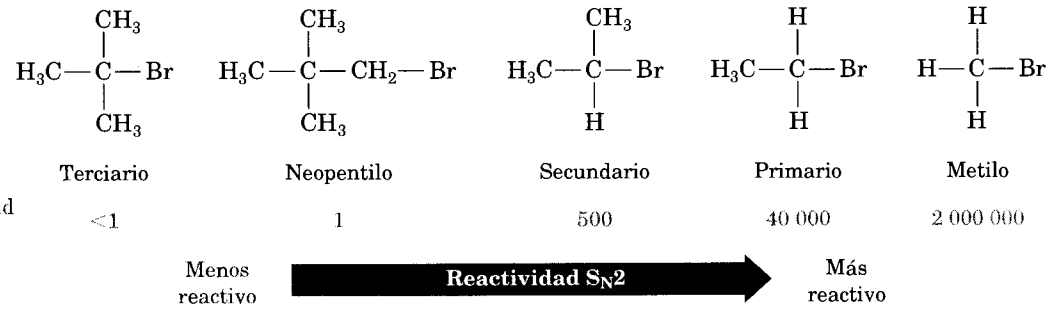
FIGURA 11.6 ▼

Impedimento estérico para la reacción S_N2. Como indican los modelos generados por computadora, el átomo de carbono en (a) el bromoetano es muy accesible y genera una reacción S_N2 rápida. Los átomos de carbono en (b) bromoetano (primario), (c) 2-bromopropano (secundario) y (d) 2-bromo-2-metilpropano (terciario) están cada vez más impedidos y producen reacciones S_N2 cada vez más lentas.



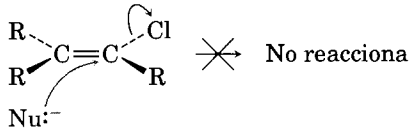
Según se ve en la figura 11.6, crece la dificultad del ataque nucleofílico a medida que aumentan de tamaño los tres sustituyentes enlazados al átomo de carbono sustituido con halógeno. A continuación se indican las reactividades relativas de algunos sustratos.

$$R{-}Br + Cl^- \longrightarrow R{-}Cl + Br^-$$

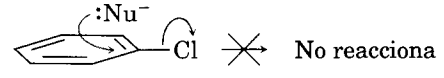


Los halogenuros de metilo son, con mucho, los sustratos más reactivos en las reacciones S_N2, seguidos por los halogenuros de alquilo primario, como los de etilo y propilo. La ramificación del alquilo junto al grupo que sale, como en los halogenuros de isopropilo (2°) desacelera la reacción de modo considerable, y la mayor ramificación —por ejemplo, en los halogenuros de *ter*-butilo (3°)— detiene la reacción. Aun la ramificación a un carbono de distancia del grupo saliente, como en los halogenuros de 2,2-dimetilpropilo (*neopentilo*), desacelera mucho el desplazamiento nucleofílico. *Las reacciones S_N2 sólo pueden suceder en sitios relativamente libres de impedimento* y nada más suelen ser útiles con los halogenuros de metilo, halogenuros primarios y algunos halogenuros secundarios simples.

Aunque no aparecen en el orden anterior de reactividades, los halogenuros vinílicos ($R_2C{=}CRX$) y de arilo son inertes en la reacción S_N2. Es probable que esta falta de reactividad se deba a factores estéricos, porque el nucleófilo que entra tendría que hacerlo en el plano del doble enlace carbono–carbono para efectuar un desplazamiento desde atrás.



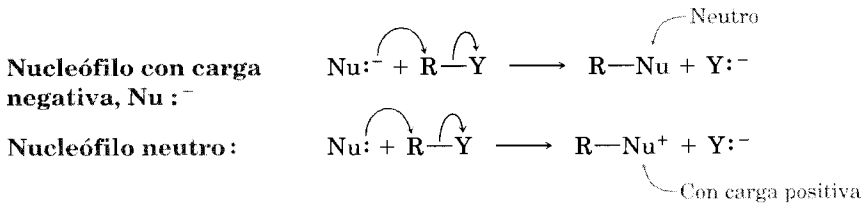
Halogenuro de vinilo



Halogenuro de arilo

El nucleófilo atacante

La naturaleza del nucleófilo atacante es otra variable que tiene gran efecto en la reacción S_N2. Cualquier especie, sea neutral o con carga negativa, puede actuar como nucleófilo siempre que tenga un par de electrones no compartido (esto es, siempre que sea una base de Lewis). Si el nucleófilo tiene carga negativa, el producto es neutro; si es neutro, éste posee carga positiva.



Debido a la gran versatilidad de las reacciones de sustitución nucleofílica, es posible preparar muchos productos a partir de los halogenuros de alquilo. En la tabla 11.1 se ven algunos nucleófilos comunes, en orden aproximado de reactividad, y se presentan los productos de sus reacciones con bromometano.

TABLA 11.1 Algunas reacciones S_N2 con bromometano: $Nu:^- + CH_3Br \longrightarrow NuCH_3 + Br^-$

Nucleófilo		Producto	
Fórmula	Nombre	Fórmula	Nombre
$CH_3S:^-$	Metanotiolato	CH_3SCH_3	Sulfuro de dimetilo
$HS:^-$	Hidrosulfuro	$HSCH_3$	Metanotiol
$N{\equiv}C:^-$	Cianuro	$N{\equiv}CCH_3$	Acetonitrilo
$N{=}N{=}N:^-$	Azida	N_3CH_3	Azidometano
$:I:^-$	Yoduro	ICH_3	Yodometano
$CH_3O:^-$	Metóxido	CH_3OCH_3	Éter dimetílico
$HO:^-$	Hidróxido	$HOCH_3$	Metanol
$:Cl:^-$	Cloruro	$ClCH_3$	Clorometano
$H_2N:$	Amoniaco	$H_3NCH_3Br^-$	Bromuro de metilamonio
$CH_3CO_2:^-$	Acetato	$CH_3CO_2CH_3$	Acetato de metilo
$(CH_3)_3N:$	Trimetilamina	$(CH_3)_3NCH_3Br^-$	Bromuro de tetrametilamonio
$H:^-$	Hidruro	CH_4	Metano

Aunque se efectúan todas las reacciones S_N2 de la tabla 11.1, algunas son mucho más rápidas que otras. ¿Cuáles son las razones de la diferencia de reactividades? ¿Por qué parece que unos reactivos son mucho más "nucleofílicos" que otros?

Las respuestas no son directas. Parte del problema estriba en que el término *nucleofilidad* es impreciso. Se toma por lo general como una medida de la afinidad de un nucleófilo con un átomo de carbono en la reacción S_N2, pero la reactividad de determinado nucleófilo puede cambiar de una reacción a otra. La nucleofilidad exacta de una especie en una reacción dada depende del sustrato, del solvente y aun de las concentraciones de los reactivos. En consecuencia, lo mejor es definir un conjunto de condiciones normales y estudiar la reactividad relativa de varios nucleófilos en un sustrato y en un sistema de solvente. Se ha trabajado mucho en las reacciones S_N2 del bromometano en etanol acuoso y los resultados fueron los siguientes. Observe que el ion hidrosulfuro, HS^-, es unas 125 000 veces más reactivo que el agua.

$$CH_3—Br + Nu:^- \longrightarrow CH_3—Nu + Br^-$$

Nu =	H_2O	$CH_3CO_2^-$	NH_3	Cl^-	OH^-	CH_3O^-	I^-	CN^-	HS^-
Reactividad relativa	1	500	700	1,000	16,000	25,000	100,000	125,000	125,000

Menos reactivo → **Reactividad nucleofílica** → Más reactivo

No se conocen explicaciones completas de las nucleofilidades observadas, pero en los datos se pueden reconocer algunas tendencias:

- **La nucleofilidad es más o menos paralela a la basicidad**, cuando se comparan nucleófilos con el mismo átomo atacante (tabla 11.2). Por ejemplo, el OH^- es más básico y nucleofílico que el ion acetato, $CH_3CO_2^-$, y éste es más básico y nucleófilo que el H_2O. Como la "nucleofilidad" mide la afinidad de una base de Lewis con un átomo de carbono en la reacción S_N2, y la "basicidad" mide la afinidad de una base con un protón, es fácil ver por qué debe haber una correlación entre los dos comportamientos.
- **La nucleofilidad suele aumentar al bajar por un grupo de la tabla periódica.** Así, el HS^- es más nucleófilo que el HO^- y el orden de reactividades de los halogenuros es $I^- > Br^- > Cl^-$. Sin embargo, el asunto es complicado y el orden de nucleofilidad puede cambiar, dependiendo del solvente.
- **En general, los nucleófilos con carga negativa son más reactivos que los neutrales.** Como consecuencia, las reacciones S_N2 se suelen efectuar en condiciones básicas, no en condiciones neutras o ácidas.

TABLA 11.2 Correlación de basicidad y neucleofilidad

Nucleófilo	CH_3O^-	HO^-	$CH_3CO_2^-$	H_2O
Velocidad de la reacción S_N2 con CH_3Br	25	16	0.5	0.001
pK_a del ácido conjugado	15.5	15.7	4.7	−1.7

Problema 11.5 ¿Qué producto espera de la reacción S_N2 entre 1-bromobutano y cada una de estas sustancias?
(a) NaI (b) KOH (c) H–C≡C–Li (d) NH_3

Problema 11.6 ¿Qué sustancia de cada uno de los pares siguientes es más reactiva como nucleófilo? Explique por qué.
(a) $(CH_3)_2N^-$ o $(CH_3)_2NH$ (b) $(CH_3)_3B$ o $(CH_3)_3N$ (c) H_2O o H_2S

El grupo saliente

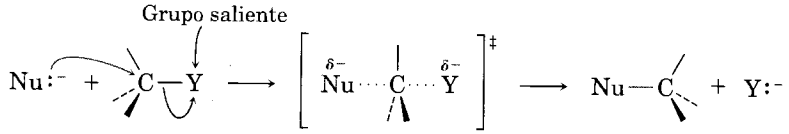
Otra variable que puede afectar la reacción S_N2 es la naturaleza del grupo desplazado por el nucleófilo atacante: el **grupo saliente**. Puesto que una carga negativa expulsa a este grupo en la mayor parte de las reacciones S_N2, cabe esperar que los mejores grupos salientes sean los que estabilizan mejor dicha carga. Además, como la estabilidad de un anión tiene relación inversa con su basicidad (Sec. 2.8), los mejores grupos salientes deben ser las bases más débiles.

Según se indica abajo, las bases más débiles —esto es, los aniones derivados de los ácidos más fuertes— son los mejores grupos salientes. El grupo saliente *p*-toluensulfonato (tosilato) se desplaza con mucha facilidad, al igual que el I^- y el Br^-, pero el Cl^- y el F^- son mucho menos eficaces como grupos salientes.

	OH^-, NH_2^-, OR^-	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	$TosO^-$
Reactividad relativa	$<<1$	1	200	10 000	30 000	60 000

Menos reactivo ← **Reactividad del grupo saliente** → Más reactivo

La razón por la que los aniones estables son buenos grupos salientes se puede comprender al examinar el estado de transición. En el estado de transición para una reacción S_N2, la carga está distribuida entre el nucleófilo que llega y el grupo que sale. Mientras mayor sea el grado de estabilización de carga del grupo saliente, menos energía tendrá el estado de transición y la reacción será más rápida.



Estado de transición
(la carga negativa está deslocalizada sobre Nu: y Y al mismo tiempo)

Tiene igual importancia saber cuáles son los grupos salientes *malos* que saber cuáles son los buenos y los datos anteriores indican con claridad que los nucleófilos no desplazan al F^-, al HO^-, al RO^- ni al H_2N^-. En otras palabras, los fluoruros de alquilo, los alcoholes, los éteres y las aminas no participan normalmente en reacciones S_N2.

$R—F$ $R—OH$ $R—OR'$ $R—NH_2$

Estos compuestos no participan en reacciones S_N2.

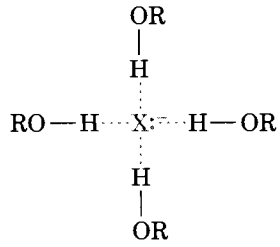
Problema 11.7 Clasifique los compuestos siguientes por reactividad creciente en la reacción S_N2:

CH_3Br, CH_3OTos, $(CH_3)_3CCl$, $(CH_3)_2CHCl$

El solvente

El solvente afecta las velocidades de muchas reacciones S_N2. Los *solventes próticos* —que contienen grupos —OH o —NH— son por lo general los peores en estas reacciones. Los *solventes polares apróticos,* que poseen fuertes dipolos y carecen de grupos —OH y —NH, son los mejores.

Los solventes próticos, como el metanol y el etanol, desaceleran las reacciones S_N2 agrupándose en torno al nucleófilo reactivo, en un proceso llamado **solvatación**. Las moléculas del solvente forman puentes de hidrógeno con el nucleófilo, orientándose y formando una "jaula" a su alrededor, con lo que disminuyen su reactividad.



Anión solvatado (menor nucleofilidad por mayor estabilidad del estado fundamental)

A diferencia de los solventes próticos, que disminuyen las velocidades de las reacciones S_N2 *haciendo bajar* la energía de estado fundamental del nucleófilo, los solventes polares apróticos aumentan las velocidades de las reacciones S_N2 porque *elevan* la energía de estado fundamental del nucleófilo. A este respecto son especialmente valiosos el acetonitrilo, CH_3CN, la dimetilformamida, $(CH_3)_2NCHO$ o "DMF", el sulfóxido de dimetilo $(CH_3)_2SO$, o "DMSO" y la hexametil fosforamida, $[(CH_3)_2N]_3PO$, o "HMPA". Estas sustancias pueden disolver muchas sales, por su gran polaridad, pero tienden a solvatar *cationes* metálicos más que aniones nucleófilos. En consecuencia, los aniones no solvatados y desnudos tienen mayor nucleofilidad y las reacciones S_N2 se efectúan con mayor velocidad. Por ejemplo, se ha observado un aumento de velocidad de 200 000 veces al cambiar de metanol a HMPA, en la reacción del ion azida con 1-bromobutano.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2—Br + N_3^- \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2—N_3 + Br^-$$

Solvente	CH_3OH	H_2O	DMSO	DMF	CH_3CN	HMPA
Reactividad relativa	1	7	1 300	2 800	5 000	200 000

Menos reactivo → **Reactividad del solvente** → Más reactivo

Problema 11.8 Los solventes orgánicos como benceno, éter y cloroformo no son próticos ni muy polares. ¿Qué efecto espera que tengan sobre la reactividad de un nucleófilo en las reacciones S_N2?

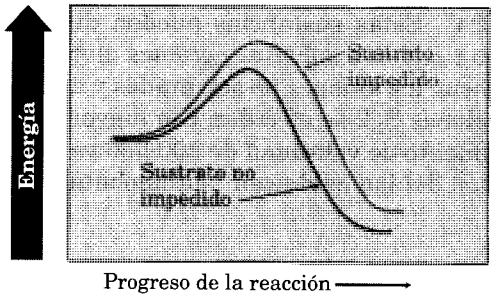
Características de la reacción S_N2: resumen

Ideas clave ▶ Los efectos de las cuatro variables —estructura del sustrato, el nucleófilo, el grupo saliente y el solvente— en las reacciones S_N2 se pueden resumir en las observaciones siguientes y en los diagramas de energía de reacción de la figura 11.7:

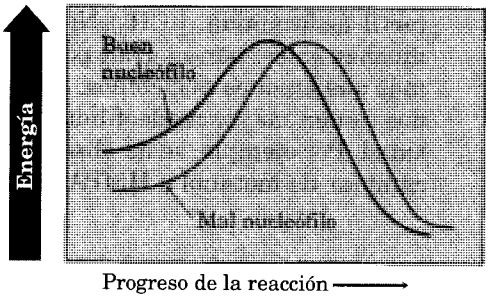
- **Sustrato** El impedimento estérico aumenta la energía del estado de transición; por consiguiente, incrementa $\Delta G^{\ddagger}$ y disminuye la velocidad de reacción. Como consecuencia, las reacciones S_N2 son mejores con los sustratos con metilo y con grupo primario.
- **Nucleófilo** Los nucleófilos más reactivos son menos estables y tienen mayor energía de estado fundamental, con lo que disminuye $\Delta G^{\ddagger}$ y la velocidad de reacción. Los nucleófilos básicos y con carga negativa son más eficaces que los neutros.

FIGURA 11.7 ▼

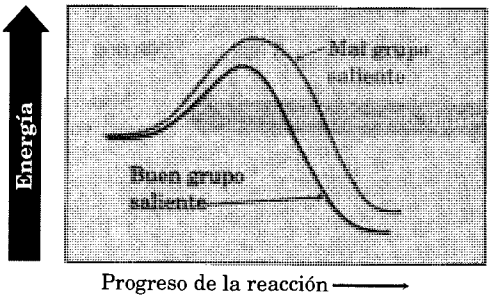
Diagramas de energía de reacción que muestran los efectos de (a) el sustrato, (b) el nucleófilo, (c) el grupo saliente y (d) el solvente, en las velocidades de las reacciones S_N2. Los efectos del sustrato y del grupo saliente se sienten principalmente en el estado de transición; los efectos del nucleófilo y del solvente, en el estado fundamental del reactivo.



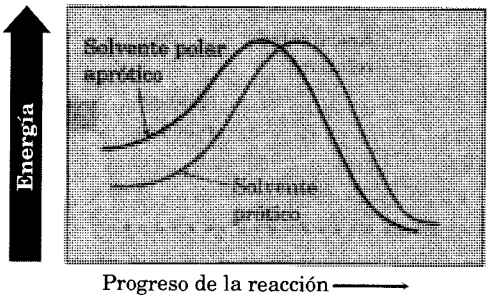
(a)



(b)



(c)



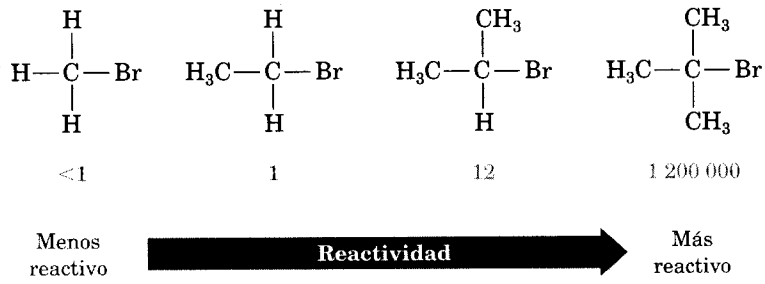
(d)

- **Grupo saliente** Los buenos grupos salientes (aniones más estables) hacen bajar la energía del estado de transición, con lo que disminuyen $\Delta G^{\ddagger}$ y aumentan la velocidad de reacción.
- Solvente Los solventes próticos solvatan al nucleófilo; esto baja su energía de estado final y aumenta $\Delta G^{\ddagger}$, con lo que disminuye la velocidad de reacción. Los solventes polares apróticos rodean al catión acompañante, pero no al anión nucleofílico, con lo que aumentan la energía de estado fundamental del nucleófilo, disminuyen $\Delta G^{\ddagger}$ y aumentan la velocidad de reacción.

11.6 Reacción S_N1

Hemos visto ahora que la reacción S_N2 es la peor cuando se efectúa con un sustrato impedido, un nucleófilo neutro y un solvente prótico. En consecuencia, usted podría esperar que la reacción de un sustrato terciario e impedido con agua —que es prótica y neutra— se encuentre entre las reacciones de sustitución más lentas. Sin embargo, es notable que lo contrario sea lo cierto. La reacción del $(CH_3)_3CBr$, que es halogenuro terciario, con H_2O para formar el alcohol 2-metil-2-propanol, es más de *1 millón de veces* más rápida que la reacción correspondiente del halogenuro de metilo que da metanol.

$$R{-}Br + H_2O \longrightarrow R{-}OH + HBr$$



¿Qué sucede? Está claro que se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica, pero el orden de reactividades parece estar al revés. Estas reacciones no se pueden efectuar con el mecanismo S_N2 que hemos descrito, por lo que debemos concluir que suceden *por un mecanismo alternativo de sustitución.* Ese mecanismo alterno se llama **reacción S_N1** (de *sustitución, nucleofílica* y *unimolecular*). Veamos qué pruebas tenemos de dicha reacción.

11.7 Cinética de la reacción S_N1

La reacción del $(CH_3)_3CBr$ con H_2O parece análoga a la reacción del CH_3Br con OH^-, de suerte que no esperaríamos una cinética de segundo orden —de hecho, no se observa—. En lugar de eso se ve que la velocidad de reacción sólo depende de la concentración del halogenuro de alquilo y que es independiente de la concentración de H_2O. En otras palabras, la reacción es un **proceso de primer orden:**

sólo interviene una molécula en el paso cuya cinética se mide. *La concentración del nucleófilo no aparece en la ecuación de la velocidad.*

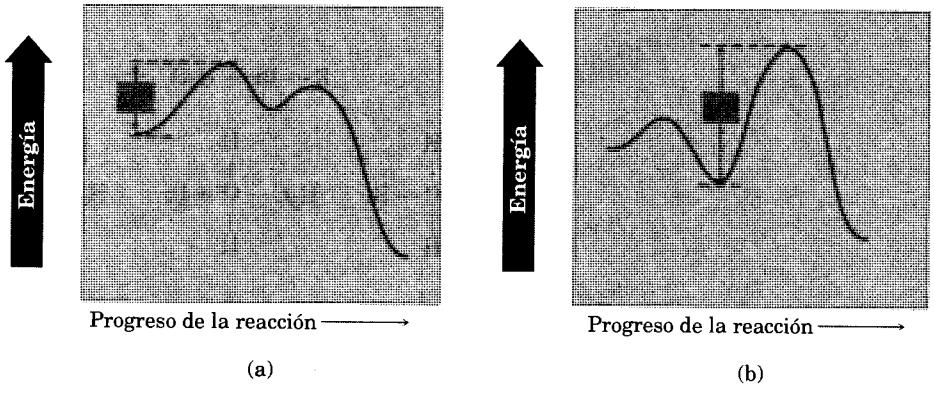
$$\text{Velocidad de reacción} = \text{Rapidez de desaparición del halogenuro de alquilo} = k \times [\text{RX}]$$

¿Cómo se puede explicar este resultado? Para contestar esta pregunta primero habrá que aprender más acerca de las mediciones de velocidades.

Muchas reacciones orgánicas son relativamente complicadas y se llevan a cabo en etapas sucesivas. Uno de estos pasos suele ser menor que los demás y se llama **paso limitante de velocidad** o *paso determinante de velocidad.* No puede avanzar una reacción con más rapidez que su paso limitante de velocidad, que es una especie de congestionamiento de tránsito o cuello de botella. La velocidad general de reacción que se mide en un experimento de cinética, está determinada por la altura de la barrera de energía más grande entre un punto bajo y el alto que le sigue en el diagrama de energía para la reacción. Los diagramas de energía de reacción de la figura 11.8 ilustran el concepto del paso limitante de velocidad.

FIGURA 11.8 ▼

Diagramas de energía de dos reacciones hipotéticas. La diferencia de alturas entre un punto de mínima y el siguiente de máxima determina el paso limitante de velocidad en cada una. En (a), el primer paso es el limitante de velocidad; en (b) es el segundo.



La observación de que la cinética de la reacción S_N1 entre $(CH_3)_3CBr$ con H_2O es de primer orden indica que el halogenuro de alquilo interviene en un paso unimolecular de límite de velocidad. En otras palabras, el 2-bromo-2-metilpropano participa en una reacción espontánea, limitadora de velocidad, sin intervención del nucleófilo. El nucleófilo debe entrar en otra etapa. El mecanismo que se aprecia en la figura 11.9 explica estas observaciones de la cinética.

A diferencia de lo que sucede en una reacción S_N2, donde el grupo saliente se desplaza *al mismo tiempo* que se acerca el nucleófilo que entra, una reacción S_N1 se efectúa perdiendo el grupo saliente *antes* de que se aproxime el nucleófilo que entra. El 2-bromo-2-metilpropano se disocia de manera espontánea para formar el carbocatión *ter*-butilo y Br^- en un paso lento, limitador de velocidad; después, el agua, nucleófila, atrapa de inmediato al carbocatión intermediario en un paso rápido. *El agua no es un reactivo en el paso cuya velocidad determina la cinética.* El diagrama de energía de reacción se ve en la figura 11.10.

FIGURA 11.9 ▼

El mecanismo de la reacción S_N1 entre el 2-bromo-2-metilpropano con H_2O comprende tres pasos. El primero es la disociación unimolecular espontánea del bromuro de alquilo, el cual forma un carbocatión y limita la velocidad.

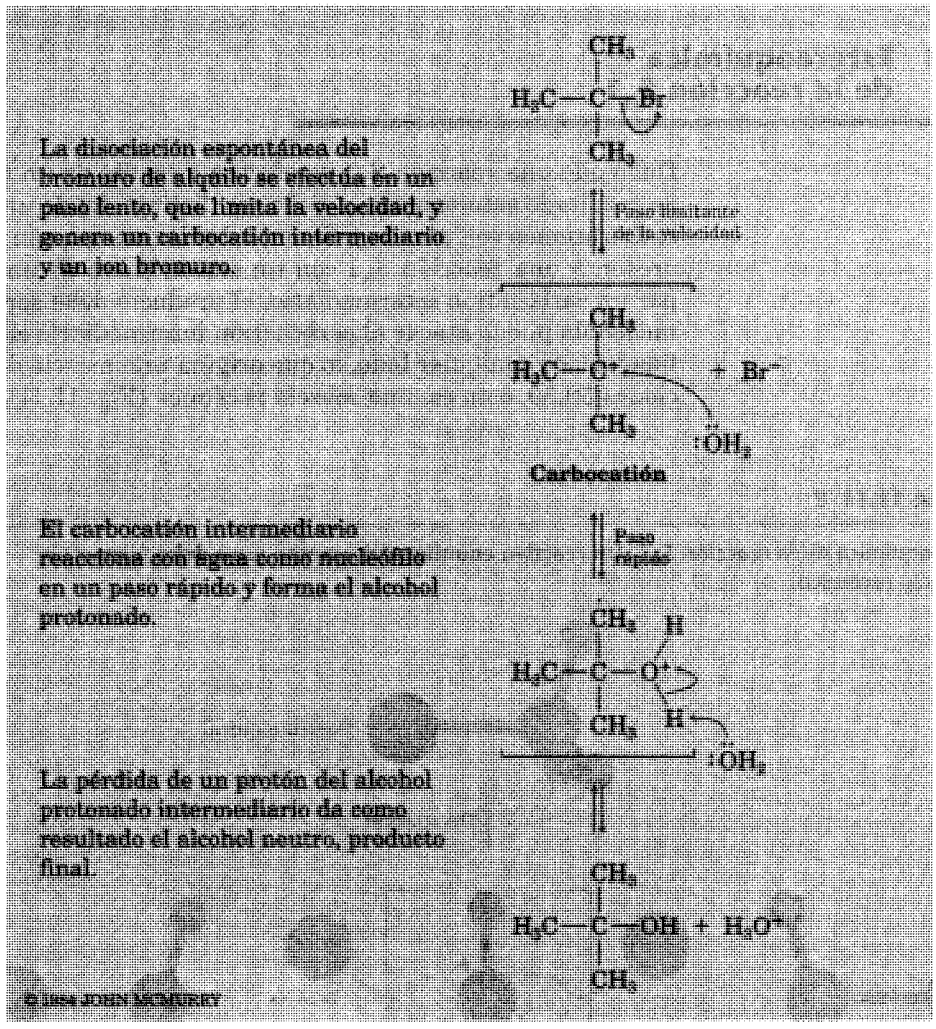
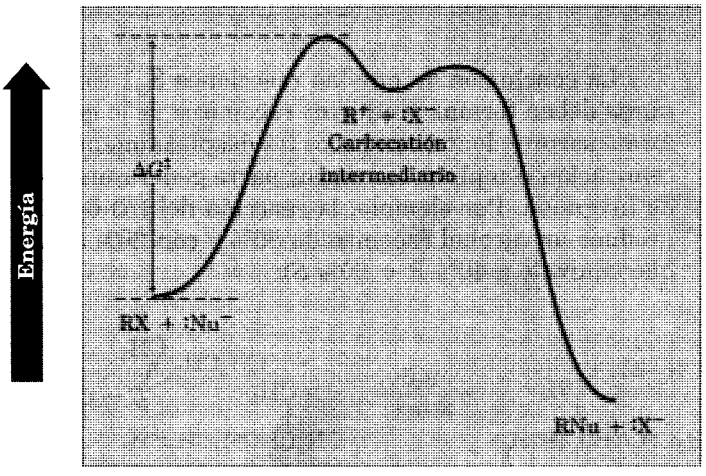


FIGURA 11.10 ▼

Diagrama de energía de una reacción S_N1. El paso limitante de la velocidad es la disociación espontánea del halogenuro de alquilo que forma un carbocatión intermediario.

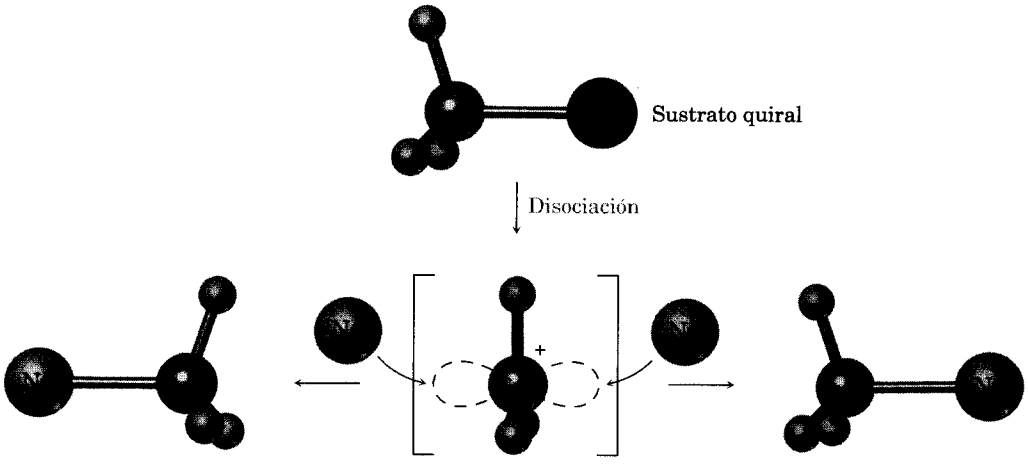


11.8 Estereoquímica de la reacción S_N1

Dado que una reacción S_N1 se efectúa a través de un carbocatión intermediario, su resultado estereoquímico debe ser distinto del de una reacción S_N2. Ya que los carbocationes son planos y tienen hibridación sp^2, son aquirales. Por tanto, si se presenta una reacción S_N1 con un enantiómero de un reactivo quiral y se pasa por un carbocatión intermediario, el producto debe ser ópticamente inactivo. Un nucleófilo puede atacar al carbocatión intermediario simétrico con la misma facilidad desde cualquier lado, lo que origina una mezcla de enantiómeros en proporciones 50:50, esto es, una mezcla racémica (Fig. 11.11).

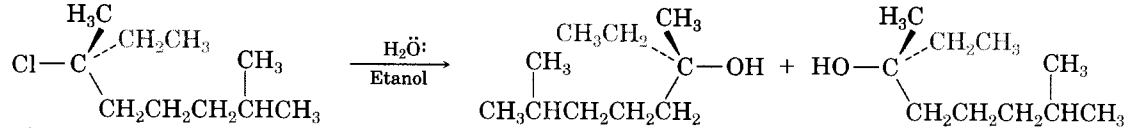
FIGURA 11.11 ▼

Estereoquímica de la reacción S_N1. Un reactivo enantioméricamente puro debe formar un producto racémico.



50% de inversión de la configuración | **Carbocatión intermediario plano y aquiral** | **50% de retención de la configuración**

La conclusión de que las reacciones S_N1 con sustratos enantioméricamente puros deben formar productos racémicos es lo que se observa. Sin embargo y en forma sorprendente, son pocos los desplazamientos S_N1 en que se aprecia una racemización completa. La mayor parte genera un pequeño excedente (de 0 a 20%) de inversión. Por ejemplo, la reacción del (*R*)-6-cloro-2,6-dimetiloctano con H_2O produce un alcohol racemizado 80% y con 20% de inversión (80% *R,S* + 20% *S*, que equivale a 40% *R* + 60% *S*):



(*R*)-6-Cloro-2,6-dimetiloctano | **40% *R* (retención)** | **60% *S* (inversión)**

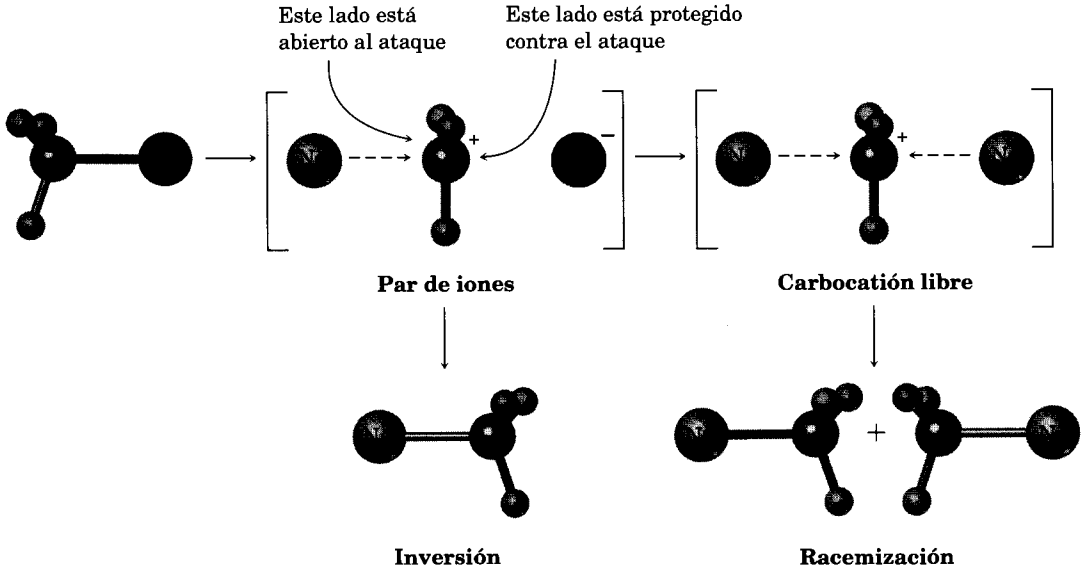
Saul Winstein

Nació en Montreal, Canadá, en 1912, y recibió su doctorado en 1938, en el Tecnológico de California. Fue profesor de la Universidad de California, en Los Ángeles, donde estudió los mecanismos de las reacciones, en especial de aquellas en que intervienen carbocationes. Murió en 1969.

La probable razón de la falta de una racemización completa en la mayor parte de las reacciones S_N1 es que intervienen **pares de iones**. Según esta explicación, propuesta por primera vez por Saul Winstein, el sustrato se disocia y forma una estructura en que los dos iones siguen poco asociados y el carbocatión se protege del ataque nucleofílico en un lado del anión saliente. Si hay cierta cantidad de sustitución antes de que los dos iones se terminen de separar, se observará cierta inversión neta de la configuración (Fig. 11.12).

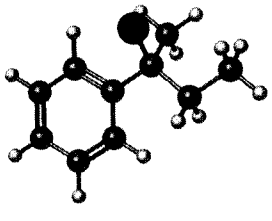
FIGURA 11.12 ▼

Hipótesis del par de iones en las reacciones S_N1. El grupo saliente bloquea un lado del carbocatión intermediario contra el ataque del nucleófilo, con lo que produce cierta inversión de configuración, más que la racemización completa.

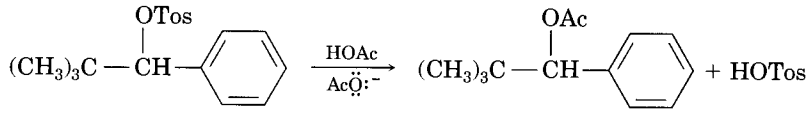


Problema 11.9 ¿Qué producto o productos espera obtener de la reacción de (*S*)-3-cloro-3-metiloctano con ácido acético? Indique la estereoquímica del reactivo y la del producto.

Problema 11.10 Asigne configuración al sustrato siguiente e indique la estereoquímica y la identidad del producto que obtendría en la reacción S_N1 con agua (negro = Br):



Problema 11.11 Entre los numerosos ejemplos de reacciones S_N1 que se llevan a cabo con racemización incompleta, se encuentra uno que describió Winstein en 1952. El tosilato de 2,2-dimetil-1-fenil-1-propanol ópticamente puro ($[\alpha]_D = -30.3°$) se calienta en ácido acético y forma el acetato correspondiente ($[\alpha]_D = +5.3°$). Si sucediera la inversión completa, el acetato ópticamente puro tendría $[\alpha]_D = +53.6°$. ¿Qué porcentajes de racemización y de inversión ofrece esta reacción?



$[\alpha]_D = -30.3°$ **$[\alpha]_D$ observada = +5.3°**
($[\alpha]_D$ ópticamente pura = +53.6°)

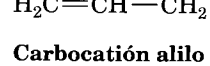
11.9 Características de la reacción S_N1

Al igual que la reacción S_N2, la S_N1 está muy influida por variables como el solvente, el grupo saliente, la estructura del sustrato y la naturaleza del nucleófilo atacante. Los factores que hacen disminuir $\Delta G^{\ddagger}$, sea bajando el nivel de energía del estado de transición o aumentando la energía del estado fundamental, favorecen las reacciones S_N1 más rápidas. Por el contrario, los factores que aumentan $\Delta G^{\ddagger}$ al incrementar la energía del estado de transición o disminuir la del reactivo, desaceleran la reacción S_N1.

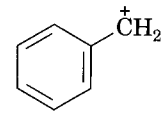
El sustrato

Según el postulado de Hammond (Sec. 6.11), cualquier factor que estabilice un intermediario de gran energía también debe estabilizar el estado de transición que conduce a ese intermediario. En virtud de que el paso limitador de velocidad en la reacción S_N1 es la disociación unimolecular espontánea del sustrato para formar un carbocatión, cabe esperar que la reacción sea favorecida siempre que se forme un carbocatión intermediario estabilizado y eso es lo que ocurre: *cuanto más estable es el carbocatión intermediario, la reacción S_N1 es más rápida.*

Ya hemos visto (Sec. 6.10) que el orden de estabilidad de los carbocationes de alquilo es 3° > 2° > 1° > $-CH_3$. A esta lista hay que agregar los cationes alilo y bencilo, estabilizados por resonancia:



Carbocatión alilo



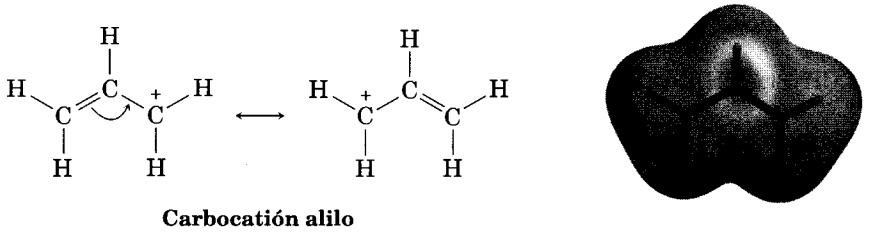
Carbocatión bencilo

De la misma manera que los *radicales* alílicos son excepcionalmente estables debido a que el electrón no apareado se puede deslocalizar sobre un sistema de or-

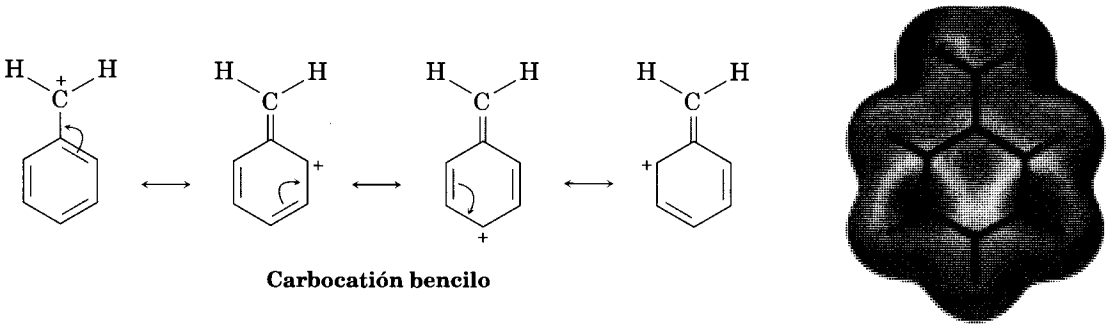
bital π ampliado (Sec. 10.6), los *carbocationes* alílicos y bencílicos tienen una estabilidad excepcional. (La palabra **bencílico** quiere decir "vecino de un anillo aromático".) Como se indica en la figura 11.13, un catión alílico tiene dos formas de resonancia. En una, el doble enlace está "a la izquierda" y en el otro "a la derecha". Sin embargo, un catión bencílico tiene *cuatro* formas de resonancia y todas contribuyen al híbrido general de resonancia.

FIGURA 11.13 ▼

Formas de resonancia de los carbocationes alilo y bencilo. Los mapas de potencial electrostático muestran que la carga positiva está deslocalizada sobre el sistema π en ambos casos.

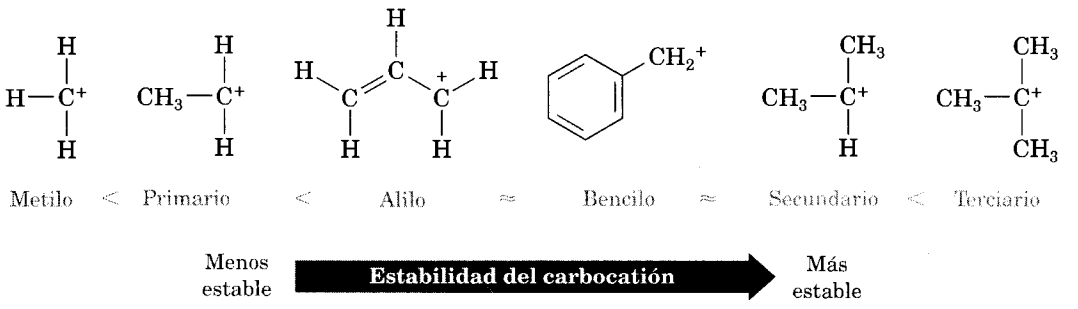


Carbocatión alilo



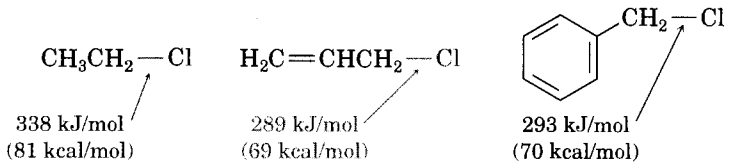
Carbocatión bencilo

Debido a la estabilización por resonancia, un carbocatión *primario*, alílico o bencílico, tiene casi la misma estabilidad que un carbocatión *secundario* de alquilo. De igual manera, un carbocatión *secundario* alílico o bencílico posee más o menos la misma estabilidad que un carbocatión *terciario* de alquilo:



Este orden de estabilidad de los carbocationes es el mismo que el orden de reactividades de halogenuros de alquilo y tosilatos en las reacciones S_N1.

Por cierto, se debe mencionar que los sustratos alílicos y bencílicos son especialmente reactivos en las reacciones S_N2, igual que en las S_N1. Los enlaces C—X alílicos y bencílicos son unos 50 kJ/mol (12 kcal/mol) más débiles que los enlaces saturados correspondientes, por lo que se rompen con más facilidad.



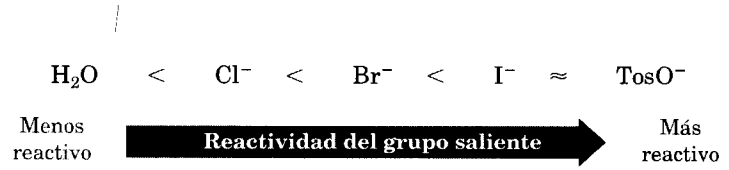
Problema 11.12 Clasifique las sustancias siguientes por su probable reactividad S_N1 creciente.

$$CH_3CH_2Br, \quad H_2C{=}CHCH(Br)CH_3, \quad H_2C{=}CHBr, \quad CH_3CH(Br)CH_3$$

Problema 11.13 El 3-bromo-1-buteno y el 1-bromo-2-buteno participan en la reacción S_N1 casi con la misma velocidad, aun cuando uno es un halogenuro secundario y el otro es primario. Explique por qué.

El grupo saliente

Durante la descripción de la reactividad S_N2 dedujimos que los mejores grupos salientes deben ser los que son más estables; esto es, las bases conjugadas de los ácidos fuertes. En la reacción S_N1 se ve que hay un orden idéntico de reactividades porque el grupo saliente participa en forma directa en el paso limitante de velocidad. De esta manera, se advierte que el orden de reactividad en S_N1 es



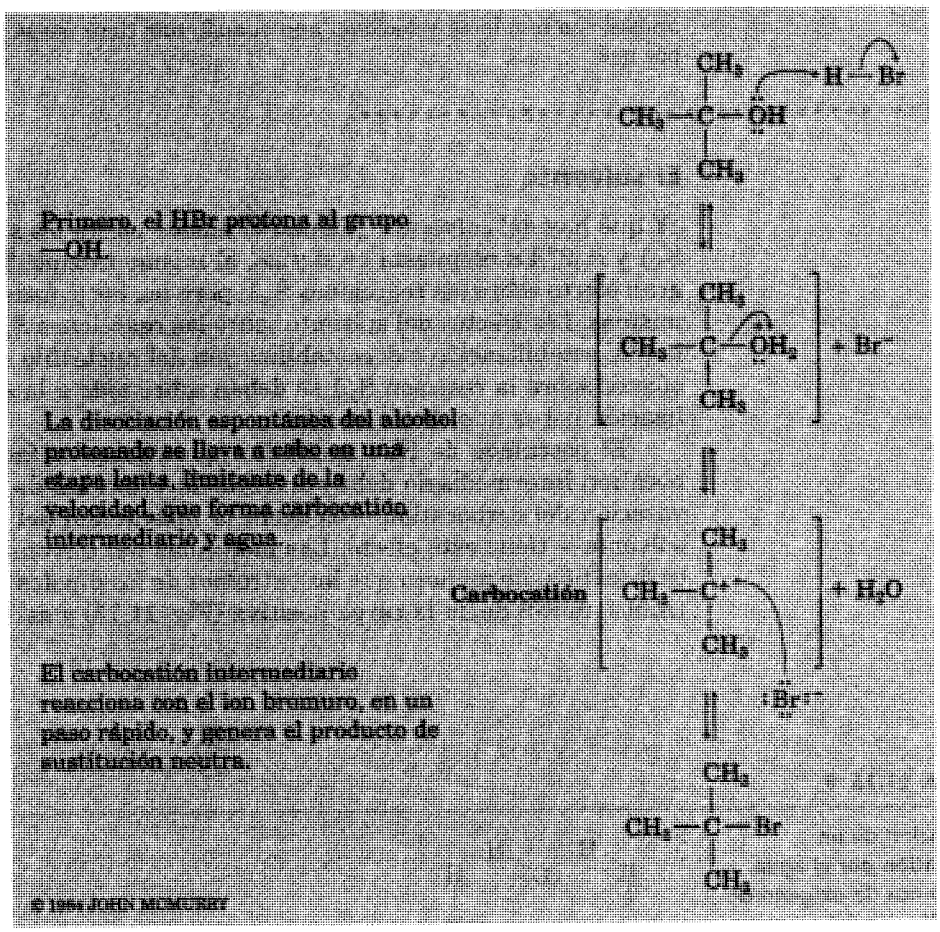
Observe que en la reacción S_N1, que se suele efectuar en condiciones ácidas, el agua neutra puede funcionar como grupo saliente. Esto sucede, por ejemplo, cuando se prepara un halogenuro de alquilo a partir de un alcohol terciario por medio de la reacción con HBr o HCl (Sec. 10.7). Primero se protona el alcohol y después pierde H_2O en forma espontánea, generando un carbocatión. Al reaccionar el carbocatión con el ion halogenuro se produce el halogenuro de alquilo (Fig. 11.14). Si se sabe que interviene una reacción S_N1 en la conversión de alcoholes en halogenuros de alquilo, se comprenderá por qué la reacción sólo funciona bien con los alcoholes terciarios: estas sustancias reaccionan con la máxima rapidez porque producen los carbocationes intermediarios más estables.

El nucleófilo

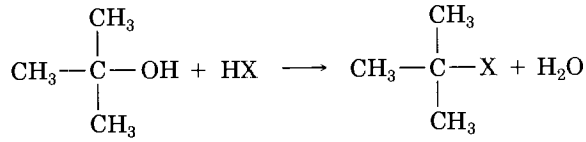
La naturaleza del nucleófilo atacante es importante en las reacciones S_N2. ¿También pesa en la determinación de la velocidad de una reacción S_N1? La respuesta es no. Por su naturaleza, la reacción S_N1 se efectúa pasando por una etapa limi-

FIGURA 11.14 ▼

Mecanismo de la reacción S_N1 entre un alcohol terciario y HBr que da lugar a un halogenuro de alquilo. El agua neutra es el grupo saliente.



tante de la velocidad en que el nucleófilo agregado no interviene en la cinética. El nucleófilo no entra en la reacción sino hasta después de que se efectúa la disociación limitante de la velocidad, por lo que no afecta la velocidad de reacción. Por ejemplo, la reacción del 2-metil-2-propanol con HX se lleva a cabo a la misma velocidad, ya sea que X sea Cl, Br o I:



2-Metil-2-propanol (La misma velocidad cuando X = Cl, Br, I)

Además, los nucleófilos neutros son tan efectivos como los de carga negativa por lo que las reacciones S_N1 se llevan a cabo con frecuencia en condiciones neutras o ácidas.

Problema 11.14 El 1-cloro-1,2-difeniletano reacciona con el ion fluoruro y con la trietilamina, nucleófilos ambos, con la misma velocidad, aun cuando uno tiene carga y el otro es neutro. Explique por qué.

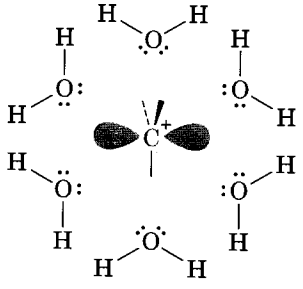
El solvente

¿Y qué hay del solvente? ¿Tienen el mismo efecto los solventes en las reacciones S_N1 y S_N2? La respuesta es sí y no, al mismo tiempo. Sí; los solventes tienen un gran efecto sobre las reacciones S_N1; pero no, las causas de esos efectos no son las mismas. Los efectos del solvente sobre las reacciones S_N2 se deben principalmente a la estabilización o desestabilización del nucleófilo *reactivo*. Sin embargo, sus efectos sobre la reacción S_N1 se deben sobre todo a la estabilización o desestabilización del *estado de transición*.

El postulado de Hammond dice que cualquier factor que estabilice al carbocatión intermediario debe aumentar la velocidad de una reacción S_N1. La solvatación del carbocatión —es decir, la interacción del ion con las moléculas del solvente— tiene este efecto. Las moléculas del solvente se orientan rodeando al carbocatión, de manera que los extremos de los dipolos del solvente, ricos en electrones, miran hacia la carga positiva (Fig. 11.15) y así estabilizan al ion.

FIGURA 11.15 ▼

Solvatación de un carbocatión por el agua. Los átomos de oxígeno de las moléculas del solvente, ricos en electrones, se orientan en torno al carbocatión con carga positiva y lo estabilizan.



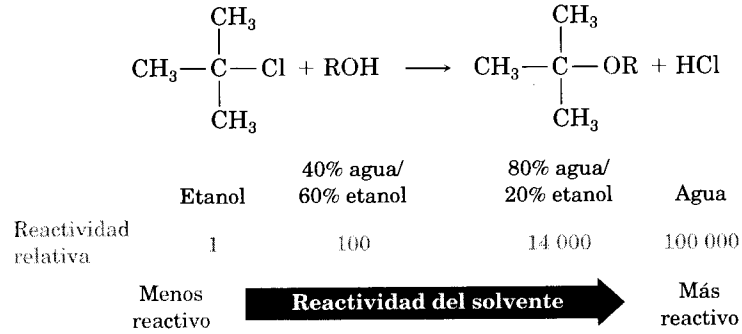
Las propiedades de un solvente que contribuyen a su capacidad de estabilizar iones por solvatación se relacionan con la polaridad del mismo. Los solventes polares, como el agua, el metanol y el sulfóxido de dimetilo, son buenos para solvatar iones, pero la mayor parte de los éteres e hidrocarburos, que son no polares, son pésimos.

La polaridad del solvente se expresa en función de la **constante dieléctrica (*P*)**, que mide la capacidad de un solvente para funcionar como aislante de cargas eléctricas. Los solventes con baja constante dieléctrica, como los hidrocarburos, son no polares, mientras los que tienen constante dieléctrica alta, como el agua, son polares. La tabla 11.3 es una lista de constantes dieléctricas para algunos solventes comunes.

TABLA 11.3 Constantes dieléctricas para algunos solventes comunes

Nombre	Constantes dieléctricas	Nombre	Constantes dieléctricas
Solventes apróticos		Solventes próticos	
Hexano	1.9	Ácido acético	6.2
Benceno	2.3	Etanol	24.3
Éter dietílico	4.3	Metanol	33.6
Cloroformo	4.8	Ácido fórmico	58.0
Hexametilfosforamida (HMPA)	30	Agua	80.4
Dimetilformamida (DMF)	38		
Sulfóxido de dimetilo (DMSO)	48		

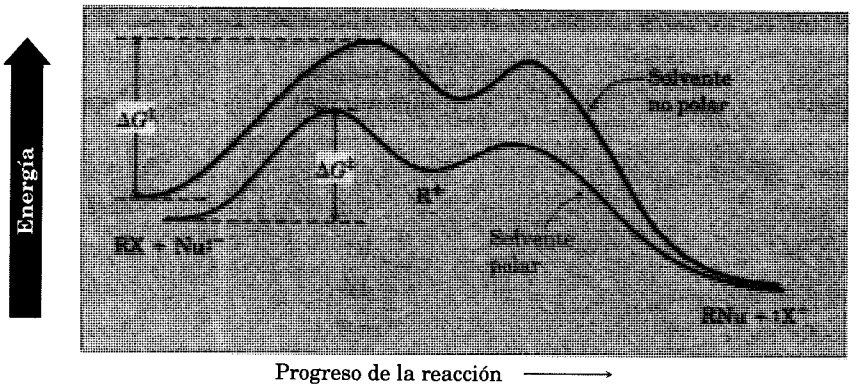
Las reacciones S_N1 se efectúan con mucha mayor rapidez en solventes polares que en los no polares. Por ejemplo, en la reacción del 2-cloro-2-metilpropano, se observa un aumento de velocidad de 100 000, al cambiar de etanol a agua. Los aumentos de velocidad al pasar de solventes de hidrocarburo a agua son tan grandes que no se pueden medir con precisión.



Se debe subrayar de nuevo que las reacciones S_N1 y S_N2 tienen grandes efectos de solvente, pero por distintas razones. Las reacciones S_N2 se *desfavorecen* en solventes próticos porque la *energía de estado fundamental* del nucleófilo atacante disminuye con la solvatación. Las reacciones S_N1 se *favorecen* en solventes próticos, ya que la *energía del estado de transición* que forma el carbocatión intermediario baja por solvatación. Para ver la diferencia, compare el diagrama de energía de una reacción S_N1 de la figura 11.16 con el de la figura 11.7d, donde se ilustró el efecto del solvente en la reacción S_N2.

FIGURA 11.16 ▼

Efecto del solvente en una reacción S_N1. La energía del estado de transición disminuye mucho por la solvatación en un solvente polar.

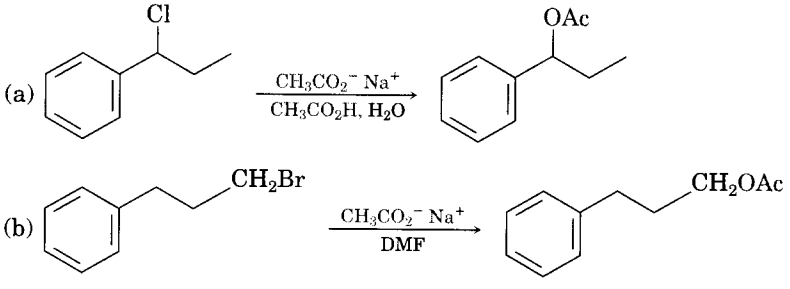


Características de la reacción S_N1: resumen

Ideas clave ▶ Los efectos de las cuatro variables (estructura del sustrato, grupo saliente, nucleófilo y solvente) se resumen a continuación:

- **Sustrato** — Los mejores sustratos forman los carbocationes más estables. En consecuencia, las reacciones S_N1 son mejores para halogenuros terciarios, alílicos y bencílicos.
- **Grupo saliente** — Los buenos grupos salientes (los aniones más estables), aumentan la velocidad de reacción bajando la energía del estado de transición que conduce a la formación del carbocatión.
- **Nucleófilo** — El nucleófilo no debe ser básico para evitar una eliminación competitiva del HX (Sec. 11.11), pero por lo demás no afecta la velocidad de reacción. Los nucleófilos neutros funcionan bien.
- **Solvente** — Los solventes polares estabilizan al carbocatión intermediario por solvatación, con lo cual aumentan la velocidad de reacción.

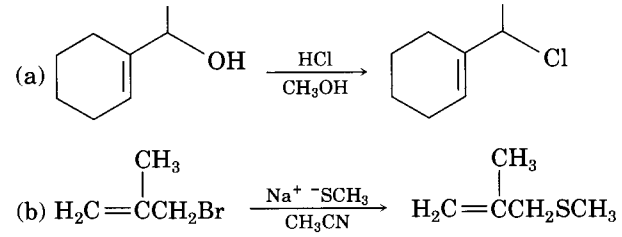
Problema de práctica 11.2 Pronostique si es probable que cada una de estas reacciones de sustitución sea S_N1 o S_N2:



Estrategia En cada reacción, vea con detenimiento las estructuras del sustrato, el grupo saliente, el nucleófilo y el solvente. A continuación decida, de acuerdo con los resúmenes al final de la sección 11.5 y de esta sección, si es probable que se favorezca una reacción S_N1 o una S_N2. Es más probable que ocurran reacciones S_N1 con sustratos terciarios, alílicos o bencílicos, con grupos salientes de halogenuro, nucleófilos no básicos y solventes neutros o ácidos. Es más factible que se presenten reacciones S_N2 con sustratos primarios, grupos salientes halogenuro, buenos nucleófilos y solventes polares apróticos.

Solución (a) Es probable que sea una reacción S_N1 porque el sustrato es secundario y bencílico, el nucleófilo es débilmente básico y el solvente es ácido.
(b) Es factible que sea una reacción S_N2, ya que el sustrato es primario, el nucleófilo es razonablemente bueno y el solvente es polar y aprótico.

Problema 11.15 Diga si las reacciones siguientes de sustitución serán S_N1 o S_N2:

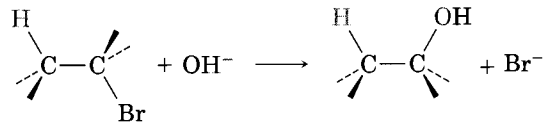


11.10 Reacciones de eliminación de halogenuros de alquilo: regla de Zaitsev

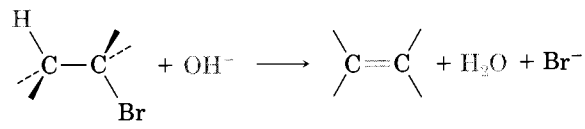
Al comenzar este capítulo dijimos que son posibles dos clases de reacción cuando un nucleófilo o base de Lewis reacciona con un halogenuro de alquilo. El nucleófilo puede atacar en el carbono y sustituir al halogenuro o atacar en el hidrógeno vecino y causar la eliminación de HX para formar un alqueno:

Alexander M. Zaitsev
Nació en Kazan, Rusia, en 1841, y recibió su doctorado de la Universidad de Leipzig en 1866. Fue profesor en la Universidad de Kazan de 1870 a 1903, y en la de Kiev. Muchos de sus alumnos llegaron a tener puestos docentes en toda Rusia. Falleció en 1910.

Sustitución



Eliminación

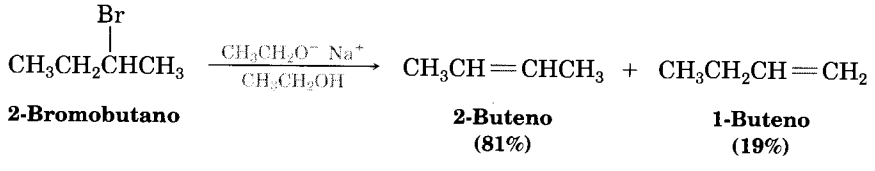


Las reacciones de eliminación son más complicadas que las de sustitución por varias razones. Por ejemplo, está el problema de la regioquímica: ¿qué productos resultan de la pérdida de HX de un halogenuro asimétrico? De hecho, casi

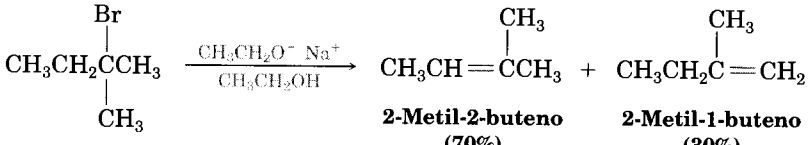
siempre las reacciones de eliminación producen *mezclas* de alquenos y lo mejor que se puede hacer es pronosticar cuál será el producto principal.

Según una regla formulada en 1875 por Alexander Zaitsev, químico ruso, las reacciones de eliminación inducidas por bases suelen producir el alqueno más sustituido (el más estable); esto es, el alqueno con más sustituyentes alquilo en los carbonos del doble enlace. Por ejemplo, en los dos casos siguientes se aplica con claridad la **regla de Zaitsev**. El alqueno más sustituido predomina en ambos casos, cuando se usa etóxido de sodio en etanol como base.

Regla de Zaitsev En la eliminación de HX de un halogenuro de alquilo, predomina el alqueno más sustituido.



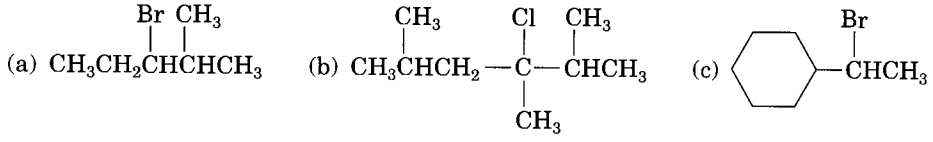
2-Bromobutano **2-Buteno (81%)** **1-Buteno (19%)**



2-Bromo-2-metilbutano **2-Metil-2-buteno (70%)** **2-Metil-1-buteno (30%)**

La eliminación de HX de un halogenuro de alquilo es un método excelente de preparación de alquenos, pero el asunto es complicado porque las reacciones de eliminación se pueden efectuar a través de dos trayectorias mecánicas, igual que las sustituciones. Describiremos las dos trayectorias más comunes: las *reacciones E1* y *E2*.

Problema 11.16 ¿Qué productos espera de las reacciones de eliminación de los halogenuros de alquilo siguientes? ¿Cuál será el producto principal en cada caso?

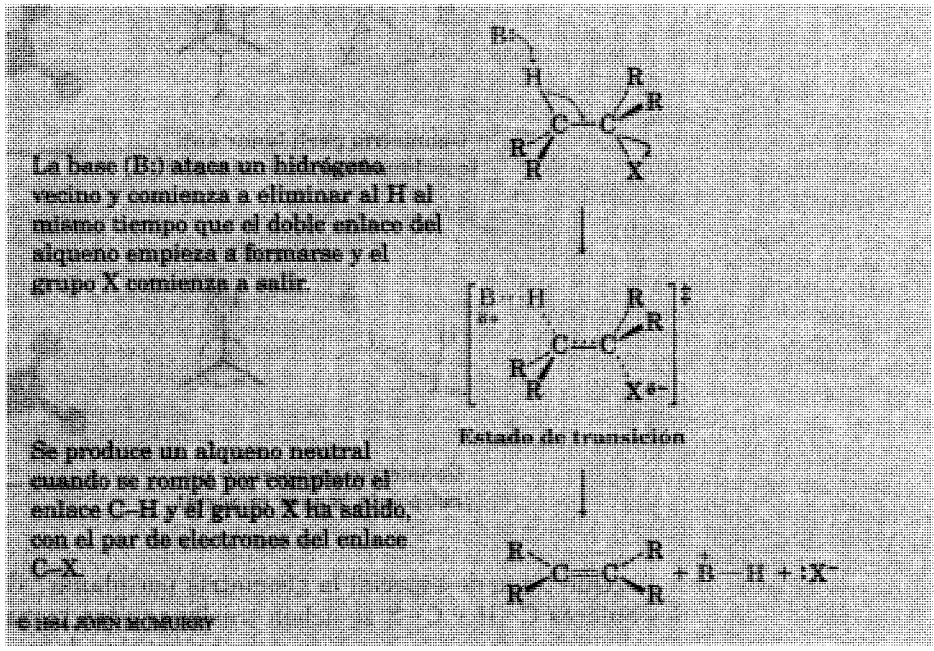


11.11 Reacción E2

La **reacción E2** (de *eliminación, bimolecular*) sucede cuando un halogenuro de alquilo se trata con una base fuerte, como un ion hidróxido o uno alcóxido, RO^-. Es el camino que se sigue con más frecuencia en la eliminación y se puede describir como en la figura 11.17.

FIGURA 11.17 ▼

Mecanismo de la reacción E2 de un halogenuro de alquilo. Esta reacción se presenta en un paso, a través de un estado de transición en que el doble enlace se comienza a formar al mismo tiempo que salen los grupos H y X.

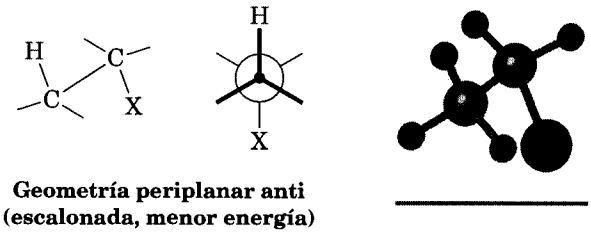


Al igual que la reacción S_N2, la E2 se lleva a cabo en un paso, sin productos intermediarios. A medida que la base atacante comienza a sustraer un H^+ de un carbono junto al grupo saliente, se inicia el rompimiento del enlace C−H, se empieza a establecer un enlace C=C y el grupo saliente comienza a alejarse, llevando consigo al par de electrones del enlace C−X.

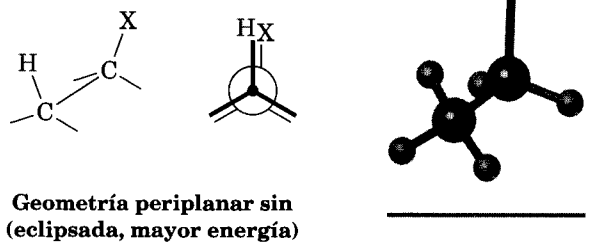
Entre las pruebas que respaldan este mecanismo está la medición de la cinética de reacción. En virtud de que tanto la base como el halogenuro de alquilo participan en el único paso, que es el limitante de la velocidad, las reacciones E2 presentan una cinética de segundo orden. En otras palabras, las reacciones E2 se apegan a la ley de velocidad

$$\text{Velocidad} = k \times [\text{RX}] \times [\text{Base}]$$

Una segunda prueba, más contundente, incluye la estereoquímica de las eliminaciones E2. Como se ha demostrado con una gran cantidad de experimentos, las reacciones E2 siempre se presentan con una geometría **periplanar**, que quiere decir que los cuatro átomos reaccionantes —el hidrógeno, los dos carbonos y el grupo saliente— están en el mismo plano. Hay dos geometrías posibles de esta clase: la **periplanar sin**, en que el H y el X se encuentran del mismo lado de la molécula, y la geometría **periplanar anti**, en que ambos están en lados opuestos. De las dos, la periplanar anti se favorece desde el punto de vista de energía, porque permite que los sustitutos de los dos carbonos adopten una relación escalonada, mientras que en la geometría sin se requiere que los sustituyentes del carbono estén eclipsados.



Geometría periplanar anti (escalonada, menor energía)

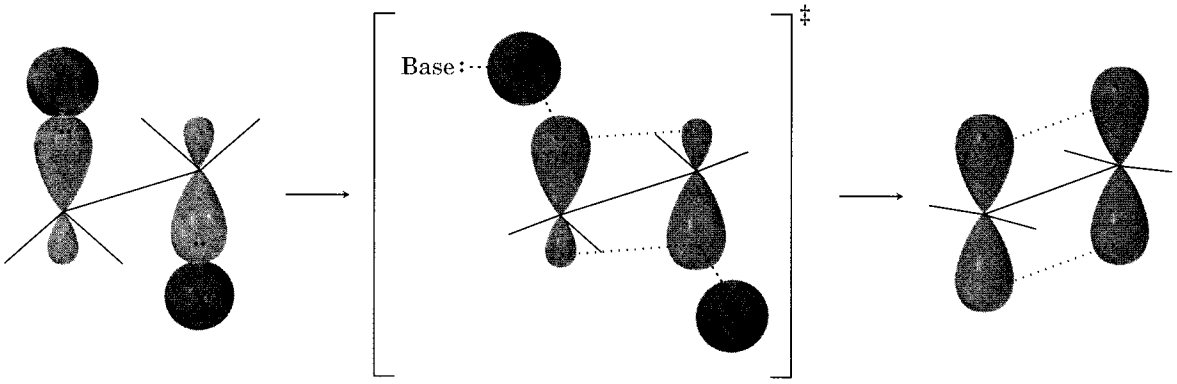


Geometría periplanar sin (eclipsada, mayor energía)

¿Qué tiene de especial la geometría periplanar? Como los orbitales σ sp^3 en los enlaces C–H y C–X se deben traslapar para transformarse en orbitales p π en el alqueno formado, también debe haber algo de traslape en el estado de transición. Esto se facilita más si todos los orbitales están en el mismo plano al comenzar; esto es, si son periplanares (Fig. 11.18).

FIGURA 11.18 ▼

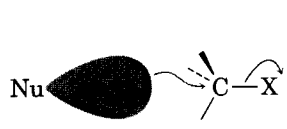
Estado de transición de la reacción E2 entre un halogenuro de alquilo y una base. Para que se traslapen los orbitales *p* que se están formando en el estado de transición, se requiere la geometría periplanar del reactivo.



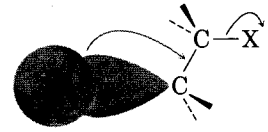
Reactivo periplanar anti **Estado de transición anti** **Producto alqueno**

Puede ser útil imaginar que las reacciones de eliminación E2 con geometría periplanar se parecen a las reacciones S_N2 con geometría de 180 grados. En una reacción S_N2, un par de electrones del nucleófilo entrante empuja y saca al grupo saliente del lado opuesto de la molécula (ataque por detrás). En una reacción

E2, un par de electrones de un enlace C–H vecino empuja y saca al grupo saliente por el lado opuesto de la molécula (periplanar anti).

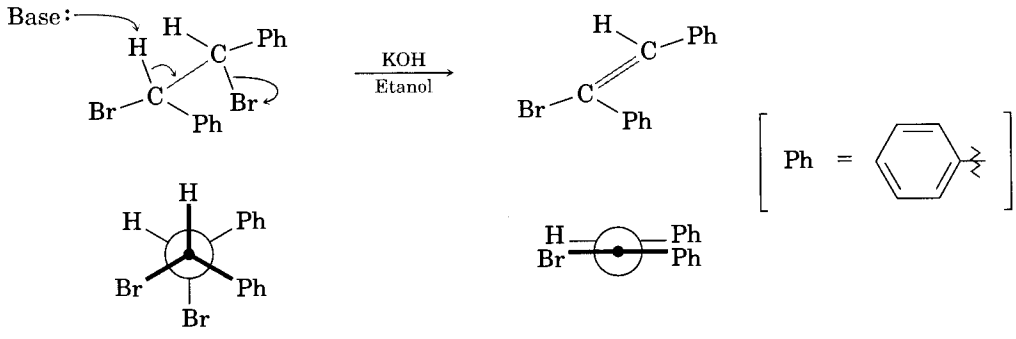


Reacción S_N2 (ataque por detrás)



Reacción E2 (periplanar anti)

La geometría periplanar anti para las eliminaciones E2 tiene consecuencias estereoquímicas específicas, que aportan pruebas del mecanismo propuesto. Sólo para citar un ejemplo, el *meso*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano sufre eliminación cuando se trata con una base para obtener sólo alqueno *E* puro. No se forma nada del alqueno *Z* isomérico porque el estado de transición que conduce a éste debe tener geometría periplanar sin.



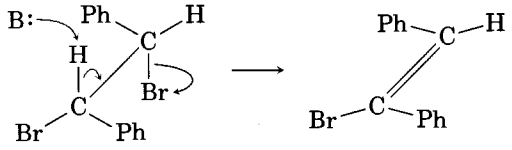
***meso*-1,2-Dibromo-1,2-difeniletano (geometría periplanar anti)**

(*E*)-1-Bromo-1,2-difeniletileno

Problema de práctica 11.3 ¿Qué estereoquímica esperaría que tenga el alqueno obtenido por eliminación E2 del (1*S*,2*S*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano?

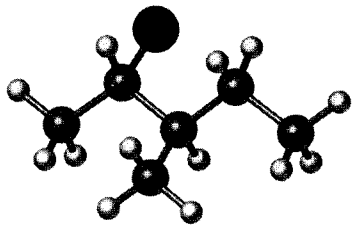
Estrategia Dibuje la fórmula del reactivo con el –H y el grupo saliente en arreglo periplanar anti. Luego, realice la eliminación manteniendo los sustituyentes aproximadamente en sus mismos lugares y vea qué alqueno resulta.

Solución Trace la fórmula del (1*S*,2*S*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano para ver su estereoquímica de modo que los grupos –H y –Br que va a eliminar sean periplanares anti (los modelos moleculares ayudan mucho aquí). La eliminación del HBr de esa conformación produce (*Z*)-1-bromo-1,2-difeniletileno.



Problema 11.17 ¿Qué estereoquímica espera que tenga el alqueno obtenido por eliminación E2 del (1*R*,2*R*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano? Trace una proyección de Newman de la conformación del reactivo.

Problema 11.18 ¿Qué estereoquímica espera que tenga el alqueno trisustituido que se obtiene por eliminación E2 del siguiente halogenuro de alquilo al tratarlo con KOH? (Negro = Br.)



11.12 Reacciones de eliminación y conformación del ciclohexano

Derek H. R. Barton

Nació en Gravesend, Inglaterra, en 1918, y recibió doctorados en filosofía y en ciencias en el Imperial College, de Londres. Entre sus numerosos puestos, fue profesor en el Imperial College, la Universidad de Londres, Glasgow, el Institut de Chimie des Substances Naturelles y, por último, en la Universidad Texas A & M. Recibió el Premio Nobel de Química en 1969, y fue armado caballero por la reina Isabel en 1972. Murió en 1998.

La geometría periplanar anti de las reacciones E2 es muy importante en los anillos de ciclohexano, donde la geometría en silla impone una relación rígida entre los sustituyentes de los átomos de carbono vecinos (Sec. 4.9). Como hizo notar Derek Barton en un trabajo célebre de 1950, gran parte de la reactividad química de los ciclohexanos sustituidos está controlada por su conformación. Veamos la deshidrohalogenación E2 de los clorociclohexanos, para tener un ejemplo de ese control de conformación.

El requisito periplanar anti para las reacciones E2 se cumple en los ciclohexanos sólo si el hidrógeno y el grupo saliente son diaxiales trans (Fig. 11.19). Si alguno, el grupo saliente o el hidrógeno, es ecuatorial, no puede efectuarse la eliminación E2.

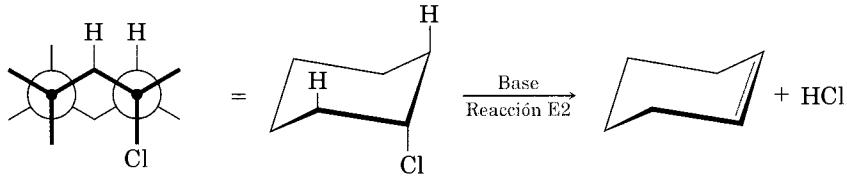
La eliminación del HCl de los cloruros de mentilo y de neomentilo isoméricos (Fig. 11.20), da un buen ejemplo de este requisito diaxial trans. El cloruro de neomentilo sufre la eliminación de HCl al reaccionar con el ion etóxido, con rapidez 200 veces mayor que el cloruro de mentilo. Además, el cloruro de neomentilo produce el 3-menteno como alqueno principal, mientras que el cloruro de mentilo da 2-menteno.

Podemos comprender la diferencia de reactividades de los cloruros isoméricos de mentilo examinando las conformaciones en silla más favorables de las moléculas de reactivo. El cloruro de neomentilo tiene la conformación que se ve en la figura 11.20a, con los grupos metilo e isopropilo ecuatoriales y el cloro axial: una geometría perfecta para la eliminación E2. La pérdida del átomo de hidrógeno en C4 se efectúa con facilidad y forma el alqueno más sustituido, el 3-menteno, apegándose a la regla de Zaitsev.

FIGURA 11.19 ▼

Requisito geométrico para la reacción E2 en un ciclohexano. El grupo saliente y el hidrógeno deben ser axiales para que sea posible la eliminación periplanar anti.

Cloro axial: H y Cl son periplanares anti



Cloro ecuatorial: H y Cl no son periplanares anti

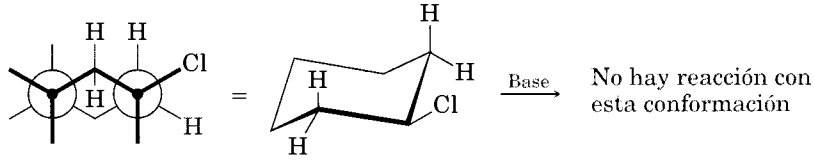
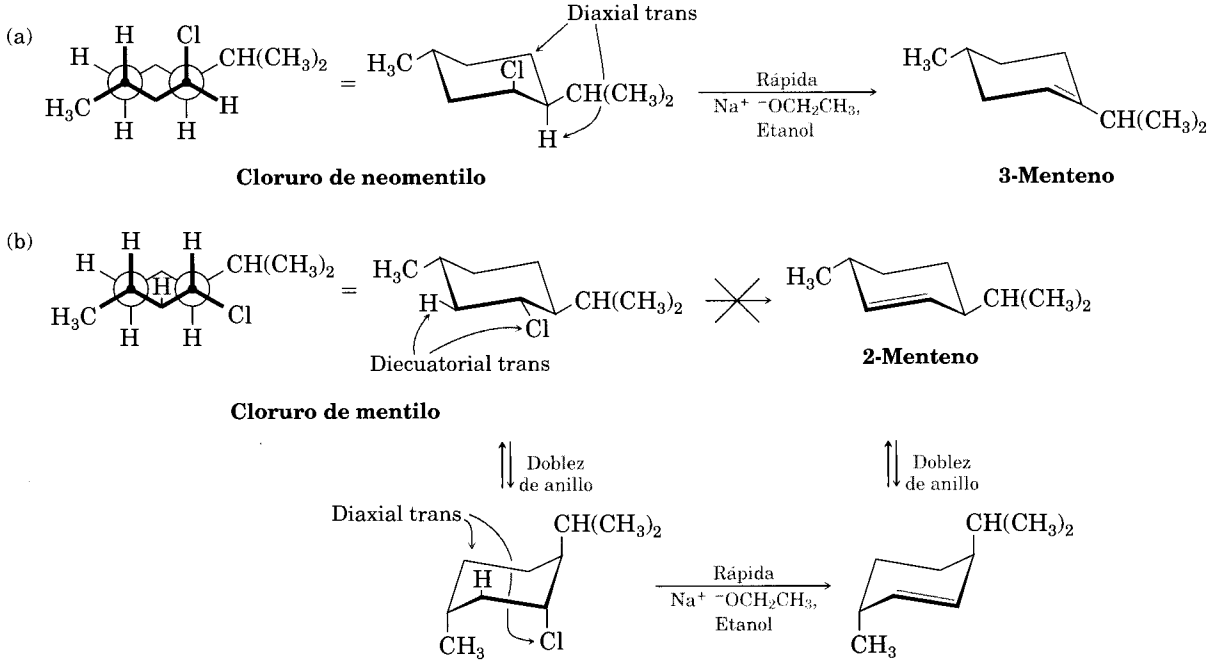


FIGURA 11.20 ▼

Deshidrocloración de los cloruros de mentilo y de neomentilo. (a) El cloruro de neomentilo pierde HCl de su conformación más estable, pero (b) el cloruro de mentilo debe doblar primero su anillo para que pueda perder HCl.



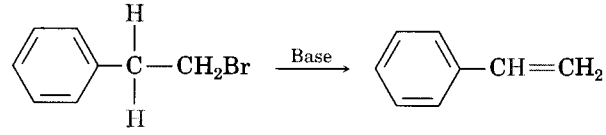
En cambio, el cloruro de mentilo tiene una conformación en que los tres sustituyentes son ecuatoriales (Fig. 11.20b). A fin de alcanzar la geometría necesaria para la eliminación, el cloruro de mentilo debe doblar primero su anillo para tener una conformación en silla, de mayor energía, en que los tres sustituyentes son axiales. Entonces sucede la eliminación E2 del único hidrógeno diaxial trans, formando 2-menteno. El efecto neto de la sencilla modificación de la estereoquímica del cloro se traduce en un cambio de 200 veces en la velocidad de la reacción y en una alteración completa del producto. La química de la molécula está controlada por su conformación.

Problema 11.19 ¿Cuál isómero espera que tenga la eliminación E2 más rápida, el *trans*-1-bromo-4-*ter*-butilciclohexano, o el *cis*-1-bromo-4-*ter*-butilciclohexano? Dibuje la estructura de cada molécula en su conformación más estable en silla y explique su respuesta.

11.13 Efecto isotópico del deuterio

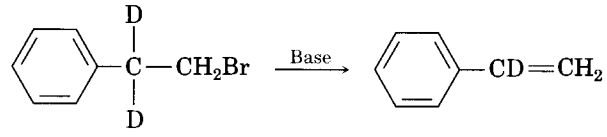
Una prueba final que respalda el mecanismo E2 se encuentra en un fenómeno llamado **efecto isotópico del deuterio**. Por razones que no explicaremos, un enlace carbono–*hidrógeno* es un poco más débil [unos 5 kJ/mol (1.2 kcal/mol)] que el enlace respectivo carbono–*deuterio*. Así, un enlace C—H se rompe con más facilidad que uno C—D equivalente y la rapidez de escisión del enlace C—H es mayor. Un ejemplo de cómo se puede usar este efecto para obtener información mecánica es la eliminación de HBr, inducida por una base, del 1-bromo-2-feniletano, que es 7.11 veces más rápida que la eliminación correspondiente de DBr del 1-bromo-2,2-dideuterio-2-feniletano:

Reacción más rápida



1-Bromo-2-feniletano

Reacción más lenta



1-Bromo-2,2-dideuterio-2-feniletano

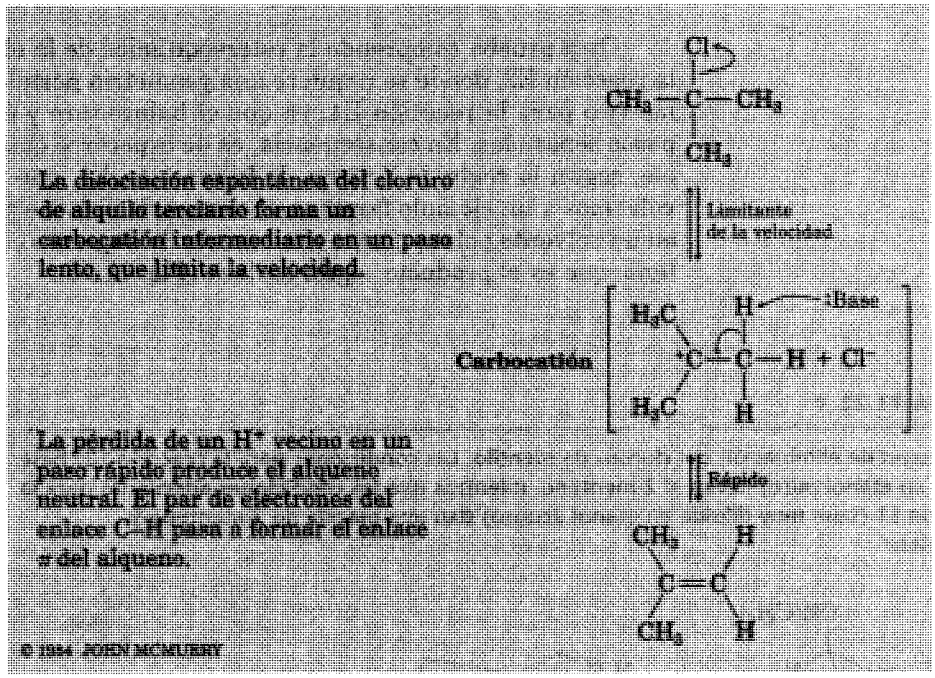
Este resultado indica que el enlace C—H (o el C—D) se rompe *en el paso limitante de velocidad*, lo cual concuerda con nuestra representación de la reacción E2 como proceso en un paso. Si no fuera así, no podríamos medir una diferencia de velocidades.

11.14 Reacción E1

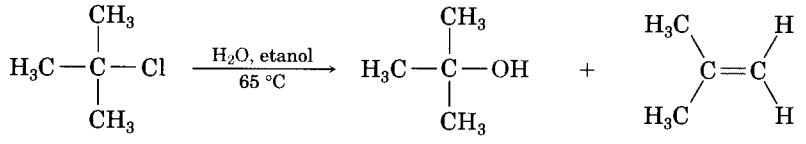
Así como la reacción E2 es análoga a la reacción S_N2, hay un análogo de la reacción S_N1, denominado **reacción E1** (de *eliminación* y *unimolecular*). Esta reacción se puede formular como se ve en la figura 11.21 para la eliminación del HCl del 2-cloro-2-metilpropano.

FIGURA 11.21 ▼

Mecanismo de la reacción E1. Intervienen dos pasos: el primero limita la velocidad y posee un carbocatión intermediario.



Las eliminaciones E1 comienzan con la misma disociación unimolecular que describimos en la reacción S_N1, pero seguida por la pérdida de H^+ del carbocatión intermediario, en vez de la sustitución. De hecho, las reacciones E1 y S_N1 suceden normalmente en competencia, siempre que se trata un halogenuro de alquilo con un solvente prótico con un nucleófilo no básico. Por consiguiente, los mejores sustratos para la reacción E1 son los mismos que para las reacciones S_N1 y se suelen obtener mezclas de productos de sustitución y eliminación. Por ejemplo, cuando se calienta el 2-cloro-2-metilpropano a 65 °C en etanol acuoso al 80%, se obtiene una mezcla de 2-metil-2-propanol (S_N1) y de 2-metilpropeno (E1) en proporciones 64:36:



2-Cloro-2-metilpropano **2-Metil-2-propanol (64%)** **2-Metilpropeno (36%)**

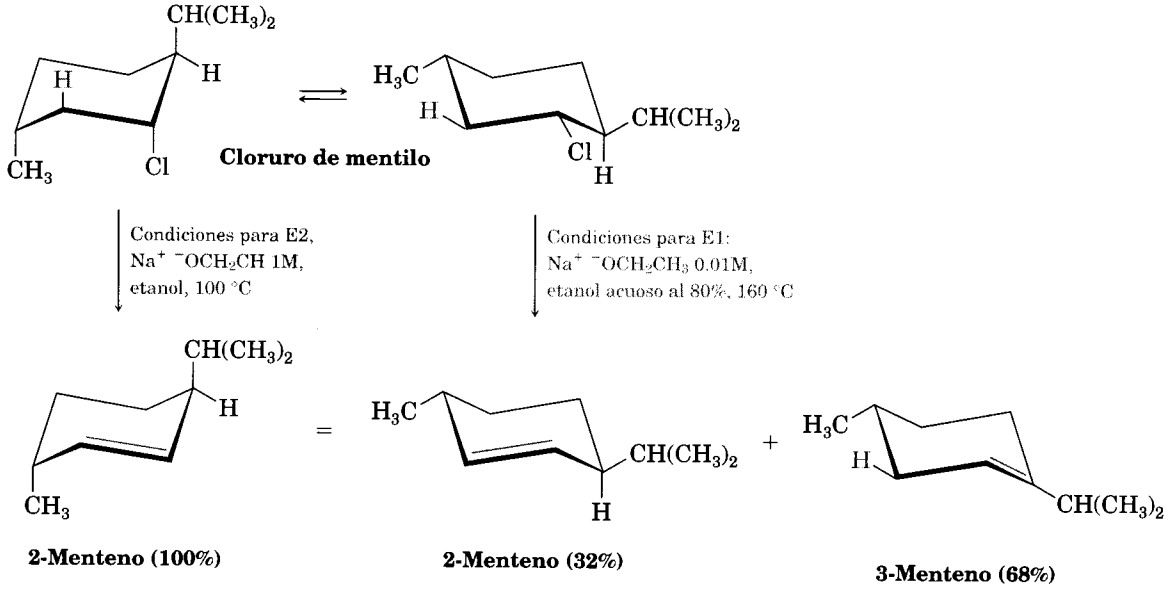
Se han obtenido muchas pruebas en favor del mecanismo E1. Por ejemplo, las reacciones E1 tienen una cinética de primer orden que coincide con un proceso espontáneo de disociación, limitante de la velocidad:

$$\text{Velocidad} = k \times [\text{RX}]$$

Otra prueba comprende la estereoquímica de la eliminación. A diferencia de la reacción E2, donde se requiere una geometría periplanar, no hay requisito geométrico para la reacción E1, ya que el halogenuro y el hidrógeno se pierden en pasos separados. En consecuencia, es de esperarse obtener el producto más estable, según la regla de Zaitsev, de la reacción E1, que es lo que se encuentra. Si volvemos a un ejemplo familiar, el cloruro de mentilo pierde HCl por reacción E1 en un solvente polar y forma una mezcla de alquenos en que predomina el 3-menteno, que es el producto según Zaitsev (Fig. 11.22).

FIGURA 11.22 ▼

Reacciones de eliminación del cloruro de mentilo. Las condiciones para la reacción E2 (base fuerte en etanol puro) llevan al 2-menteno, mientras que las condiciones adecuadas para la reacción E1 (base muy diluida en etanol acuoso) dan una mezcla de 2-menteno y 3-menteno.



2-Menteno (100%) **2-Menteno (32%)** **3-Menteno (68%)**

Una última evidencia a favor del mecanismo de las reacciones E1 es que no muestran el efecto isotópico del deuterio. Como la ruptura del enlace C–H (o C–D) sucede *después* del paso limitante de la velocidad y no durante él, no se puede medir una diferencia de velocidades con un sustrato deuterado y uno no deuterado.

11.15 Resumen de reactividad: S_N1, S_N2, E1 y E2

¿Cómo puede resumir estas reacciones? ¿Cómo puede pronosticar cuál se presentará en un caso determinado? ¿Habrá una sustitución o una eliminación? La reacción, ¿será bimolecular o unimolecular? No hay respuestas rígidas a estas preguntas, pero es posible reconocer ciertas tendencias y establecer algunas generalizaciones (tabla 11.4).

TABLA 11.4 Resumen de las reacciones de sustitución y eliminación

Tipo de halogenuro	S_N1	S_N2	E1	E2
RCH_2X (primario)	No sucede	Muy favorecida	No sucede	Sucede cuando se usan bases fuertes
R_2CHX (secundario)	Puede presentarse con los halogenuros bencílicos y alílicos	Se da en competencia con la reacción E2	Puede darse con los halogenuros bencílicos y alílicos	Se favorece cuando se emplean bases fuertes
R_3CX (terciario)	Se favorece en solventes hidrocarbonos	No ocurre	Se presenta en competencia con la reacción S_N1	Se favorece cuando se utilizan bases

- **Halogenuros de alquilo primario:** se efectúa la sustitución S_N2 si se usa un buen nucleófilo, como RS^-, I^-, CN^-, NH_3 o Br^-. La eliminación E2 se presenta si se utiliza una base fuerte con mucho impedimento estérico, como un *ter*-butóxido.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[THF\text{–}HMPA]{Na^+\ ^-CN} CH_3CH_2CH_2CH_2CN$$

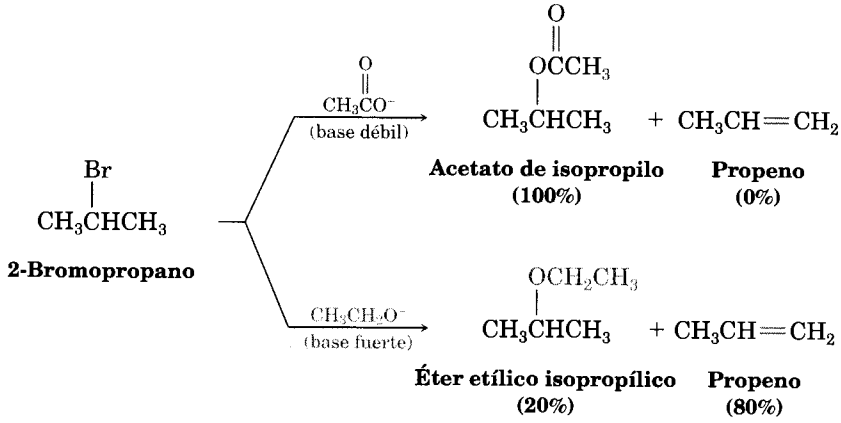
1-Bromobutano — **Pentanonitrilo (90%)**

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{(CH_3)_3CO^-\ K^+} CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

1-Bromobutano — **1-Buteno (85%)**

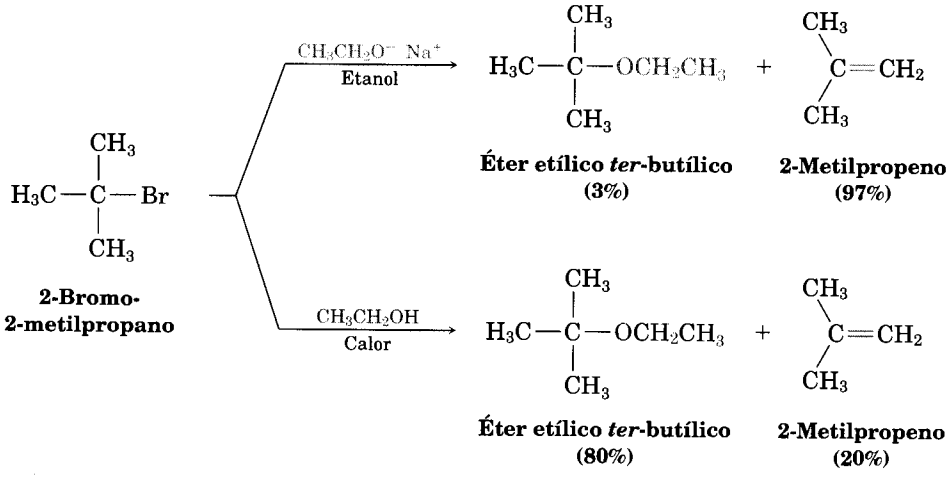
- **Halogenuros de alquilo secundario:** se presentan la sustitución S_N2 y la eliminación E2 en competencia y con frecuencia se obtiene una mezcla

de productos. Si se usa un nucleófilo débilmente básico en un solvente polar aprótico, predomina la sustitución S_N2; con una base fuerte, como $CH_3CH_2O^-$, OH^- o NH_2^-, prevalece la eliminación E2. Por ejemplo, el 2-bromopropano tiene distintas reacciones cuando se trata con ion etóxido (base fuerte, E2) y con ion acetato (base débil, S_N2):

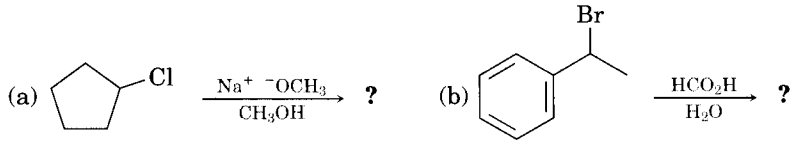


Los halogenuros de alquilo secundario, en especial los alílicos y los bencílicos, también pueden tener reacciones S_N1 y E1 si se usan nucleófilos poco básicos en solventes próticos, como el etanol o el ácido acético.

- **Halogenuros de alquilo terciario:** hay eliminación E2 cuando se usa una base como OH^- y RO^-. Por ejemplo, el 2-bromo-2-metilpropano forma el producto de eliminación con 97% de rendimiento cuando se trata con ion etóxido en etanol. En contraste, una reacción en condiciones neutras (calentar en etanol puro) da una mezcla de productos de sustitución S_N1 y de eliminación E1.

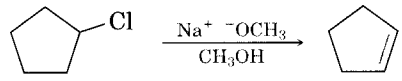


Problema de práctica 11.4 Diga si cada una de estas reacciones será, probablemente, S_N1, S_N2, E1 o E2, y pronostique sus productos:



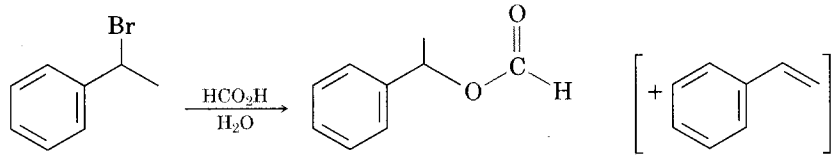
Estrategia Examine con cuidado las estructuras del sustrato, del grupo saliente, del nucleófilo y del solvente en cada reacción. A continuación decida, con ayuda de la tabla 11.4, qué clase de reacción es más probable que se presente.

Solución (a) Un sustrato secundario y no alílico puede tener una reacción S_N2 con un buen nucleófilo en un solvente polar aprótico, pero participará en una reacción E2 si se trata con una base fuerte en un solvente prótico. En este caso, es probable que predomine la reacción E2.



Reacción E2

(b) Un sustrato bencílico secundario puede tener una reacción S_N2 si se trata con un nucleófilo no básico en un solvente polar aprótico y participará en una reacción E2 al tratarlo con una base fuerte. En condiciones ácidas próticas, como las del ácido fórmico (HCO_2H), es probable tener una reacción S_N1 y también algo de la reacción E1.

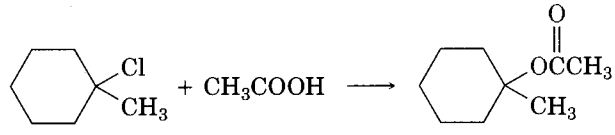


S_N1 **E1**

Problema 11.20 Diga si cada una de estas reacciones puede ser S_N1, S_N2, E1 o E2:

(a) 1-Bromobutano + NaN_3 ⟶ 1-Azidobutano

(b) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 + KOH \longrightarrow CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$



11.16 Reacciones de sustitución en síntesis orgánicas

La razón por la que describimos con tanto detalle las reacciones de sustitución nucleofílica es por su gran importancia en química orgánica. De hecho, ya hemos visto varias reacciones de sustitución en los capítulos anteriores, aunque no las identificamos entonces como de sustitución. Por ejemplo, en la sección 8.9 dijimos que los iones acetiluro reaccionan bien con los halogenuros de alquilo primario y dan alquino.

$$RC{\equiv}C{:}^{-}\ Na^{+} + R'CH_2X \longrightarrow RC{\equiv}CCH_2R' + NaX$$

donde X = Br, I u OTos

La alquilación del ion acetiluro es una reacción S_N2, por lo cual se comprende que sólo los halogenuros y tosilatos de alquilo primario reaccionan bien. Dado que el ion acetiluro es una base fuerte y también un buen nucleófilo, la eliminación E2 compite con la alquilación S_N2, cuando se usa un sustrato secundario o terciario. Por ejemplo, con la reacción del 1-hexinuro de sodio con 2-bromopropano se obtiene el producto de eliminación, no el de sustitución:

$$\underset{\textbf{1-Hexinuro de sodio}}{CH_3(CH_2)_3C{\equiv}C{:}^{-}\ Na^{+}} + CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3 \longrightarrow \begin{cases} CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CCH(CH_3)_2 \\ \textbf{7\% } \mathbf{S_N2} \\ + \\ CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CH + CH_3CH{=}CH_2 \\ \textbf{93\% E2} \end{cases}$$

Entre otras reacciones de sustitución que hemos visto están algunas de las que se usan para preparar halogenuros de alquilo a partir de los alcoholes. En la sección 10.7 dijimos, por ejemplo, que se pueden preparar halogenuros de alquilo tratando alcoholes con HX —hoy reconocemos que estas reacciones son sustituciones nucleofílicas de halogenuro sobre los alcoholes protonados—. Los alcoholes terciarios reaccionan con una ruta o vía S_N1 en que interviene la disociación unimolecular del alcohol protonado y el resultado es un carbocatión, mientras que los alcoholes primarios reaccionan con una vía S_N2, donde interviene el desplazamiento bimolecular directo de H_2O del alcohol protonado (Fig. 11.23).

Otra reacción de sustitución que ya describimos es la conversión de los alcoholes primarios y secundarios en bromuros de alquilo, cuando se tratan con PBr_3 (Sec. 10.7). Aunque el OH^- es un mal grupo saliente y no se puede desplazar en forma directa por medio de nucleófilos, la reacción con PBr_3 transforma al hidroxilo en un grupo saliente más adecuado, con lo cual lo activa para el desplazamiento nucleofílico. Los alcoholes reaccionan con PBr_3 y forman dibromofosfitos ($ROPBr_2$), que son sustratos muy reactivos en las reacciones S_N2. A continuación se presenta el desplazamiento por Br^-, muy rápido, en el carbono primario, y se forman los bromuros de alquilo con buenos rendimientos.

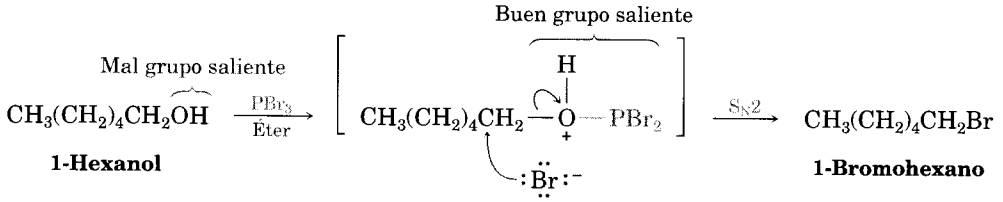
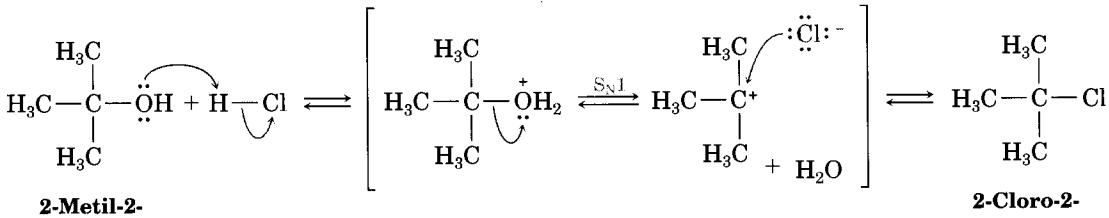


FIGURA 11.23 ▼

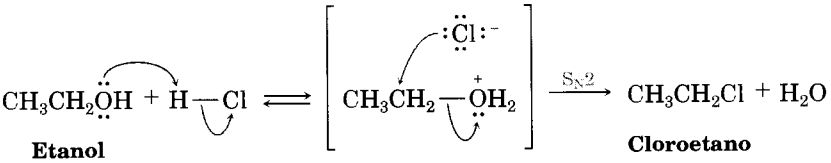
Mecanismos de reacciones de HCl con un alcohol terciario y uno primario. Ambas reacciones suponen la protonación inicial del grupo —OH del alcohol. Un alcohol terciario reacciona con un mecanismo S_N1 porque puede formar un carbocatión terciario estable por la pérdida de H_2O del reactivo protonado. Un alcohol primario reacciona con un mecanismo S_N2 porque se puede efectuar con facilidad el ataque desde atrás, sin impedimento, de un nucleófilo sobre el reactivo protonado.

Alcohol terciario—S_N1



2-Metil-2-propanol **2-Cloro-2-metilpropano**

Alcohol primario—S_N2



Etanol **Cloroetano**

QUÍMICA EN ACCIÓN

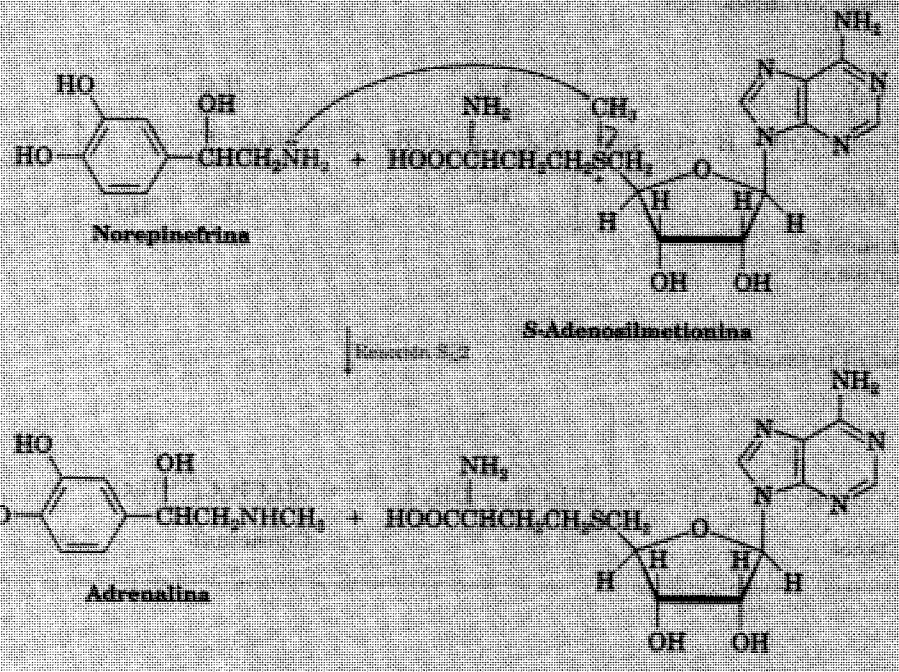
Reacciones biológicas de sustitución

Toda la química, hágania químicos en matraces u organismos vivos en sus células, sigue las mismas reglas. En consecuencia, la mayor parte de las reacciones biológicas se efectúa a través de los mismos mecanismos de adición, sustitución, eliminación y reacomodo que se encuentran en las reacciones del laboratorio.

Quizá la sustitución biológica más común sea la *metilación*, que es la transferencia de un grupo $-CH_3$ de un dador a un nucleófilo. Un químico en su laboratorio escogería el CH_3I para hacerla, pero los organismos vivos usan S-adenosilmetionina, una molécula compleja, como el dador o donador biológi-

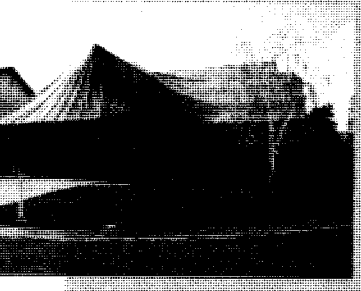
(continúa) ▶

co del grupo metilo. Puesto que el átomo de azufre de la *S*-adenosilmetionina tiene carga positiva (un ion *sulfonio*), es un excelente grupo saliente para los desplazamientos S_N2 en el carbono del metilo. Un ejemplo de esa metilación biológica es la síntesis biológica de la adrenalina a partir de la norepinefrina, que se efectúa en la médula adrenal:



Después de manejar sólo halogenuros simples, como el yodometano que se usó para alquilaciones en el laboratorio, causa sorpresa encontrar una molécula tan compleja como la de la *S*-adenosilmetionina. Sin embargo, desde el punto de vista químico, el CH_3I y la *S*-adenosilmetionina hacen lo mismo: transfieren un grupo metilo por una reacción S_N2. A ambos se aplican los mismos principios de reactividad.

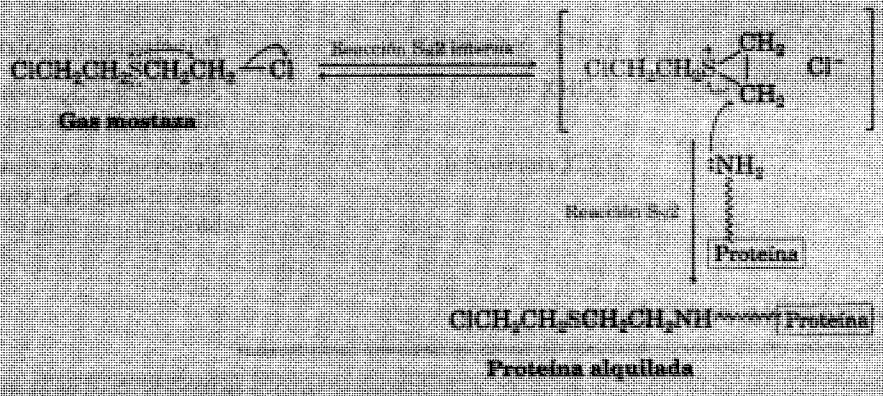
Otro ejemplo de una reacción S_N2 biológica interviene en la respuesta de los organismos a ciertas sustancias tóxicas. Muchos sustratos reactivos en S_N2 con estructuras decepcionantemente simples son muy tóxicos para los organismos vivos. Por ejemplo, el bromuro de metilo se ha usado mucho como fumigante contra termitas y como esterilizante del suelo. La toxicidad de estos compuestos se debe a su capacidad de transferir un grupo alquilo a un grupo amino, nucleofílico ($-NH_2$), o a un grupo mercapto ($-SH$) en las enzimas, alterando así la actividad biológica normal en ellas.



El bromuro de metilo es el plaguicida que más se usa en el mundo; se usa como fumigante por ser tóxico para las termitas y otros organismos.

(continúa) ▶

Uno de los agentes alquilantes más conocidos es el *gas mostaza*, uno de los primeros gases bélicos que causó alrededor de 400 000 muertes en la Primera Guerra Mundial. Dado que es un halogenuro primario, el gas mostaza es muy reactivo en desplazamientos S_N2 por grupos aminos nucleofílicos en las proteínas. Se cree que actúa a través de un ion sulfonio intermediario, casi de la misma manera que la *S*-adenosilmetionina.



Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

bencílico, 407
bimolecular, 391
cinética, 389
constante de velocidad, 390
constante dieléctrica (D), 410
efecto isotópico del deuterio, 420
grupo saliente, 398
par de iones, 405
paso limitante de la velocidad, 402
periplanar, 415
periplanar anti, 415
periplanar sin, 415
reacción de primer orden, 401

La reacción de un halogenuro o un tosilato de alquilo y un nucleófilo o base resulta ya sea de una *sustitución* o de una *eliminación*. Las **reacciones de sustitución nucleofílica** son de dos tipos: **reacciones S_N2 y S_N1.** En la reacción S_N2, el nucleófilo entrante ataca al halogenuro a 180° del **grupo saliente** y resulta una *inversión de Walden de configuración* en el átomo de carbono, semejante a una sombrilla. La reacción tiene una **cinética de segundo orden** y se inhibe mucho al aumentar el volumen estérico de los reactivos. Por consiguiente, los sustratos primarios y secundarios favorecen a las reacciones S_N2.

La reacción S_N1 se efectúa cuando el sustrato se disocia en forma espontánea y origina un carbocatión en un **paso limitante de la velocidad** lento, seguido por un ataque rápido del nucleófilo. Como resultado, las reacciones S_N1 muestran una **cinética de primer orden** y se efectúan con racemización de la configuración en el átomo de carbono. Los sutratos terciarios son los que más favorecen a este tipo de reacciones.

Las reacciones de eliminación de los halogenuros de alquilo para obtener alquenos también ocurren mediante dos mecanismos diferentes: la **reacción E2** y la **reacción E1**. En la primera, una base sustrae H^+ de un carbono, al mismo tiempo que el grupo saliente se aleja del carbono vecino. La reacción se efectúa de preferencia a través de un estado de transición **periplanar anti**, en que los cuatro átomos que reaccionan (hidrógeno, dos carbonos y el grupo saliente) están en el mismo plano. La reacción tiene una cinética de segundo orden y un **efecto isotópico de deuterio**; se efectúa cuando un sustrato secundario o terciario

reacción de segundo orden, 390
reacción de sustitución nucleofílica, 356
reacción E1, 421
reacción E2, 414
reacción S_N1, 401
reacción S_N2, 391
regla de Zaitsev, 414
solvatación, 399

reacciona con una base fuerte. Estas reacciones de eliminación suelen formar una mezcla de alquenos en que predomina el más sustituido (**regla de Zaitsev**).

La reacción E1 se efectúa cuando se disocia el sustrato por sí solo y genera un carbocatión, en el paso lento y limitante de la velocidad, antes de perder un H^+ de un carbono vecino en un segundo paso. La reacción tiene una cinética de primer orden, no posee efecto isotópico de deuterio y se efectúa cuando un sustrato terciario reacciona en solución polar y no básica.

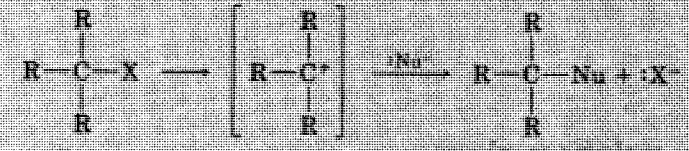
En general, los sustratos reaccionan como sigue:

RCH_2X (primario)	⟶	Principalmente sustitución S_N2
R_2CHX (secundario)	⟶	Sustitución S_N2 con nucleófilos no básicos Eliminación E2 con bases fuertes
R_3CX (terciario)	⟶	Principalmente eliminación E2 (Sustitución S_N1 y eliminación E1 en solventes no básicos)

Resumen de reacciones

1. Sustituciones nucleofílicas

(a) Reacción S_N1; interviene un carbocatión intermediario (Secs. 11.6-11.9)



Óptima para halogenuros y tosilatos terciarios, alílicos y bencílicos

(b) Reacción S_N2; ataque desde atrás por un nucleófilo (Secs. 11.4-11.5)

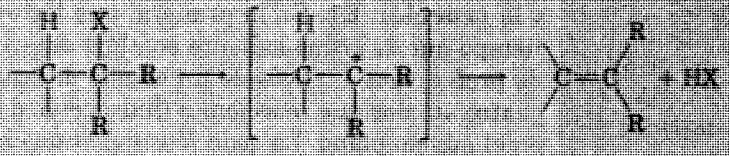


Óptima para halogenuros primarios o secundarios

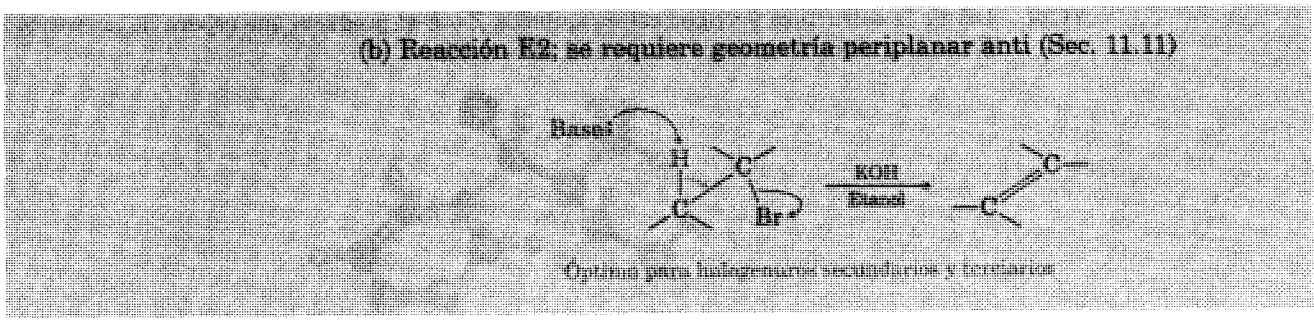
$Nu:^- = H^-, {}^-CN, I^-, Br^-, Cl^-, {}^-OH, {}^-NH_2, CH_3O^-, CH_3CO_2^-, HS^-, H_2O, NH_3$, ésteres

2. Eliminaciones

(a) Reacción E1; se forma el alqueno más sustituido (Sec. 11.14)



Óptima para halogenuros terciarios

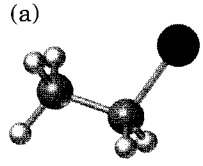


Visualización de la química

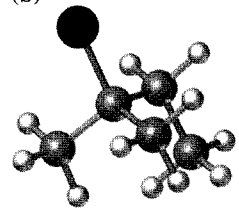
(Los problemas 11.1 a 11.20 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

11.21 Escriba el producto que espera que se forme en la reacción de cada una de estas moléculas con (i) $Na^{+-}SCH_3$ y (ii) $Na^{+-}OH$ (gris = Cl):

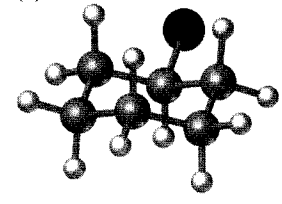
(a)



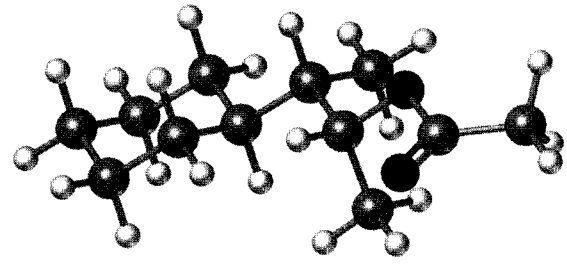
(b)



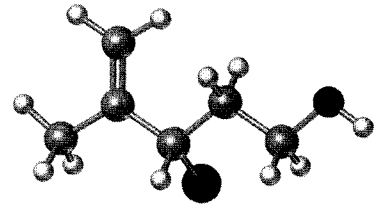
(c)



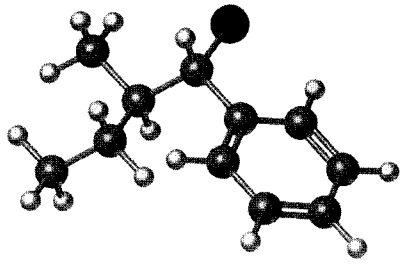
11.22 ¿De cuál bromuro de alquilo se preparó el acetato de alquilo que sigue con una reacción S_N2? Escriba la reacción e indique toda su estereoquímica.



11.23 Asigne la configuración *R* o *S* a la molécula siguiente, trace la fórmula del producto que espera obtener por reacción S_N2 con NaCN y asígnele la configuración *R* o *S* (gris = Cl)(negro = O):



11.24 Dibuje la estructura y asigne estereoquímica *Z* o *E* al producto que espera de la reacción E2 de la molécula siguiente con NaOH (gris = Cl):



Problemas adicionales

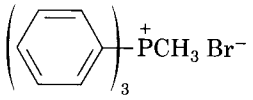
11.25 Describa los efectos de cada una de estas variables en las reacciones S_N2 y S_N1:
(a) Solvente
(b) Grupo saliente
(c) Nucleófilo atacante
(d) Estructura del sustrato

11.26 En los siguientes pares, ¿cuál sustancia reaccionará con más rapidez en una reacción S_N2 con OH^-?
(a) CH_3Br o CH_3I
(b) CH_3CH_2I en etanol, o sulfóxido de dimetilo
(c) $(CH_3)_3CCl$ o CH_3Cl
(d) $H_2C{=}CHBr$ o $H_2C{=}CHCH_2Br$

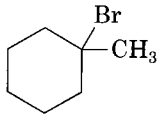
11.27 ¿Qué efecto espera que tengan estos cambios en la velocidad de la reacción entre el 1-yodo-2-metilbutano y el ion cianuro?
(a) Reducir a la mitad la concentración de CN^- y aumentar al doble la de 1-yodo-2-metilbutano.
(b) Aumentar al triple las concentraciones de CN^- y de 1-yodo-2-metilbutano.

11.28 ¿Qué efecto espera que tengan los cambios siguientes en la velocidad de la reacción del etanol con el 2-yodo-2-metilbutano?
(a) Triplicar la concentración del halogenuro.
(b) Reducir a la mitad la concentración del etanol, agregando éter dietílico como solvente inerte.

11.29 ¿Cómo prepararía cada una de las moléculas siguientes mediante una reacción de sustitución nucleofílica en alguna de las etapas?
(a) $CH_3C{=}CCH(CH_3)_2$
(b) $CH_3CH_2CH_2CH_2CN$
(c) $H_3C{-}O{-}C(CH_3)_3$
(d) $CH_3CH_2CH_2NH_2$
(e)



(f)



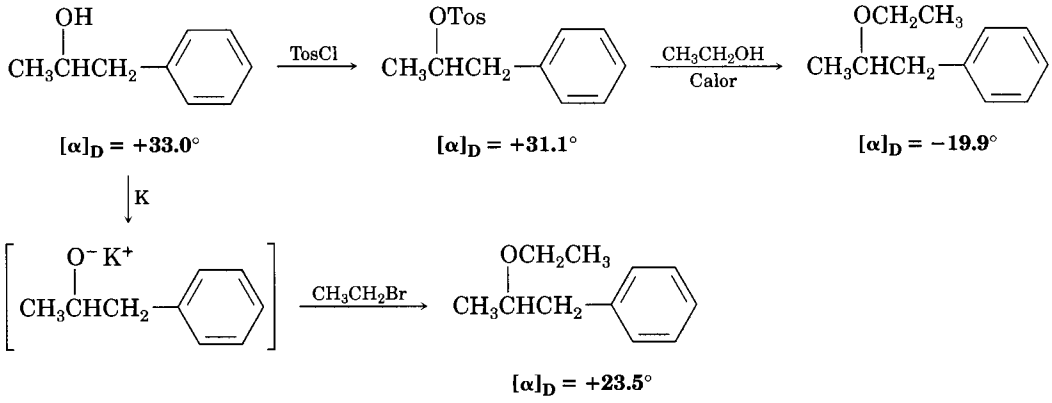
11.30 ¿Cuál reacción de cada par espera que sea más rápida?
(a) El desplazamiento S_N2 por I^- en CH_3Cl o en CH_3OTos.
(b) El desplazamiento S_N2 por $CH_3CHO_2^-$ en bromoetano o en bromociclohexano.
(c) El desplazamiento S_N2 en 2-bromopropano por el $CH_3CH_2O^-$ o por CN^-.
(d) El desplazamiento S_N2 por $HC{\equiv}C^-$ en bromoetano en benceno o en hexametilfosforamida.

11.31 ¿Qué productos espera que se formen en la reacción del 1-bromopropano con cada una de estas sustancias?

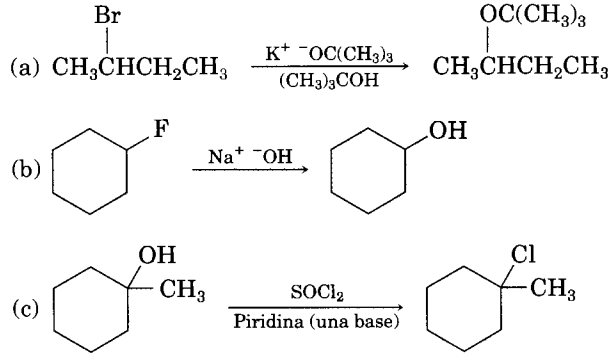
(a) $NaNH_2$ (b) $KOC(CH_3)_3$ (c) NaI
(d) NaCN (e) NaC≡CH (f) Mg, a continuación H_2O

11.32 ¿Qué reactivo es el más nucleófilo en cada uno de los pares siguientes? Explique por qué.
(a) $^-NH_2$ o NH_3 (b) H_2O o CH_3COO^- (c) BF_3 o F^-
(d) $(CH_3)_3P$ o $(CH_3)_3N$ (e) I^- o Cl^- (f) $^-C{\equiv}N$ o $^-OCH_3$

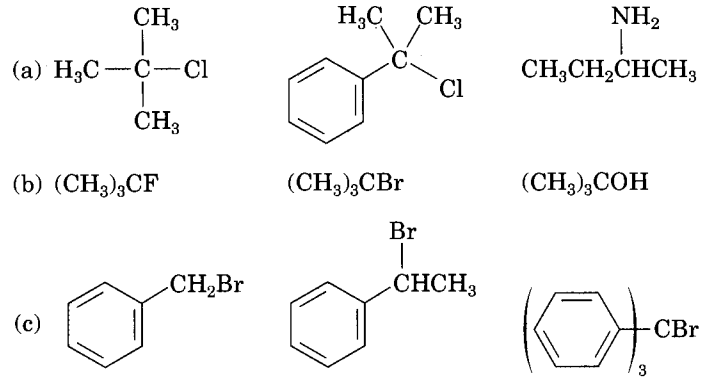
11.33 Entre los ciclos de Walden estudiados por Kenyon y Phillips está la serie de reacciones, descritas en 1923, que siguen. Explique los resultados e indique dónde se efectúa la inversión de Walden.



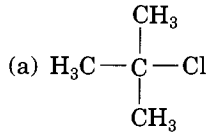
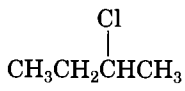
11.34 No es probable que las secuencias de síntesis que se muestran a continuación se efectúen tal como están escritas. Diga lo que hay de malo en cada una y pronostique el producto real.

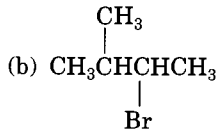
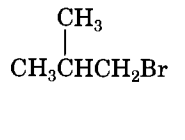
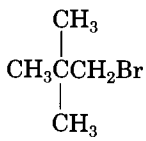


11.35 Ordene cada uno de los conjuntos de compuestos por reactividad S_N1 creciente:



11.36 Jerarquice cada uno de los conjuntos de compuestos por reactividad S_N2 creciente:

(a)  $CH_3CH_2CH_2Cl$ 

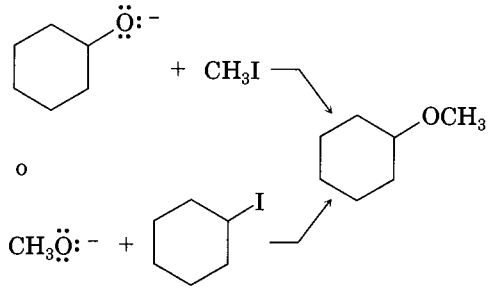
(b)   

(c) $CH_3CH_2CH_2OCH_3$ $CH_3CH_2CH_2OTos$ $CH_3CH_2CH_2Br$

11.37 Pronostique cuál será el producto y su estereoquímica, obtenidos en la reacción de cada uno de estos nucleófilos con (*R*)-2-bromooctano:
(a) ^-CN (b) $CH_3CO_2^-$ (c) CH_3S^-

11.38 El (*R*)-2-bromooctano sufre racemización y forma el (±)-2-bromooctano cuando se trata con NaBr en sulfóxido de dimetilo. Explique por qué.

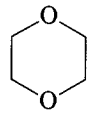
11.39 Con frecuencia se pueden preparar éteres por medio de la reacción S_N2 de iones alcóxido, RO^-, con halogenuros de alquilo. Suponga que quiere elaborar éter ciclohexílico metílico. ¿Cuál de las dos rutas posibles que se ven a continuación escogería? Explique por qué.



11.40 La reacción S_N2 se puede efectuar *intramolecularmente* (en la misma molécula). ¿Qué producto espera que se forme al tratar el 4-bromo-1-butanol con una base?

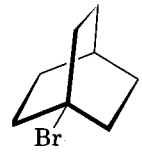
$$BrCH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{Na^+\ ^-OCH_3} CH_3OH + [BrCH_2CH_2CH_2CH_2O^-\ Na^+] \longrightarrow \ ?$$

11.41 De acuerdo con su respuesta al problema 11.40, proponga una síntesis del 1,4-dioxano a partir del 1,2-dibromoetano.

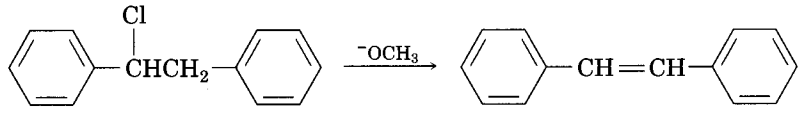


1,4.Dioxano

11.42 Como se indicó en el problema 11.4, el halogenuro de alquilo que se ve en seguida es inerte al desplazamiento S_N2. Quizá lo más sorprendente es que también lo es a la sustitución S_N1, aun cuando es terciario. Explique por qué.

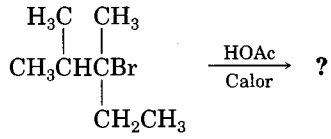


11.43 El 1-cloro-1,2-difeniletano puede sufrir una eliminación E2 para formar el *cis*- o el *trans*-1,2-difeniletileno (estilbeno). Trace proyecciones de Newman de las conformaciones reactivas que lleven a ambos productos y sugiera una razón del porqué el alqueno trans es el producto principal.

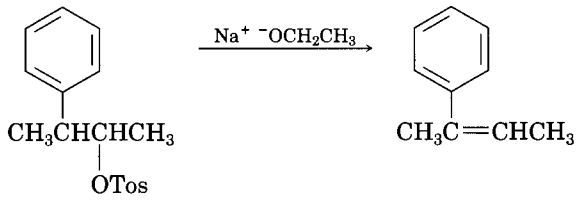


1-Cloro-1.2-difeniletano ***trans*-1,1-Difeniletileno**

11.44 Pronostique cuál será el principal producto alqueno de esta reacción E1:



11.45 El tosilato del (2*R*,3*S*)-3-fenil-2-butanol tiene eliminación E2 al tratarlo con etóxido de sodio y forma (*Z*)-2-fenil-2-buteno. Explique el motivo, usando proyecciones de Newman.



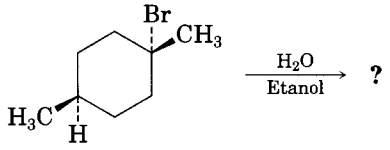
11.46 De acuerdo con su respuesta al problema 11.45, ¿cuál alqueno, *E* o *Z*, espera obtener en una reacción de eliminación con el tosilato de (2*R*,3*R*)-3-fenil-2-butanol? ¿Qué alqueno resultaría de la reacción E2 con los tosilatos (2*S*,3*R*) y (2*S*,3*S*)? Explique por qué.

11.47 ¿Cómo explica que el *trans*-1-bromo-2-metilciclohexano forme el producto de eliminación 3-metilciclohexeno, contrario a Zaitsev, al tratarlo con una base?



***trans*-1-Bromo-2-metilciclohexano** **3-Metilciclohexeno**

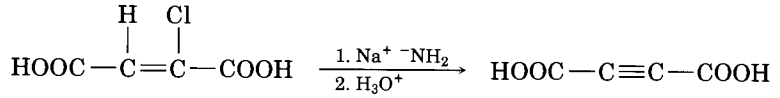
11.48 Pronostique cuál o cuáles serán los productos de la reacción siguiente e indique la estereoquímica cuando sea necesario:



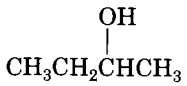
11.49 Dibuje todas las estructuras de los isómeros del C_4H_9Br, asígneles su nombre y ordénelas por reactividad creciente en la reacción S_N2.

11.50 En la reacción del yodoetano con CN^- se obtiene una pequeña cantidad de *isonitrilo*, $CH_3CH_2N{\equiv}C$, junto con el nitrilo $CH_3CH_2C{\equiv}N$, que es el producto principal. Trace las estructuras de Lewis de ambos productos, asigne las cargas formales que sean necesarias y proponga mecanismos que expliquen su formación.

11.51 Se pueden preparar alquinos por deshidrohalogenación de halogenuros vinílicos en una reacción que esencialmente es un proceso E2. Al estudiar la estereoquímica de esta eliminación se encontró que el ácido (*Z*)-2-cloro-2-butenodioico reacciona 50 veces más rápido que el isómero *E*. ¿Qué concluye acerca de la estereoquímica de las eliminaciones en halogenuros vinílicos? ¿Cómo se compara este resultado con las eliminaciones de halogenuros de alquilo?

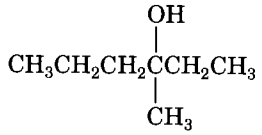


11.52 El (*S*)-2-Butanol se racemiza despacio al dejarlo reposar en ácido sulfúrico diluido. Explique por qué.



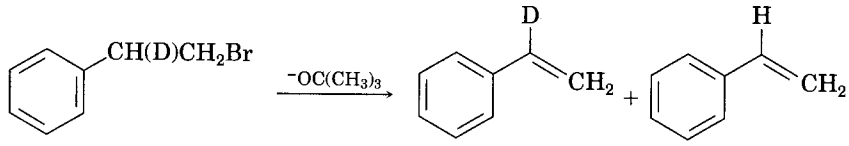
2-Butanol

11.53 La reacción de HBr con (*R*)-3-metil-3-hexanol forma (±)-3-bromo-3 metilhexano. Explique la razón.



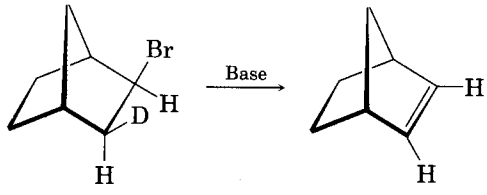
3-Metil-3-hexanol

11.54 Al tratar 1-bromo-2-deuterio-2-feniletano con una base fuerte se produce una mezcla de fenil etilenos, deuferados o no deuterados, en relación aproximada de 7:1. Explique por qué.

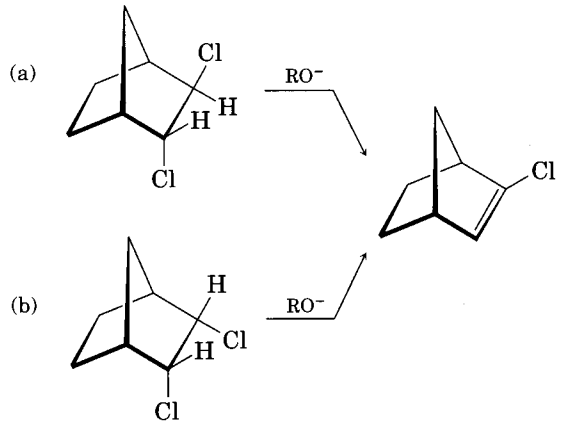


Relación 7:1

11.55 Aunque las reacciones E2 prefieren la geometría periplanar anti, esta geometría no es imprescindible. El compuesto deuterado de bromo que se ve a continuación reacciona con una base fuerte y da un alqueno no deuterado. Es claro que ha sucedido una eliminación sin. Elabore un modelo molecular del reactivo y explique el resultado.



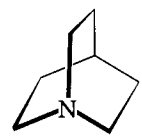
11.56 A la luz de su respuesta al problema 11.55, explique por qué uno de los isómeros siguientes participa en la reacción E2 con una rapidez aproximada de 100 veces más alta que el otro. ¿Qué isómero es más reactivo y por qué?



11.57 Proponga estructuras de compuestos que se ajusten a estas descripciones:
(a) Un halogenuro de alquilo que forme una mezcla de tres alquenos en una reacción E2.
(b) Un halogenuro orgánico que no tenga sustitución nucleofílica.
(c) Un halogenuro de alquilo que forme el producto distinto de Zaitsev en la reacción E2.
(d) Un alcohol que reaccione con rapidez con HCl a 0 °C.

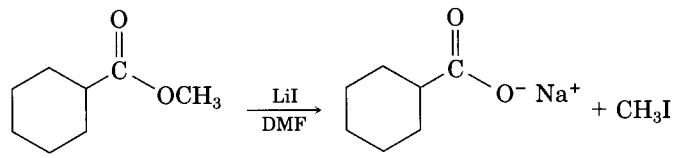
11.58 Hay ocho diastereómeros del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano. Dibuje la estructura de cada uno en su conformación más estable en silla. Un isómero pierde HCl en una reacción E2 casi 1000 veces más despacio que los demás. ¿Cuál isómero es el que reacciona con tanta lentitud y por qué?

11.59 La quinuclidina, una amina terciaria, reacciona con CH_3I con una rapidez 50 veces mayor que la trietilamina, $(CH_3CH_2)_3N$. Explique el motivo.



Quinuclidina

11.60 Los ésteres de metilo, RCO_2CH_3, pasan por una reacción de escisión y forman iones carboxilato más yodometano al calentarlos con LiI en dimetilformamida:



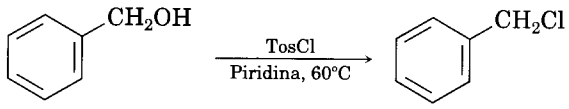
Se han obtenido estas pruebas: (1) la reacción se efectúa con mucha mayor rapidez en DMF que en etanol y (2) el éster etílico correspondiente, $RCO_2CH_2CH_3$, se rompe con una lentitud unas 10 veces mayor que el éster de metilo. Proponga un mecanismo de la reacción. ¿Qué otras pruebas experimentales podría reunir que respaldaran su hipótesis?

11.61 La reacción del 1-clorooctano con $CH_3CO_2^-$ para producir acetato de octilo se acelera mucho al agregar una pequeña cantidad de ion yoduro. Explique por qué.

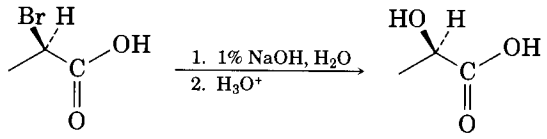
11.62 El compuesto X es ópticamente inactivo y su fórmula es $C_{16}H_{16}Br_2$. Al tratarlo con una base fuerte, produce el hidrocarburo Y, cuya fórmula es $C_{16}H_{14}$. El compuesto Y absorbe dos equivalentes de hidrógeno al reducirlo sobre un catalizador de paladio, reacciona con ozono y forma dos fragmentos. Uno de ellos, Z, es un aldehído y su fórmula es C_7H_6O. El otro es glioxal, $(CHO)_2$. Escriba las reacciones anteriores y sugiera estructuras para X, Y y Z. ¿Cuál es la estereoquímica de X?

11.63 Proponga una estructura de un halogenuro de alquilo que sólo produzca (*E*)-3-metil-2-fenil-2-penteno por eliminación E2. Indique la estereoquímica.

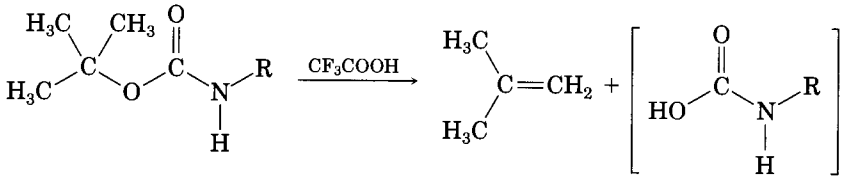
11.64 Cuando los alcoholes primarios se tratan con cloruro de *p*-toluensulfonilo a temperatura ambiente en presencia de una base orgánica, como piridina, se forma un tosilato. Cuando la misma reacción se lleva a cabo a mayor temperatura, con frecuencia se forma un cloruro de alquilo. Proponga un mecanismo.



11.65 Las reacciones S_N2 se efectúan con inversión de la configuración, y las S_N1, con racemización. Sin embargo, la reacción de sustitución que sigue se lleva a cabo con *retención* completa de la configuración. Proponga un mecanismo.

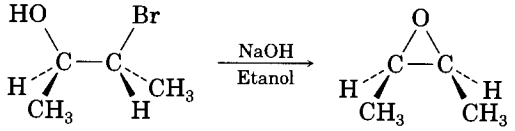


11.66 Sugiera un mecanismo para la reacción siguiente; es un paso importante en la síntesis de proteínas en el laboratorio.



Perspectiva

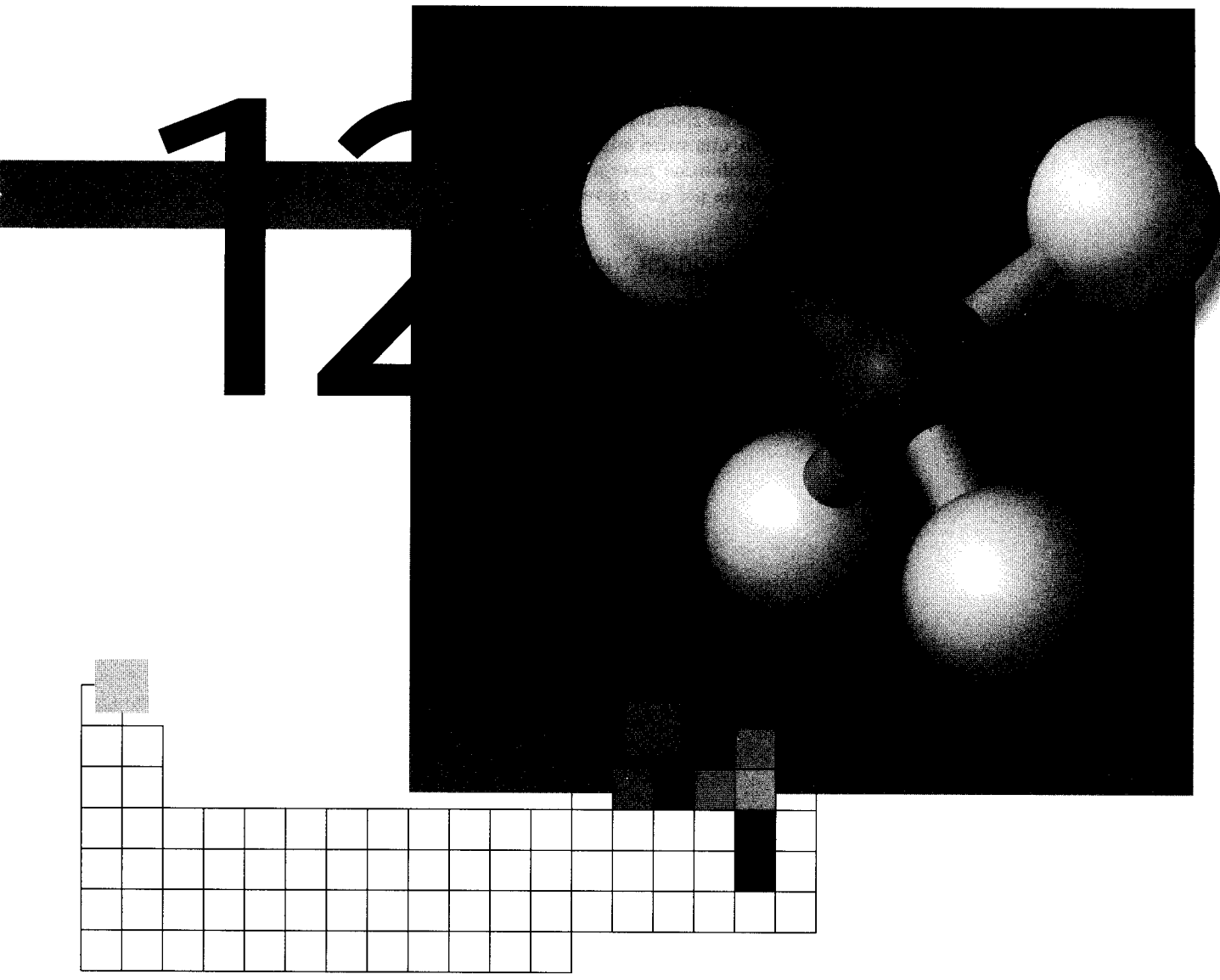
11.67 Las bromohidrinas (Sec. 7.3) se convierten en éteres cíclicos llamados *epóxidos* al tratarlas con una base. Proponga un mecanismo y use flechas curvas para indicar el flujo de electrones. (Vea la Sec. 18.7.)



11.68 Indique la estereoquímica del epóxido (problema 11.67) que obtendría al formar una bromohidrina a partir de *trans*-2-buteno, seguido por el tratamiento con una base. (Vea la Sec. 18.8.)

11.69 Las aminas se convierten en alquenos mediante un proceso en dos etapas llamado *eliminación de Hofmann*. La reacción de la amina con CH_3I en exceso en el primer paso produce un intermediario, que sufre una reacción E2 cuando se trata con óxido de plata básico. Por ejemplo, la pentilamina pasa a 1-penteno. Proponga una estructura del producto intermediario y explique por qué su reacción de eliminación es fácil. (Vea la Sec. 24.7.)

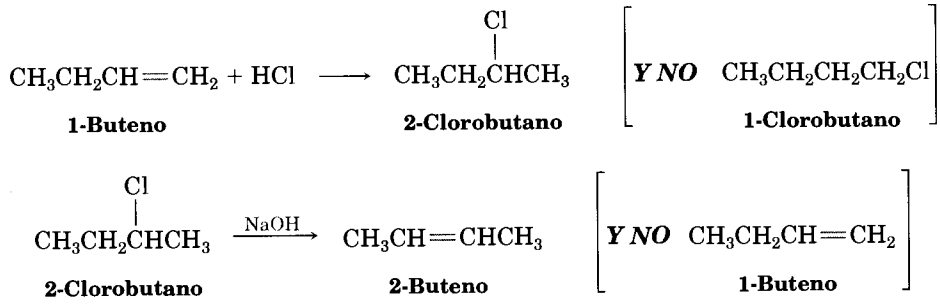
$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2 \xrightarrow[2.\ Ag_2O,\ H_2O]{1.\ CH_3I\ \text{en exceso}} CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$$



Determinación de la estructura: espectrometría de masas y espectroscopia en el infrarrojo

Muchas de las afirmaciones que hicimos en capítulos anteriores fueron sin demostración. Por ejemplo, en la sección 6.9 dijimos que se sigue la regla de Markovnikov en las reacciones de adición electrofílica de alquenos y que el tratamiento del 1-buteno con HCl forma 2-clorobutano, no 1-clorobutano. En forma similar, en la sección 11.10 señalamos que la regla de Zaitsev se aplica en las reacciones de eli-

minación y que al tratar 2-clorobutano con NaOH se obtiene 2-buteno, no 1-buteno. Pero ¿cómo se sabe con certeza que esas afirmaciones son correctas? La respuesta a ésta y muchos miles de preguntas parecidas es que se han elucidado las *estructuras* de los productos de reacción.



El proceso de determinación de la estructura de un compuesto orgánico era difícil y tardado en el siglo XIX y principios del XX, pero en los últimos decenios se han tenido avances extraordinarios. Hoy disponemos de poderosas técnicas que simplifican mucho el problema de la determinación de la estructura. En este capítulo y en los dos siguientes describiremos cuatro de las más útiles: la espectrometría de masas, la espectroscopia en el infrarrojo, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear y la espectroscopia en el ultravioleta; asimismo, veremos la clase de información que se puede obtener con cada una.

Espectrometría de masas	¿Qué tamaño y fórmula?
Espectroscopia en el infrarrojo	¿Qué grupos funcionales hay?
Espectroscopia en el ultravioleta	¿Hay un sistema de electrones π conjugados?
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear	¿Qué armazón de carbono e hidrógeno hay?

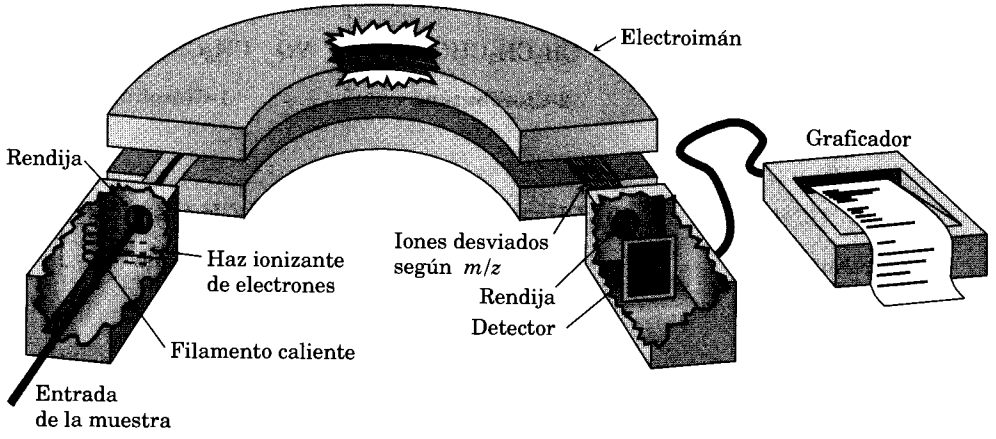
12.1 Espectrometría de masas

En su acepción más simple, la **espectrometría de masas** (EM o MS, por sus siglas en inglés) es una técnica para medir la masa y, como consecuencia, el peso molecular (PM) de una molécula. Además, con frecuencia es posible adquirir información sobre la estructura de una molécula midiendo las masas de los fragmentos que se producen cuando las moléculas se desintegran. Hay varias clases de espectrómetros de masas disponibles, pero el más común es el instrumento de ionización por electrones y sector magnético, que se esquematiza en la figura 12.1.

Se evapora una pequeña cantidad de muestra, que entra al espectrómetro de masas; allí es bombardeada por un haz de electrones de alta energía. Esa energía se puede variar, pero en el caso normal es de unos 70 electrón volts (eV) —es decir, unos 6700 kJ/mol (1600 kcal/mol)—. Cuando un electrón de alta energía

FIGURA 12.1 ▼

Esquema de un espectrómetro de masas de ionización con electrones y sector magnético. Las moléculas se ionizan al chocar contra electrones de gran energía y algunas se rompen. El paso de los fragmentos cargados a través de un campo magnético los clasifica de acuerdo con su masa.



choca contra una molécula orgánica, expulsa un electrón de valencia de ella y produce un *radical catión* (*catión* porque la molécula ha perdido un electrón y adquiere una carga positiva; *radical* porque la molécula tiene ahora una cantidad impar de electrones).

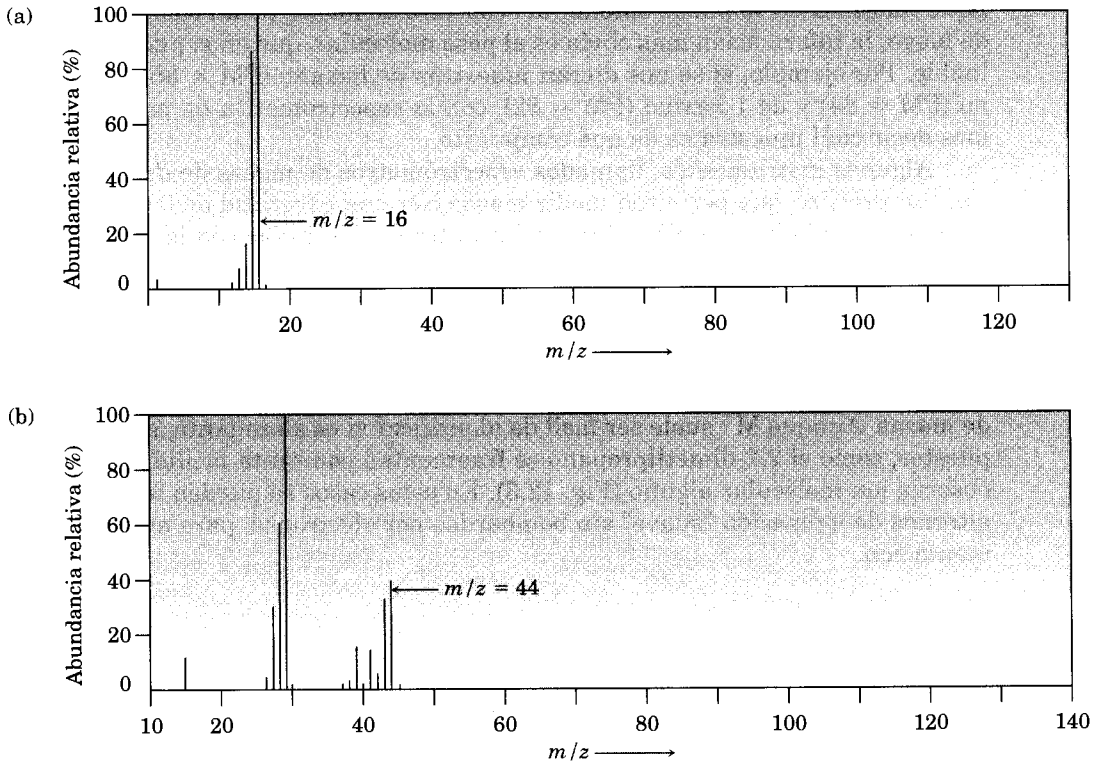
$$\underset{\text{Molécula orgánica}}{RH} \xrightarrow{e^-} \underset{\text{Radical catión}}{RH^{+\cdot}} + e^-$$

El bombardeo por electrones transfiere tanta energía a las moléculas, que la mayor parte de los radicales catión se *fragmentan* después de formarse. Salen despedidos en pedazos más pequeños, algunos de los cuales retienen la carga positiva y otros son neutros. A continuación, los fragmentos pasan a través de un tubo curvo, dentro de un campo magnético intenso, que los desvía en cantidades ligeramente distintas, de acuerdo con su razón de masa a carga (m/z). El campo magnético no desvía los fragmentos neutros y se pierden en las paredes del tubo, pero el espectrómetro clasifica los trozos con carga positiva y pasan a un detector, que los registra en forma de picos en las distintas relaciones de m/z. Dado que z, la cantidad de cargas en cada ion, suele ser 1, el valor de m/z para cada ion es igual a su masa m.

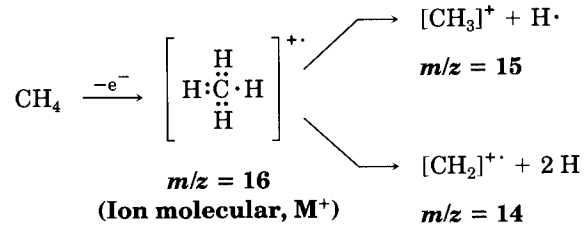
El **espectro de masas** de un compuesto se acostumbra presentar a manera de una gráfica de barras, con las masas (valores de m/z) en el eje x y la intensidad (cantidad de iones de cierta relación m/z que llega al detector) en el eje y. Al pico más alto, que se llama **pico base**, se le suele asignar en forma arbitraria 100% de intensidad. La figura 12.2 muestra espectros de masas del metano y del propano.

FIGURA 12.2 ▼

Espectros de masas de (a) metano (CH_4; PM = 16) y (b) propano (C_3H_8; PM = 44).



El espectro de masas del metano es relativamente sencillo, porque sólo es posible producir pocos fragmentos. Como se ve en la figura 12.2a, el pico de base tiene $m/z = 16$, que corresponde al radical catión metano no fragmentado, $CH_4^{+\cdot}$, y se llama **ion matriz** o **ion molecular (M^+)**. El espectro de masas también presenta picos en $m/z = 15$ y 14, que corresponden a la escisión del ion molecular en los fragmentos CH_3^+ y $CH_2^{+\cdot}$.



Las pautas de fragmentación de las moléculas mayores en los espectros de masa suelen ser complicadas y con frecuencia el ion molecular no es el pico base. Por ejemplo, el espectro de masas del propano (Fig. 12.2b) tiene un ion molecular en $m/z = 44$, que sólo posee 30% de la altura del pico base, que está en $m/z = 29$. Además, se observan muchos otros iones fragmentados.

12.2 Interpretación de los espectros de masas

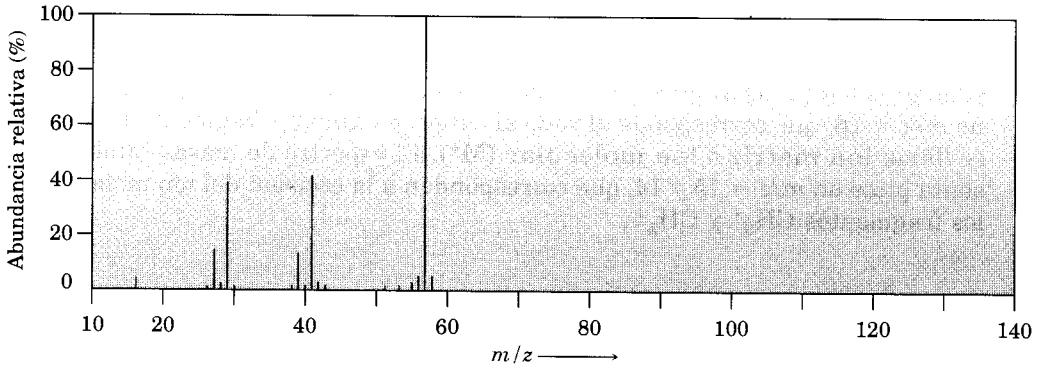
¿Qué información se puede obtener del espectro de masas de un compuesto? Desde luego, la información más obvia es el peso molecular, que en sí puede ser invaluable. Por ejemplo, si se nos dieran muestras de hexano (PM = 86), de 1-hexeno (PM = 84) y de 1-hexino (PM = 82), con la espectrometría de masas podríamos decir cuál muestra es de qué compuesto.

Algunos instrumentos, llamados espectrómetros de masas de *doble enfoque*, son tan precisos que permiten medir masas con una exactitud de 0.0001 unidad de masa, lo cual hace posible diferenciar entre dos fórmulas con la misma masa nominal. Por ejemplo, C_5H_{12} y C_4H_8O tienen un PM = 72, pero difieren un poco a la derecha del punto decimal: la masa exacta del C_5H_{12} es 72.0939 uma y de 72.0575 uma para el C_4H_8O. Un instrumento de alta resolución puede diferenciarlos con facilidad.

Por desgracia, no todo compuesto muestra un ion molecular en su espectro de masas. Aunque M^+ suele ser fácil de identificar si es abundante, algunos compuestos, como el 2,2-dimetilpropano se fragmentan con tanta facilidad que no se observa ion molecular alguno (Fig. 12.3). En estos casos se pueden usar métodos alternos de ionización "suave" sin bombardeo por electrones, para evitar la fragmentación.

FIGURA 12.3 ▼

Espectro de masas del 2,2-dimetilpropano, C_5H_{12}; PM = 72. No se observa un ion molecular cuando se emplea ionización por impacto de electrones. ¿Cuál cree que sea la estructura del pico M^+ en m/z = 57?



Si se conoce el peso molecular es posible reducir las opciones de fórmula molecular. Por ejemplo, si el espectro de masas de un compuesto desconocido indica un ion molecular en m/z = 110, es probable que la fórmula molecular sea C_8H_{14}, $C_7H_{10}O$, $C_6H_6O_2$ o $C_6H_{10}N_2$. Siempre hay varias fórmulas moleculares posibles para determinado peso molecular, excepto los más bajos, y los programas de cómputo pueden generar con facilidad una lista de posibilidades.

Otra propiedad de la espectrometría de masas se aprecia en los espectros de masas del metano y el propano (Fig. 12.2). Quizá sea sorprendente, pero los picos de los iones moleculares no tienen los valores máximos de m/z en los dos espec-

tros. También hay un pico pequeño en cada espectro en M + 1. Esto se debe a la presencia en las muestras de pequeñas cantidades sustituidas por isótopos. Aunque el ^{12}C es el isótopo de carbono más abundante, también hay una cantidad pequeña de ^{13}C, cuya abundancia natural es 1.10%. Por lo anterior, es probable que cierto porcentaje de las moléculas analizadas en ese espectrógrafo contenga un átomo de ^{13}C, razón del pico observado en M + 1. Además, una pequeña cantidad de ^{2}H, (el deuterio cuya abundancia natural es 0.015%) también contribuye al pico en M + 1.

Problema de práctica 12.1 Elabore una lista de las fórmulas posibles de moléculas con $M^+ = 100$. Suponga que pueden estar presentes C, H y O.

Estrategia Un buen método para resolver esta clase de problemas es comenzar calculando las fórmulas posibles de hidrocarburos. Primero, el peso molecular se divide entre 12 para determinar la cantidad máxima posible de carbonos. Cada carbono tiene una masa igual a la de 12 hidrógenos, por lo que el paso siguiente es reemplazar 1 C con 12 H, con lo que se obtiene otra fórmula posible.

Las fórmulas con oxígeno se pueden calcular si se tiene en cuenta que la masa de un oxígeno es igual a la de un CH_4.

Solución La división de M^+ entre 12 es 100/12 = 8 y restan 4, por lo que una fórmula posible de hidrocarburo es C_8H_4. Si se reemplaza 1 C con 12 H, se obtiene la segunda fórmula posible para un hidrocarburo, C_7H_{16}.

A partir de la fórmula de hidrocarburo C_8H_4, y al sustituir el CH_4 con O se obtiene C_7O como fórmula posible, pero poco probable. Si se hace lo mismo con C_7H_{16} se tiene $C_6H_{12}O$. Al reemplazar de nuevo CH_4 con O se llega a $C_5H_8O_2$ y si se repite el proceso por tercera vez se obtiene $C_4H_4O_3$. Por consiguiente, hay cinco fórmulas probables para una sustancia con PM = 100. Un instrumento de doble enfoque podría diferenciarlas.

Problema 12.1 Escriba tantas fórmulas moleculares como pueda para los compuestos que tienen los iones moleculares que siguen en sus espectros de masa. Suponga que todos los compuestos contienen C y H, pero no necesariamente oxígeno.

(a) $M^+ = 86$ (b) $M^+ = 128$ (c) $M^+ = 156$

Problema 12.2 La nootkatona, una de las sustancias que causan el olor y el sabor de las toronjas, tiene un ion molecular en $m/z = 218$ en su espectro de masas y contiene C, H y O. Sugiera las diversas fórmulas moleculares de la nootkatona.

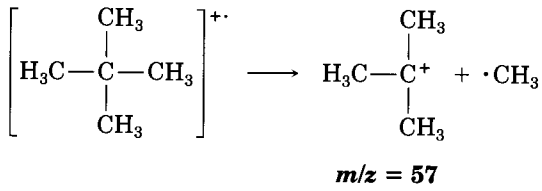
12.3 Interpretación de los patrones de fragmentación en los espectros de masas

La espectroscopia de masas sería útil aun cuando sólo se pudiera obtener la información sobre el peso molecular y la fórmula. Sin embargo, ofrece mucho más. Por ejemplo, el espectro de masas de un compuesto es una especie de "huella digital

molecular". Cada molécula orgánica se fragmenta en forma única, que depende de su estructura, y la probabilidad de que dos compuestos tengan espectros idénticos de masas es pequeña. Por lo anterior, a veces es posible identificar una sustancia desconocida comparando en computadora su espectro de masas con uno de los más de 220 000 registrados en una base de datos computarizada llamada *Registry of Mass Spectral Data* (Registro de datos sobre espectros de masas).

También es posible deducir la información sobre la estructura de una molécula interpretando el patrón de fragmentación observado. La fragmentación se presenta cuando el radical catión de alta energía sale despedido por escisión espontánea de un enlace químico. Uno de los dos fragmentos retiene la carga positiva y es un carbocatión, mientras que el otro fragmento es un radical neutro.

No es de sorprender que con frecuencia la carga positiva se quede con el fragmento que la estabiliza mejor. En otras palabras, a menudo durante la fragmentación se forma un carbocatión relativamente estable. Por ejemplo, el 2,2-dimetilpropano tiende a fragmentarse de tal modo que la carga positiva se queda con el grupo *ter*-butilo. El 2,2-dimetilpropano, en consecuencia, tiene un pico base en $m/z = 57$, que corresponde a $C_4H_9^+$ (Fig. 12.3).

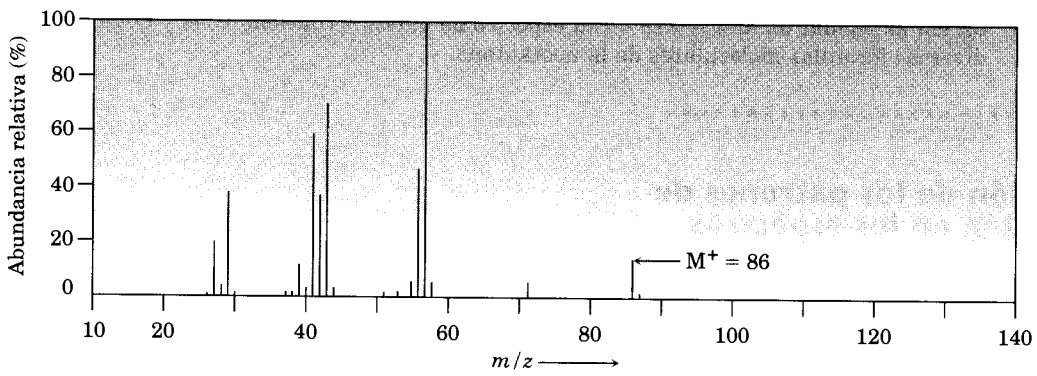


m/z = 57

Debido a que las formas de fragmentación en el espectrómetro de masas suelen ser complicadas, a menudo es difícil asignar estructuras definidas a los iones fragmentos. La mayor parte de los hidrocarburos se fragmentan en muchas formas, como lo demuestra el espectro de masas del hexano de la figura 12.4. Este espectro presenta un ion molecular de moderada abundancia en $m/z = 86$, y iones fragmento en $m/z = 71$, 57, 43 y 29. Dado que todos los enlaces carbono–carbono del hexano son electrónicamente semejantes, se rompen con una frecuencia parecida y dan lugar a los iones observados.

FIGURA 12.4 ▼

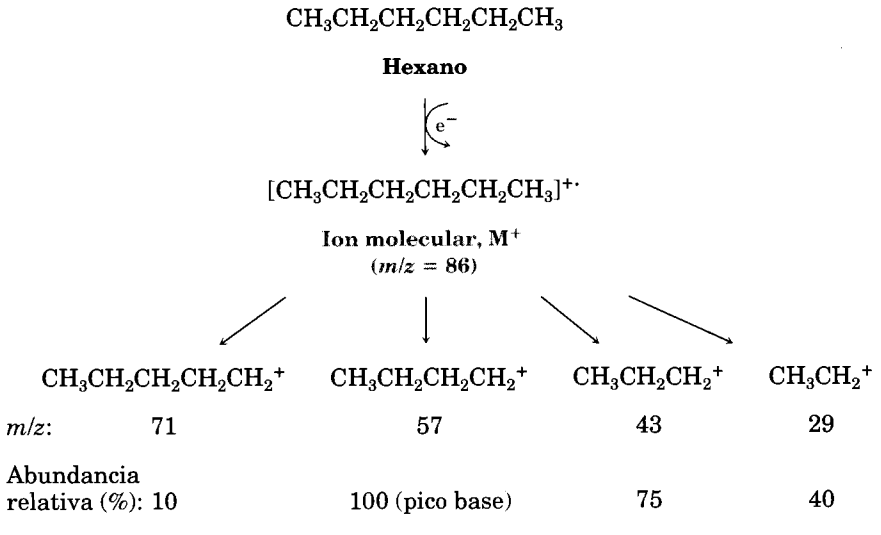
Espectro de masas del hexano (C_6H_{14}; PM = 86). El pico base está en $m/z = 57$ y se ven muchos otros iones.



La figura 12.5 ilustra cómo se podrían originar los fragmentos del hexano. La pérdida de un radical metilo del radical catión hexano ($M^+ = 86$) origina un fragmento de masa 71; la pérdida de un radical etilo explica un fragmento de masa 57; la de un radical propilo, un fragmento de masa 43, y la de un radical butilo, un fragmento de masa 29. Con destreza y práctica se puede aprender a analizar el patrón de fragmentación de compuestos conocidos y avanzar de atrás para delante para llegar a una estructura que sea compatible con los datos.

FIGURA 12.5 ▼

Fragmentación del hexano en un espectrómetro de masas.

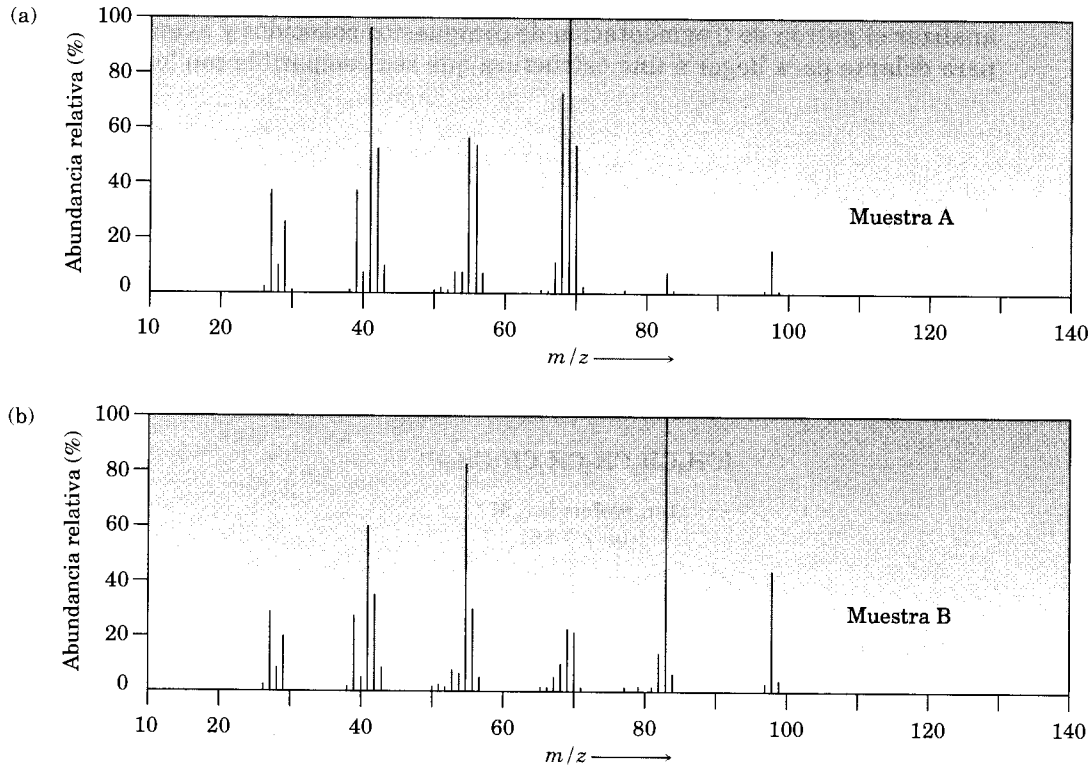


En el problema de práctica 12.2 se presenta un ejemplo de cómo se puede aprovechar la información sobre modos de fragmentación a fin de resolver problemas de estructura. Este ejemplo es sencillo, pero los principios que se describen son aplicables en general para determinar estructuras orgánicas por espectrometría de masas. En capítulos posteriores veremos que los grupos funcionales específicos, como los alcoholes, las cetonas, los aldehídos y las aminas, muestran tipos especiales de fragmentaciones espectrales de masa que se pueden interpretar con objeto de obtener información sobre la estructura.

Problema de práctica 12.2 Suponga que tiene dos muestras sin etiqueta, una de metilciclohexano y la otra de etilciclopentano. ¿Cómo aplicaría la espectrometría de masas para decir cuál es cuál? Los espectros de masas de ambas se ven en la figura 12.6.

FIGURA 12.6 ▼

Espectros de masa de muestras A y B, no identificadas, para el problema de práctica 12.2. (La muestra A es etilciclopentano y la B es metilciclohexano.)



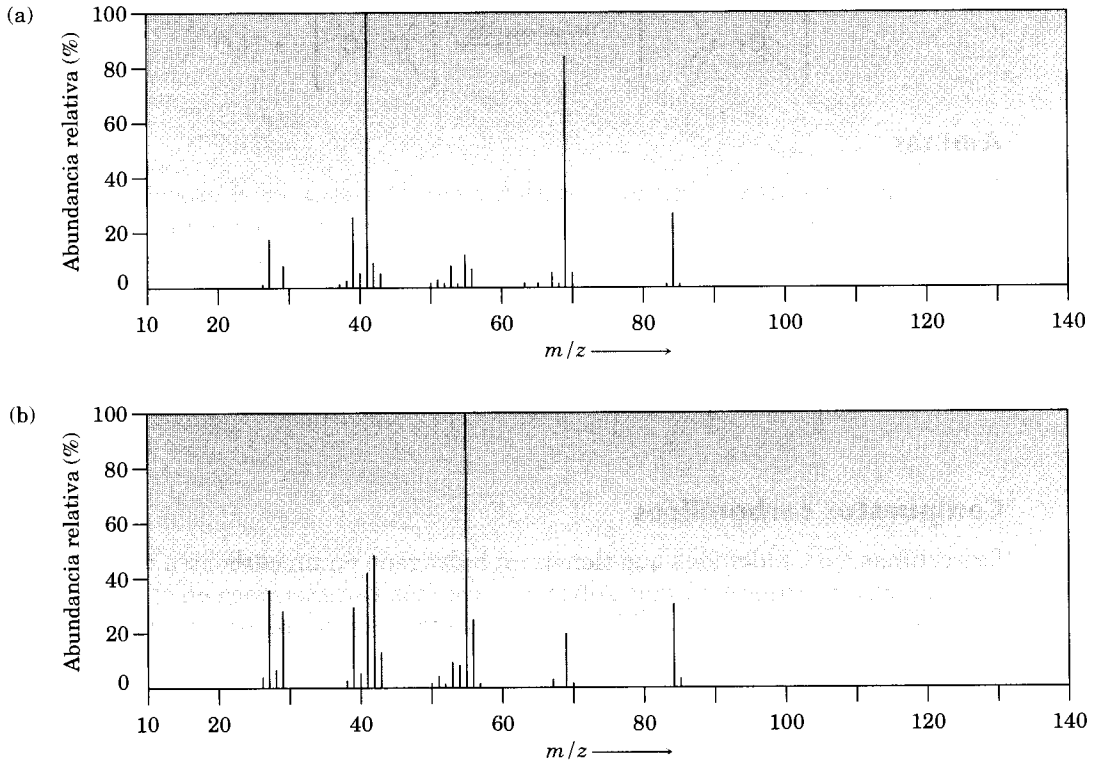
Estrategia Examine las dos estructuras posibles y diga en qué difieren. A continuación imagine cómo producirían diferencias de espectros de masa. Por ejemplo, el metilciclohexano tiene un grupo $-CH_3$, y el etilciclopentano, un grupo $-CH_2CH_3$, que deben afectar los modos de fragmentación.

Solución Los espectros de masa de ambas muestras tienen iones moleculares en $M^+ = 98$, que corresponde a C_7H_{14}, pero los dos espectros difieren mucho en sus fragmentaciones. La muestra B tiene un pico base en $m/z = 83$, que corresponde a la pérdida de un grupo CH_3, o 15 unidades de masa, respecto al ion molecular, pero la muestra A sólo tiene un pico pequeño en $m/z = 83$. Al revés, el pico base de A está en $m/z = 69$, que corresponde a la pérdida de un grupo CH_2CH_3 (29 unidades de masa) y el de B, un pico bastante pequeño, se encuentra en $m/z = 69$. Por lo anterior podemos estar razonablemente seguros de que B es metilciclohexano y A es etilciclopentano.

Problema 12.3 En la figura 12.7 se ven dos espectros de masa. Uno corresponde al 2-metil-2-penteno y el otro al 2-hexeno. ¿Cuál es cuál? Explique por qué.

FIGURA 12.7 ▼

Espectros de masa para el problema 12.3.



12.4 Comportamiento de los espectros de masa para algunos grupos funcionales comunes

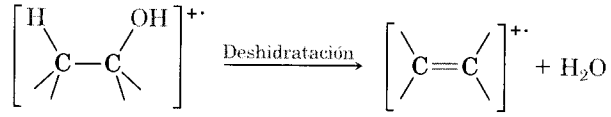
A medida que analicemos cada grupo funcional en los próximos capítulos, describiremos sus fragmentaciones características. Por lo pronto haremos notar algunas propiedades distintivas de varios grupos funcionales comunes.

Alcoholes

Los alcoholes sufren fragmentación, en el espectrómetro de masas, de acuerdo con dos rutas: *escisión alfa* (α) y *deshidratación*. En la escisión α, se rompe un enlace C—C vecino al grupo hidroxilo y se produce un radical neutro más un fragmento cargado que contiene oxígeno:



En la ruta o vía de deshidratación se elimina agua y se produce un catión radical alqueno, con una masa 18 unidades menor que M^+:



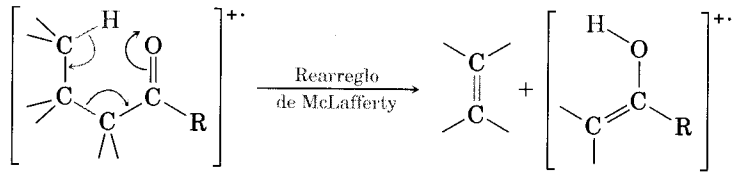
Aminas

Las aminas alifáticas sufren una escisión α característica en el espectrómetro de masas, parecida a la que se observa en los alcoholes. Se rompe un enlace C–C vecino al átomo de nitrógeno y se produce un radical alquilo y un catión que contiene nitrógeno:



Compuestos carbonílicos

Las cetonas y los aldehídos que tienen un hidrógeno en un carbono a tres átomos de distancia del grupo carbonilo sufren una escisión característica en el espectro de masas, llamada *rearreglo de McLafferty*. El átomo de hidrógeno se transfiere al oxígeno del carbonilo, se rompe un enlace C–C y se produce un fragmento que es alqueno neutro. La carga se queda en el fragmento que contiene oxígeno:



Además, las cetonas y los aldehídos sufren una escisión α en el enlace entre el grupo carbonilo y el carbono vecino. Esta ruptura forma un radical neutro y un catión que contiene oxígeno.

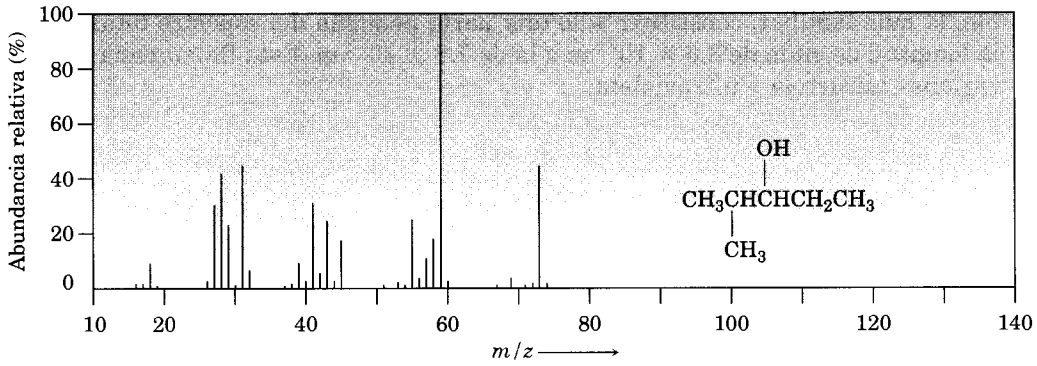


Problema de práctica 12.3 En la figura 12.8 se ve el espectro de masas del 2-metil-3-pentanol. ¿Qué fragmentos puede identificar?

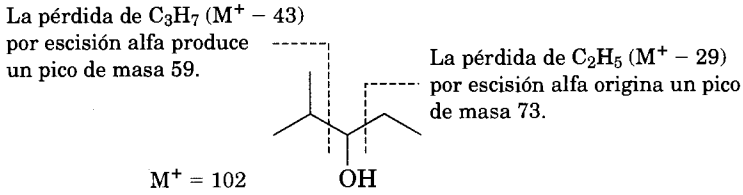
Estrategia Calcule la masa del ion molecular e identifique los grupos funcionales en la molécula. A continuación anote los procesos de fragmentación que son de esperar y compare las masas de los fragmentos resultantes con los picos que haya en el espectro.

FIGURA 12.8 ▼

Espectro de masas del 2-metil-3-pentanol; problema de práctica 12.3.



Solución El 2-metil-3-pentanol, que es alcohol de cadena abierta, tiene $M^+ = 102$, y cabe esperar que se fragmente por escisión α y deshidratación. Esos procesos formarían iones de fragmentos de $m/z = 84$, 73 y 59. En los tres fragmentos esperados, no se observa la deshidratación (no hay pico con $m/z = 84$), pero es posible que sí procedan ambas escisiones α ($m/z = 73$, 59).



Problema 12.4 ¿Cuáles son las masas de los fragmentos cargados que se producen en las rutas de escisión siguientes?

(a) Escisión alfa de la 2-pentanona ($CH_3COCH_2CH_2CH_3$)
(b) Deshidratación del ciclohexanol (hidroxiciclohexano)
(c) Rearreglo de McLafferty de la 4-metil-2-pentanona [$CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$]
(d) Escisión alfa de la trietilamina [$(CH_3CH_2)_3N$]

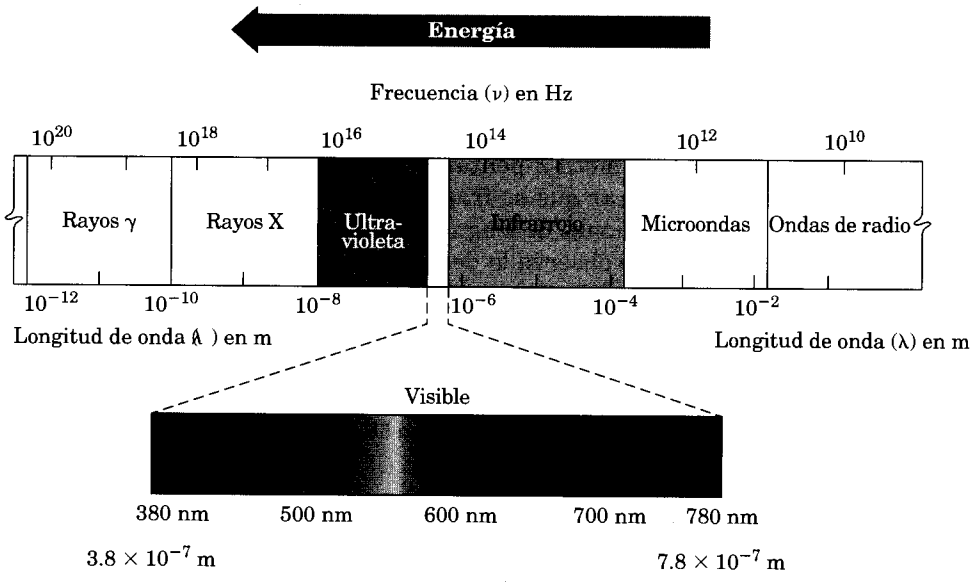
12.5 La espectroscopia y el espectro electromagnético

La diferencia entre la espectroscopia (sea en el infrarrojo, ultravioleta o de resonancia magnética nuclear) con la espectrometría de masas radica en que las moléculas interactúan con la energía electromagnética en las primeras, no con un haz de electrones de alta energía. Antes de comenzar a estudiar estas técnicas, necesitamos echar un vistazo a la naturaleza de la energía radiante y al espectro electromagnético.

La luz visible, los rayos X, las microondas, las ondas de radio, etc., son distintos tipos de **radiación electromagnética**. En forma colectiva constituyen el **espectro electromagnético** (Fig. 12.9). Como se indica allí, el espectro electromagnético se divide, de manera arbitraria, en distintas regiones, y la región visible, la más familiar, constituye sólo una parte pequeña del espectro total; va de la longitud de onda de 3.8×10^{-7} m a la de 7.8×10^{-7} m. Está flanqueada por las regiones infrarroja y ultravioleta.

FIGURA 12.9

El espectro electromagnético consiste en un intervalo continuo de longitudes de onda y frecuencias, desde las ondas de radio con baja frecuencia hasta los rayos gamma (γ) en el extremo de alta frecuencia. La región visible, que nos es familiar, sólo forma una parte pequeña cercana a la mitad del espectro.

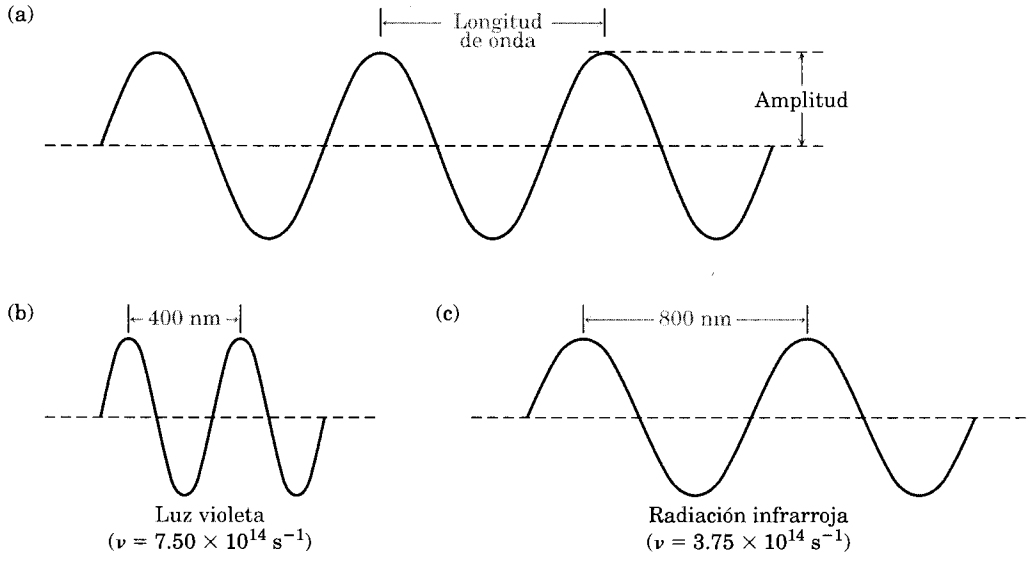


La radiación electromagnética tiene un comportamiento dual. En algunos aspectos posee las propiedades de partícula (llamada *fotón*), pero en otros se comporta como una onda de energía que viaja a la velocidad de la luz. Al igual que todas las ondas, la radiación electromagnética se caracteriza por una *longitud de onda*, una *frecuencia* y una *amplitud* (Fig. 12.10). La **longitud de onda, λ** (letra griega lambda) es la distancia de un máximo de onda al siguiente. La **frecuencia, ν** (letra griega nu o ny), es la cantidad de máximos de onda que pasan por un punto fijo por unidad de tiempo, y por lo general se expresa en segundos recíprocos, s^{-1} o **hertz, Hz** ($1 \text{ Hz} = 1 \text{ s}^{-1}$). La **amplitud** es la altura de una onda, medida desde el punto medio hasta el máximo. La intensidad de la energía radiante, sea un haz débil o un brillo cegador, es proporcional a la amplitud de onda.

Al multiplicar la longitud de onda, en metros (m), por su frecuencia en segundos recíprocos (s^{-1}), se obtiene la velocidad de la onda en metros por segundo (m/s). La rapidez de movimiento de toda la radiación electromagnética en el vacío es un valor constante, que se llama "velocidad de la luz" y se abrevia *c*. Es una

FIGURA 12.10 ▼

Las ondas electromagnéticas se caracterizan por una longitud de onda, una frecuencia y una amplitud. (a) La longitud de onda, λ, es la distancia entre dos máximos sucesivos de onda. La amplitud es la altura de la onda medida desde el centro. (b) Lo que percibimos como distintos tipos de radiación electromagnética son ondas con longitudes y frecuencias diferentes.



de las constantes físicas que se conocen con más exactitud y su valor numérico es $2.997\ 924\ 58 \times 10^8$ m/s (3.00×10^8 m/s en números redondos).

$$\text{Longitud de onda} \times \text{Frecuencia} = \text{Velocidad}$$
$$\lambda\ (\text{m}) \times \nu\ (\text{s}^{-1}) = c\ (\text{m/s})$$

que se puede reordenar como sigue:

$$\lambda = \frac{c}{\nu} \quad \text{o sea} \quad \nu = \frac{c}{\lambda}$$

La energía electromagnética sólo se trasmite en cantidades discretas llamadas *cuantos*. La cantidad de energía ε que corresponde a 1 cuanto de energía, o 1 fotón, de determinada frecuencia ν se expresa con la ecuación

$$\varepsilon = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

donde ε = energía de 1 fotón (1 cuanto)
h = constante de Planck (6.62×10^{-34} J · s = 1.58×10^{-34} cal · s)
ν = frecuencia (s^{-1})
λ = longitud de onda (m)
c = velocidad de la luz (3.00×10^8 m/s)

Según esta ecuación, la energía de determinado fotón varía *en forma directa* a su frecuencia ν, e *inversa* a su longitud de onda λ. Las altas frecuencias y cortas longitudes de ondas corresponden a radiación de alta energía, como los rayos gamma; las bajas frecuencias y grandes longitudes de onda, a radiación de baja energía, como las ondas de radio. Si se multiplica ε por el número de Avogadro, N_A, se llega a la misma ecuación expresada en unidades que son familiares a los químicos orgánicos:

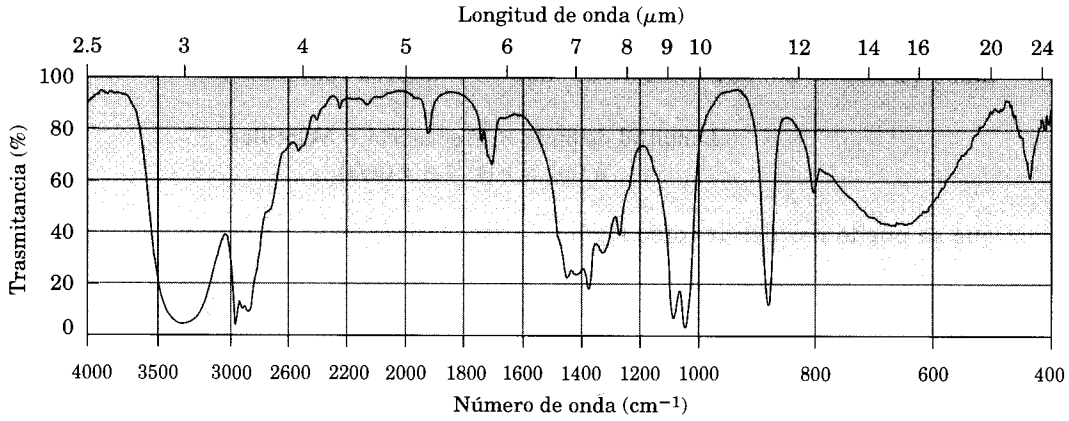
$$E = \frac{N_A hc}{\lambda} = \frac{1.20 \times 10^{-4}\ \text{kJ/mol}}{\lambda\ (\text{m})} \qquad \left[\text{o} \quad \frac{2.86 \times 10^{-5}\ \text{kcal/mol}}{\lambda\ (\text{m})}\right]$$

donde E representa la energía del número de Avogadro (una "mol") de fotones de longitud de onda λ.

Cuando un haz de radiación electromagnética alcanza un compuesto orgánico, éste absorbe energía de ciertas longitudes de onda y trasmite la de otras longitudes. Si se irradia la muestra con energía de muchas longitudes de onda y se determina cuáles se absorben y cuáles se trasmiten, se puede establecer el **espectro de absorción** del compuesto. Los resultados aparecen en una gráfica que relaciona la longitud de onda y la cantidad de radiación trasmitida.

FIGURA 12.11 ▼

Espectro de absorción infrarroja del alcohol etílico, CH_3CH_2OH. Una trasmitancia de 100% quiere decir que toda la energía está pasando a través de la muestra, mientras que si la trasmitancia es menor, significa que se absorbe algo de la energía. Por consiguiente, cada pico hacia abajo corresponde a una absorción de energía.



En la figura 12.11 se muestra un ejemplo de un espectro de absorción, el del alcohol etílico expuesto a radiación infrarroja. El eje horizontal representa la longitud de onda, y el vertical, la intensidad de las diversas absorciones de energía, en trasmitancia porcentual. La línea de base que corresponde a 0% de absorción (o a 100% de trasmitancia) corre a lo largo de la parte superior de la gráfica, y un pico hacia abajo indica que ha sucedido absorción de energía a esa longitud de onda.

La energía que gana una molécula al absorber radiación se debe distribuir en ella de algún modo. Por ejemplo, podría aumentar su energía haciendo que los enlaces se estiren o doblen con más vigor. También, la absorción de radiación puede causar que un electrón salte de un orbital con menos energía a otro más alto. Las distintas frecuencias de la radiación afectan a las moléculas en diversas formas, pero cada una suministra información sobre la estructura, si se interpretan bien los resultados.

Hay muchas clases de espectroscopias, que difieren según la región del espectro electromagnético que se maneja. Veremos con detalle dos tipos: la espectroscopia en el infrarrojo y la de resonancia magnética nuclear, y presentaremos una breve introducción a una tercera: la espectroscopia en el ultravioleta. Comencemos viendo qué sucede cuando una muestra orgánica absorbe energía infrarroja.

Problema de práctica 12.4 ¿Qué tiene más energía, las ondas de radio de 1.015×10^8 Hz (101.5 MHz) o la luz visible verde, de 5×10^{14} Hz de frecuencia?

Estrategia Recuerde las ecuaciones $\varepsilon = h\nu$ y $\varepsilon = hc/\lambda$, según las cuales la energía aumenta a medida que decrece la longitud de onda.

Solución Puesto que la luz visible tiene mayor frecuencia que una onda de radio, su energía es mayor.

Problema 12.5 ¿Qué tiene más energía, la radiación infrarroja con $\lambda = 10 \times 10^{-6}$ m o un rayo X con $\lambda = 3.0 \times 10^{-9}$ m?

Problema 12.6 ¿Qué tiene más energía, la radiación con $\nu = 4.0 \times 10^9$ Hz o la de $\lambda = 9.0 \times 10^{-6}$ m?

Problema 12.7 Es útil desarrollar una idea de las cantidades de energía que corresponden a las distintas partes del espectro electromagnético. Use las relaciones

$$E = \frac{1.20 \times 10^{-4}\ \text{kJ/mol}}{\lambda\ (\text{m})} \qquad \text{y} \qquad \nu = \frac{c}{\lambda}$$

para calcular las energías de cada una de estas clases de radiación:
(a) Un rayo gamma con $\lambda = 5.0 \times 10^{-11}$ m
(b) Un rayo X con $\lambda = 3.0 \times 10^{-9}$ m
(c) Luz ultravioleta con $\nu = 6.0 \times 10^{15}$ Hz
(d) Luz visible con $\nu = 7.0 \times 10^{14}$ Hz
(e) Radiación infrarroja con $\lambda = 2.0 \times 10^{-5}$ m
(f) Microondas con $\nu = 1.0 \times 10^{11}$ Hz

12.6 Espectroscopia en el infrarrojo de moléculas orgánicas

La región **infrarroja (IR)** del espectro electromagnético cubre el intervalo desde justo arriba del visible (7.8×10^{-7} m) hasta unos 10^{-4} m, pero en química orgánica sólo se usa la región media, de 2.5×10^{-6} m hasta 2.5×10^{-5} m (Fig. 12.12).

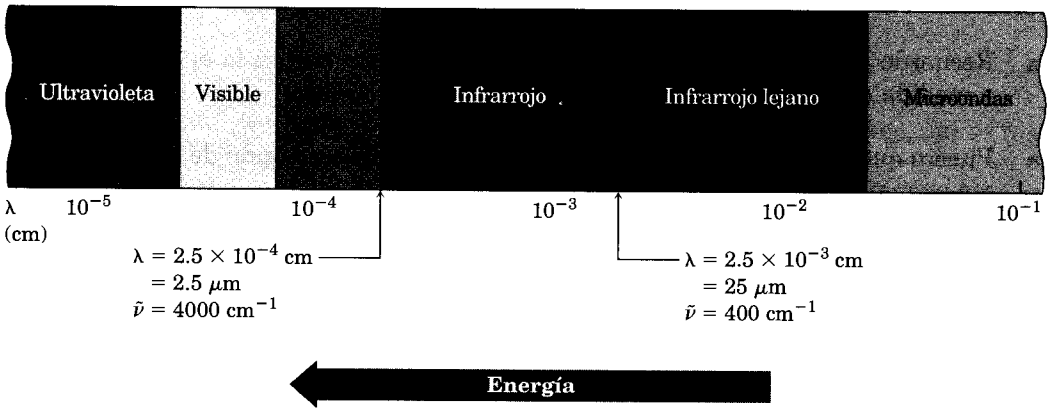
Por lo general, las longitudes de onda en la región infrarroja se expresan en micrómetros o micras ($1\ \mu m = 10^{-6}$ m), y las frecuencias, en **números de onda** ($\tilde{\nu}$), no en hertz. El número de onda se da en cm^{-1} y es el recíproco de la longitud de onda, en centímetros:

$$\text{Número de onda } \tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda\ (\text{cm})}$$

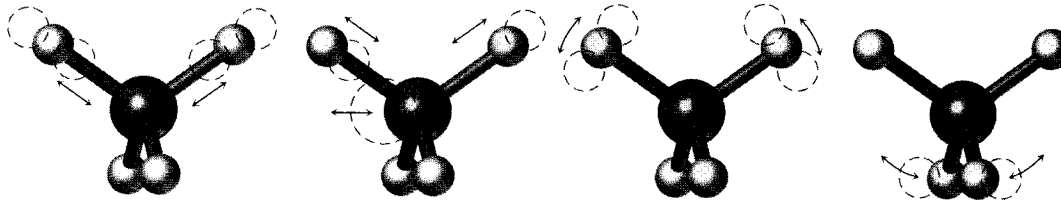
Así, la región infrarroja útil va de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1}. Al aplicar la ecuación $E = (1.20 \times 10^{-4}\ kJ/mol)/\lambda$ se pueden calcular los niveles de energía del intervalo de radiación infrarroja, que resultan de 48.0 kJ/mol a 4.80 kJ/mol (11.5 a 1.15 kcal/mol).

FIGURA 12.12 ▼

Región infrarroja del espectro electromagnético.



¿Por qué una molécula orgánica absorbe algunas longitudes de onda de la radiación infrarroja, pero otras no? Todas las moléculas tienen cierta cantidad de energía distribuida en su estructura, que hace que los enlaces se estiren y contraigan, que los átomos oscilen y que se presenten otras vibraciones moleculares. A continuación vemos algunas de las clases permitidas de vibraciones:



Estiramiento simétrico | **Estiramiento antisimétrico** | **Flexión en el plano** | **Flexión fuera del plano**

La cantidad de energía que contiene una molécula no es una variable continua, sino *cuantizada*; esto es, una molécula sólo se puede estirar o flexionar en determinadas frecuencias. Por ejemplo, veamos el estiramiento de enlaces. Aun-

que se suele hablar de las longitudes de los enlaces como si fueran fijas, las cantidades que se manejan son promedios. Los enlaces cambian constantemente de longitud. Así, un enlace C−H característico, con longitud promedio de 110 pm, en realidad vibra con cierta frecuencia y se estira y se contrae de manera alternada como si fuera un resorte que uniera a los dos átomos. Cuando la molécula es irradiada con radiación electromagnética, *absorbe radiación cuando su frecuencia coincide con la del movimiento vibratorio.*

Cuando una molécula absorbe radiación infrarroja, aumenta la amplitud de vibración molecular cuya frecuencia coincide con la de la radiación. En otras palabras, el "resorte" que une a los dos átomos se estira y comprime un poco más. Como cada frecuencia que absorbe una molécula corresponde a cierto movimiento molecular, se puede ver qué clases de movimientos tiene una molécula midiendo su espectro infrarrojo. A continuación se interpretan esos movimientos y se establece qué tipos de enlaces, o grupos funcionales, hay en la molécula.

Espectro IR ⟶ ¿Qué movimientos moleculares hay? ⟶ ¿Cuáles son los grupos funcionales?

Problema 12.8 Dado que las absorciones infrarrojas se pueden expresar en micrómetros o en números de onda, conviene interconvertir las unidades. Realice estas conversiones:
(a) 3.10 μm a cm^{-1} (b) 5.85 μm a cm^{-1} (c) 2250 cm^{-1} a μm
(d) 970 cm^{-1} a μm

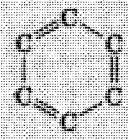
12.7 Interpretación de espectros infrarrojos

Es difícil interpretar todo un espectro infrarrojo porque en su mayor parte las moléculas orgánicas son tan grandes que tienen docenas de movimientos de estiramiento y flexión de enlaces. Por consiguiente, el espectro infrarrojo contiene docenas de bandas de absorción. En cierto sentido, esta complejidad es valiosa porque un espectro infrarrojo es una huella digital única de un compuesto específico. De hecho, la región compleja del espectro infrarrojo, que va de 1500 cm^{-1} a unos 400 cm^{-1} se llama **región dactilar** o **dactiloscópica**. Si dos compuestos tienen espectros infrarrojos idénticos, casi con seguridad son idénticos.

Por fortuna, no se necesita interpretar un espectro infrarrojo por completo para obtener información sobre su estructura. *La mayor parte de los grupos funcionales tienen bandas características de absorción infrarroja que no cambian de un compuesto a otro.* La absorción del C=O de una cetona casi siempre está en el intervalo de 1680 a 1750 cm^{-1}; la absorción del O−H de un alcohol, entre 3400 y 3650 cm^{-1}; la absorción del C=C de un alqueno, entre 1640 y 1680 cm^{-1}, etc. Si se sabe dónde se encuentran las absorciones de los grupos funcionales característicos, es posible obtener información estructural de los espectros infrarrojos. En la tabla 12.1 se enumeran las bandas características de absorción infrarroja de algunos grupos funcionales comunes.

Veamos los espectros infrarrojos del hexano, el 1-hexeno y el 1-hexino en la figura 12.13 a manera de ejemplo del uso de esta técnica. Aunque los tres espectros infrarrojos contienen muchos picos, hay absorciones características de los grupos funcionales C=C y C≡C que permiten diferenciarlos. Así, el 1-hexeno

TABLA 12.1 Absorciones infrarrojas características de algunos grupos funcionales

Grupo funcional	Posición de la banda (cm^{-1})	Intensidad de absorción
Alcanos, grupos alquilo		
C—H	2850–2960	Media a fuerte
Alquenos		
=C—H	3020–3100	Media
C=C	1640–1680	Media
Alquinos		
≡C—H	3300	Fuerte
—C≡C—	2100–2260	Media
Halogenuros de alquilo		
C—Cl	600–800	Fuerte
C—Br	500–600	Fuerte
C—I	500	Fuerte
Alcoholes		
O—H	3400–3650	Fuerte, amplia
C—O	1050–1150	Fuerte
Aromáticos		
	3030	Débil
	1660–2000	Débil
	1450–1600	Media
Aminas		
N—H	3300–3500	Media
C—N	1030–1230	Media
Compuestos de carbonilo*		
C=O	1670–1780	Fuerte
Ácidos carboxílicos		
O—H	2500–3100	Fuerte, muy amplia
Nitrilos		
C≡N	2210–2260	Media
Compuestos nitrados		
NO_2	1540	Fuerte

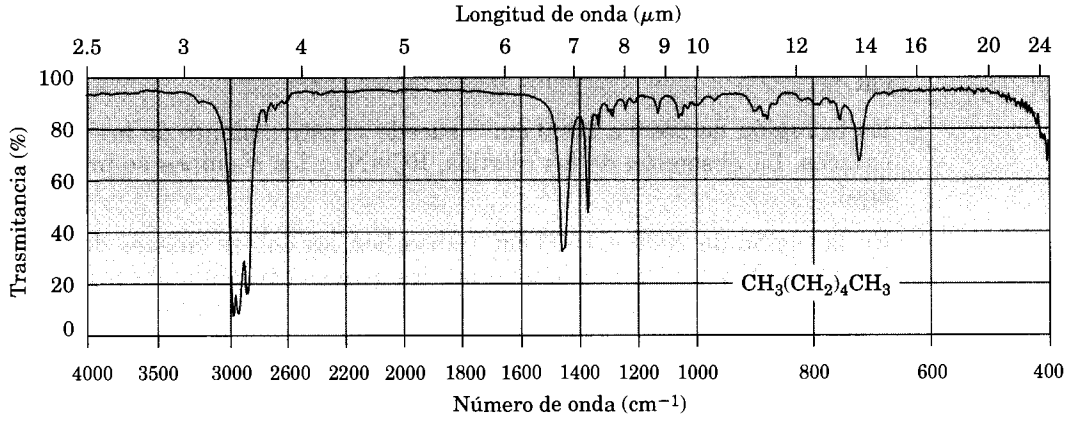
* Ácidos carboxílicos, ésteres, aldehídos y cetonas.

muestra una absorción característica de C=C a 1660 cm^{-1} y una absorción vinílica =C–H a 3100 cm^{-1}, mientras que el 1-hexino tiene una absorción C≡C a 2100 cm^{-1} y una absorción de alquino terminal ≡C–H a 3300 cm^{-1}.

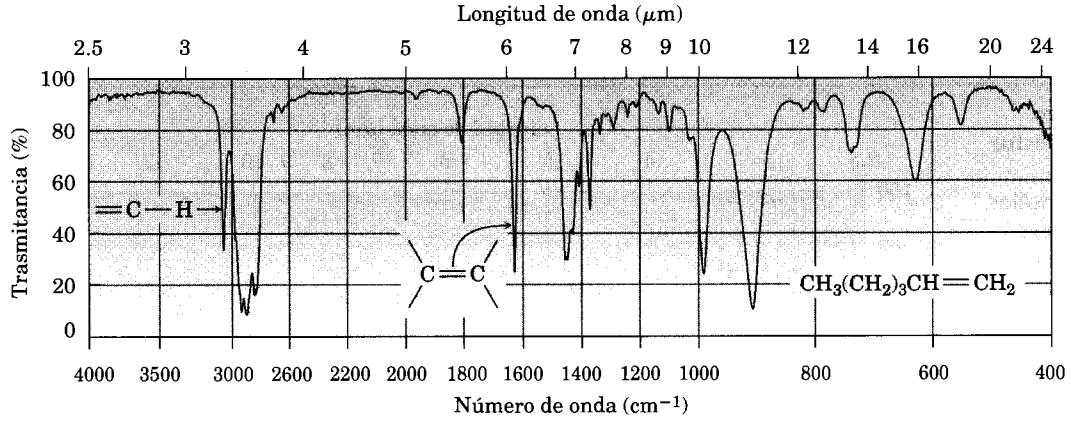
FIGURA 12.13 ▼

Espectros infrarrojos de (a) hexano, (b) 1-hexeno y (c) 1-hexino. Los espectros como éstos se obtienen con facilidad y en pocos minutos usando algunos miligramos de muestra con los instrumentos comerciales.

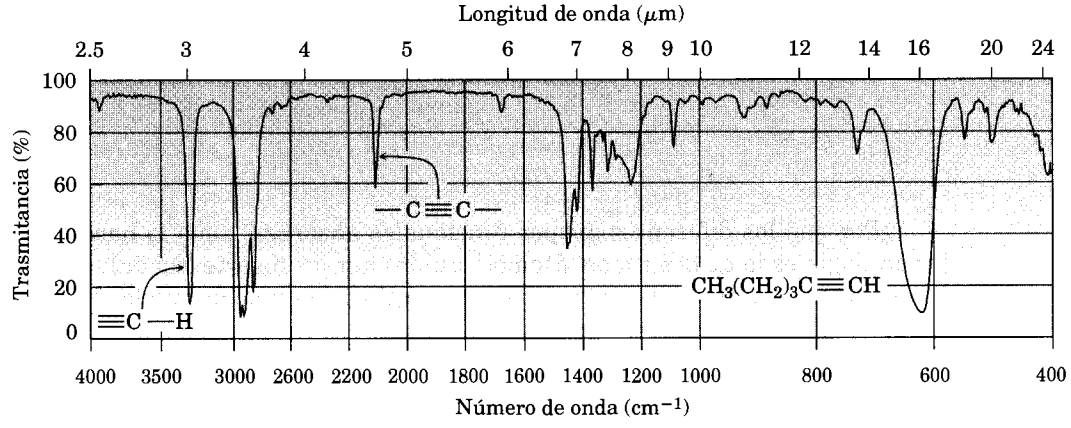
(a)



(b)



(c)

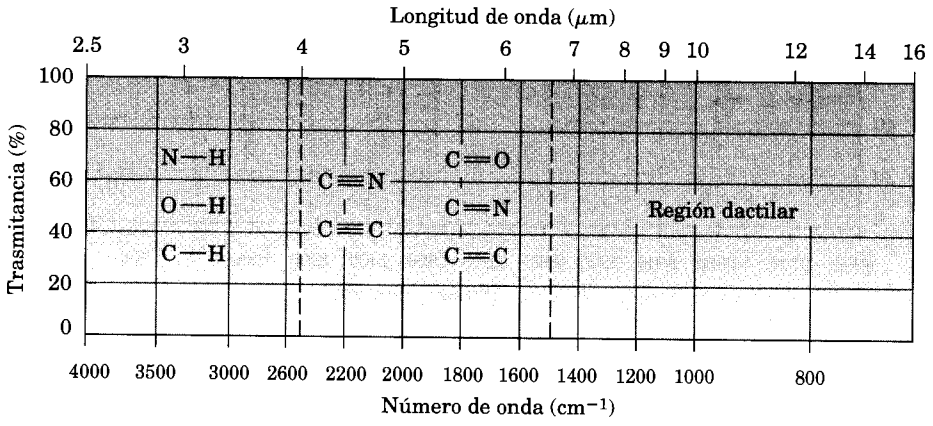


Es útil recordar la posición de algunas absorciones específicas de infrarrojo para dividir dicha región, que va de los 4000 cm^{-1} a los 400 cm^{-1}, en las cuatro partes que se ven en la figura 12.14:

- La región de 4000 a 2500 cm^{-1} corresponde a las absorciones causadas por los movimientos de estiramiento de los enlaces sencillos N–H, C–H y O–H. Los enlaces N–H y O–H absorben en el intervalo de 3300 a 3600 cm^{-1}; el estiramiento del enlace C–H se presenta cerca de 3000 cm^{-1}.
- En la región de 2500 a 2000 cm^{-1} sucede el estiramiento de los triples enlaces. La absorción de los nitrilos, RC≡N, y los alquinos se presenta aquí.
- En la región de 2000 a 1500 cm^{-1} absorben los dobles enlaces de todo tipo (C=O, C=N y C=C). Por lo general, los grupos carbonilo absorben en el intervalo de 1670 a 1780 cm^{-1} y el estiramiento de los alquenos se presenta en el estrecho margen de 1640 a 1680 cm^{-1}.
- La región abajo de 1500 cm^{-1} es la parte dactiloscópica del espectro infrarrojo. Aquí se presenta una gran cantidad de absorciones, debida a una diversidad de vibraciones de los enlaces sencillos C–C, C—O, C–N y C–X.

FIGURA 12.14 ▼

Regiones del espectro infrarrojo. Dicho espectro se divide en cuatro regiones: enlaces sencillos con hidrógeno, enlaces triples, enlaces dobles y región dactiloscópica.



¿Por qué los diferentes grupos funcionales absorben como lo hacen? La mejor analogía es la de dos pesos (átomos) unidos por un resorte (un enlace). Los enlaces cortos y fuertes vibran con mayor energía y frecuencia que los largos y débiles, igual que un resorte corto y fuerte vibra con más rapidez que uno largo y débil. Por consiguiente, los enlaces triples absorben a mayor frecuencia que los dobles y éstos, a su vez, más arriba que los sencillos. Además, los resortes que unen pesos pequeños vibran con más rapidez que los que unen pesos grandes. Así, los enlaces C–H, O–H y N–H vibran con mayor frecuencia que los enlaces entre átomos de C, O y N, que son más pesados.

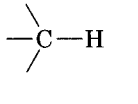
Problema 12.9 Consulte la tabla 12.1 para hacer estimaciones sobre qué grupos funcionales podrían contener las moléculas siguientes.
(a) Un compuesto con una fuerte absorción a 1710 cm^{-1}
(b) Un compuesto con una fuerte absorción a 1540 cm^{-1}
(c) Un compuesto con fuertes absorciones a 1720 cm^{-1} y de 2500 a 3100 cm^{-1}

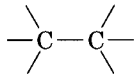
Problema 12.10 ¿Cómo usaría la espectroscopia en el infrarrojo para diferenciar entre los pares de isómeros siguientes?
(a) CH_3CH_2OH y CH_3OCH_3
(b) Ciclohexano y 1-hexeno
(c) CH_3CH_2COOH y $HOCH_2CH_2CHO$

12.8 Espectros de hidrocarburos en el infrarrojo

Alcanos

El espectro infrarrojo de un alcano no es muy informativo, porque no hay grupos funcionales y todas las absorciones se deben a enlaces C−H y C−C. Los enlaces C−H de los alcanos muestran siempre una fuerte absorción de 2850 a 2960 cm^{-1}, y los enlaces C−C saturados presentan varias bandas en el intervalo de 800 a 1300 cm^{-1}. Como la mayor parte de los compuestos orgánicos contienen partes parecidas a los alcanos, tienen esas absorciones características en infrarrojo. Las bandas de C−H y de C−C se ven con claridad en los tres espectros de la figura 12.13.

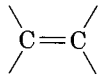
Alcanos  2850–2960 cm^{-1}

 800–1300 cm^{-1}

Alquenos

Los alquenos poseen varias absorciones características de los estiramientos. Los enlaces =C−H vinílicos absorben de 3020 a 3100 cm^{-1} y los enlaces C=C de los alquenos suelen absorber cerca de 1650 cm^{-1}, aunque en algunos casos los picos pueden ser bastante pequeños y difíciles de apreciar. Ambas absorciones son visibles en el espectro del 1-hexeno de la figura 12.13b.

Los alquenos mono y disustituidos presentan absorciones características de flexionamiento del grupo =C−H fuera del plano en el intervalo de 700 a 1000 cm^{-1}, lo que permite determinar la pauta de sustitución de un doble enlace. Los alquenos monosustituidos, como el 1-hexeno, muestran bandas características intensas a 910 y 990 cm^{-1}, y los alquenos disustituidos en 2,2 ($R_2C{=}CH_2$), una banda intensa en 890 cm^{-1}.

Alquenos	=C—H	3020–3100 cm^{-1}
		1640–1680 cm^{-1}
	$RCH{=}CH_2$	910 y 990 cm^{-1}
	$R_2C{=}CH_2$	890 cm^{-1}

Alquinos

Los alquinos exhiben una absorción por estiramiento de C≡C a los 2100-2260 cm^{-1}, mucho más intensa en los alquinos terminales que en los internos. De hecho, los triples enlaces sustituidos en forma simétrica, como el 3-hexino, no tienen absorción alguna, por razones que no explicaremos. Los alquinos terminales, como el 1-hexino, también sufren un estiramiento de ≡C−H característico a 3300 cm^{-1} (Fig. 12.13c). Esa banda es un diagnóstico de la presencia de alquinos terminales, porque es muy intensa y bastante aguda.

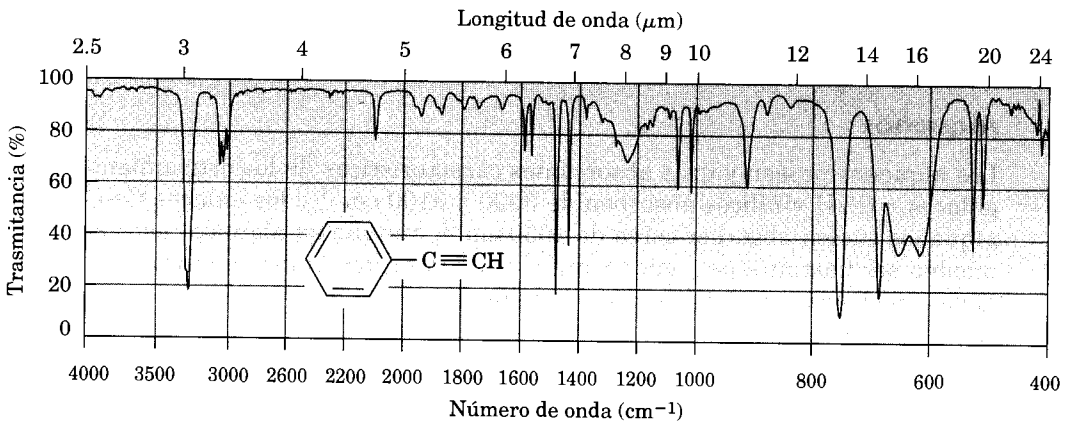
Alquinos	—C≡C—	2100–2260 cm^{-1}
	≡C−H	3300 cm^{-1}

Hay otro punto importante acerca de la espectroscopia en el infrarrojo: *también es posible obtener información sobre estructuras a partir de un espectro infrarrojo viendo cuáles absorciones agudas no están presentes.* Si el espectro de un compuesto no tiene absorciones a 3300 y a 2150 cm^{-1}, la sustancia no es un alquino terminal; si el espectro no absorbe cerca de 3400 cm^{-1}, no es un alcohol, etcétera.

Problema 12.11 En la figura 12.5 se muestra el espectro infrarrojo del fenilacetileno. ¿Qué bandas de absorción puede identificar?

FIGURA 12.15 ▼

Espectro en el infrarrojo del fenilacetileno, problema 12.11.



12.9 Espectros de algunos grupos funcionales comunes en el infrarrojo

A medida que se analice cada grupo funcional en capítulos posteriores, también se describirá su comportamiento espectroscópico. Por el momento sólo haremos notar algunas propiedades distintivas de los espectros de los grupos funcionales más importantes.

Alcoholes

El grupo funcional O–H de los alcoholes es fácil de localizar en el infrarrojo. Los alcoholes tienen una banda característica en el intervalo de 3400 a 3650 cm^{-1} que suele ser ancha e intensa. Si está presente, es difícil pasarla por alto o confundirla con cualquier otra cosa.

Alcoholes —O—H 3400–3650 cm^{-1} (ancha e intensa)

Aminas

El grupo funcional N–H de las aminas también es fácil de localizar en el infrarrojo, pues tiene una absorción característica en el intervalo de 3300 a 3500 cm^{-1}. Aunque los alcoholes absorben en la misma región, la absorción del N–H es mucho más aguda y menos intensa que la banda del O–H.

Aminas —N—H 3300–3500 cm^{-1} (aguda, de intensidad media)

Compuestos aromáticos

Los compuestos aromáticos, como el benceno, poseen una banda de absorción débil por estiramiento del C–H a 3030 cm^{-1}, una serie de absorciones débiles en el intervalo de 1660 a 2000 cm^{-1} y una segunda serie de absorciones de intensidad media en la región de 1450 a 1600 cm^{-1}. Estas últimas se deben a movimientos moleculares complejos de todo el anillo. En la figura 12.15 se ve el espectro infrarrojo del fenilacetileno, que se puede tomar de ejemplo.

Compuestos aromáticos 

C–H 3030 cm^{-1} (débil)

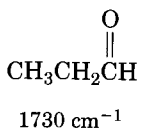
Anillo 1660–2000 cm^{-1} (débil)
1450–1600 cm^{-1} (medio)

Compuestos carbonílicos

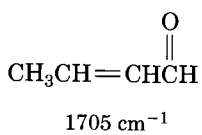
Los grupos funcionales carbonilo son los más fáciles de identificar de todas las absorciones en infrarrojo, por su pico agudo e intenso en el intervalo de 1670 a 1780 cm^{-1}. Lo más importante es que la posición exacta de la absorción dentro de ese intervalo se puede aprovechar para identificar el tipo exacto de grupo funcional carbonilo: aldehído, cetona, éster, etcétera.

Aldehídos Los aldehídos saturados absorben a 1730 cm^{-1}; los vecinos a un doble enlace o a un anillo aromático, a 1705 cm^{-1}.

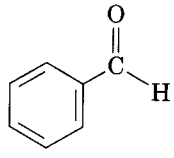
Aldehídos



1730 cm^{-1}



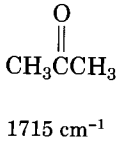
1705 cm^{-1}



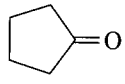
1705 cm^{-1}

Cetonas Las cetonas saturadas de cadena abierta y las cíclicas con anillo de seis miembros absorben a 1715 cm^{-1}; las de anillo de cinco miembros, a 1750 cm^{-1}, y las vecinas a un doble enlace o a un anillo aromático, a 1690 cm^{-1}.

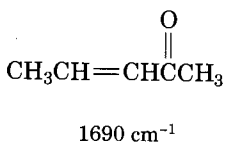
Cetonas



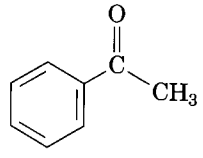
1715 cm^{-1}



1750 cm^{-1}



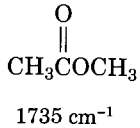
1690 cm^{-1}



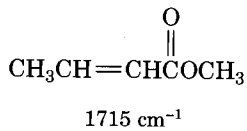
1690 cm^{-1}

Ésteres Los ésteres saturados absorben a 1735 cm^{-1}; los vecinos a un anillo aromático o a un doble enlace, a 1715 cm^{-1}.

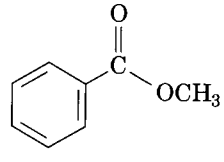
Ésteres



1735 cm^{-1}



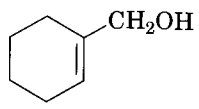
1715 cm^{-1}



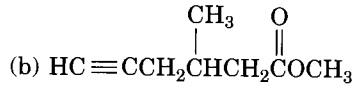
1715 cm^{-1}

Problema de práctica 12.5 ¿Dónde podrían absorber en infrarrojo los compuestos siguientes?

(a)



(b)



Estrategia Identifique todos los grupos funcionales de cada molécula y revise la tabla 12.1 para ver dónde absorben.

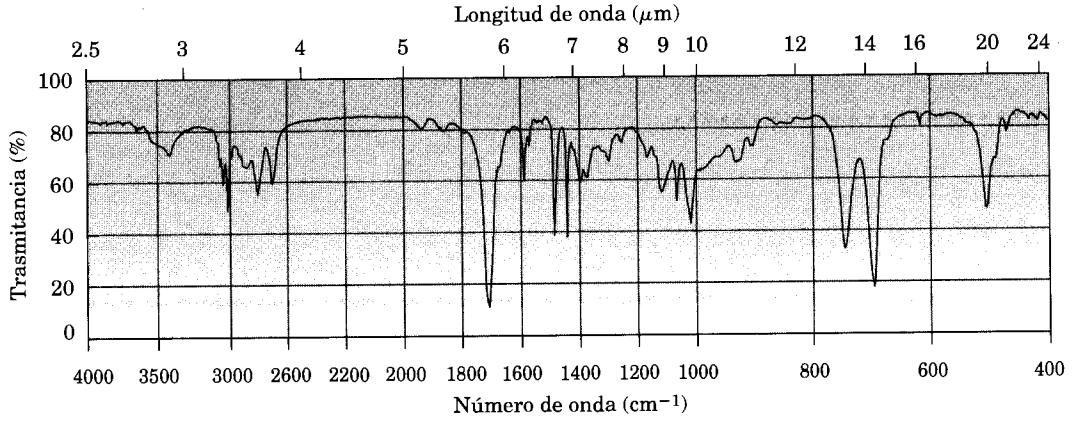
Solución (a) *Absorciones:* de 3400 a 3650 cm^{-1} (O–H), de 3020 a 3100 cm^{-1} (=C–H), de 1640 a 1680 cm^{-1} (C=C). Esta molécula tiene un grupo alcohol, O–H, y un doble enlace de alqueno.

(b) *Absorciones:* a 3300 cm^{-1} (≡C–H), de 2100 a 2260 cm^{-1} (C≡C), a 1735 cm^{-1} (C=O). Esta molécula tiene un triple enlace de alquino terminal y un grupo carbonilo de éster saturado.

Problema de práctica 12.6 En la figura 12.16 se ve el espectro infrarrojo de un compuesto desconocido. ¿Qué grupos funcionales contiene?

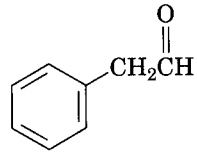
FIGURA 12.16 ▼

Espectro infrarrojo del problema de práctica 12.6.



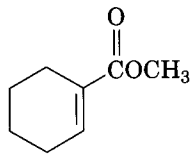
Estrategia Todos los espectros infrarrojos tienen muchas absorciones, pero las que son útiles para especificar grupos funcionales específicos suelen estar en la región de 1500 cm^{-1} a 3300 cm^{-1}. Ponga mucha atención en las regiones del carbonilo (de 1670 a 1780 cm^{-1}), aromática (de 1660 a 2000 cm^{-1}), del triple enlace (de 2000 a 2500 cm^{-1}) y del C−H (de 2500 a 3500 cm^{-1}).

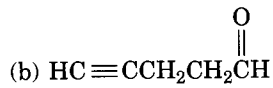
Solución El espectro tiene una absorción intensa a 1725 cm^{-1} debida a un grupo carbonilo (quizá sea un aldehído, −CHO), una serie de absorciones débiles de 1800 a 2000 cm^{-1}, características de los compuestos aromáticos, y una absorción aguda de C−H cerca de 3030 cm^{-1}, que también es peculiar de los compuestos aromáticos. De hecho, el espectro es del fenilacetaldehído.

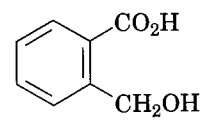


Fenilacetaldehído

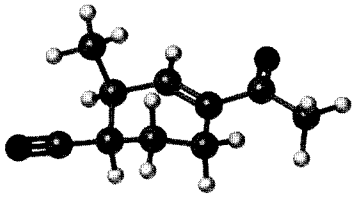
Problema 12.12 ¿Dónde deberían tener absorciones en infrarrojo estos compuestos?







Problema 12.13 ¿Dónde debería tener absorciones en infrarrojo el compuesto siguiente? (Negro = O, gris oscuro = N).



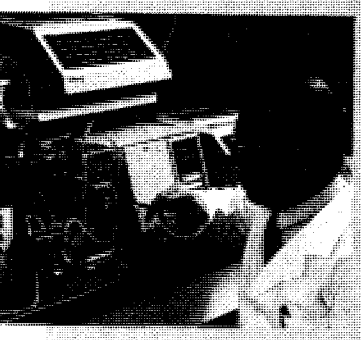
QUÍMICA EN ACCIÓN

Cromatografía: purificación de compuestos orgánicos

Cada vez que se aísla una nueva sustancia orgánica de una planta o un animal, y cada vez que se efectúa una reacción, hay que purificar el compuesto deseado, separándolo de todo solvente y contaminante. La purificación era un proceso enormemente tardado y de tanteos en el siglo XIX y la primera parte del siglo XX, pero se ha simplificado mucho por la invención de poderosos instrumentos en las últimas décadas.

La mayor parte de la purificación en química orgánica se hace por *cromatografía* (literalmente "escritura en color"), técnica de separación que data del trabajo de Mikhail Tswett, químico ruso, de 1903. Logró separar los pigmentos de las hojas verdes disolviendo un extracto en un solvente orgánico y dejando que la solución descendiera por un tubo de vidrio empacado con polvo de yeso. Los distintos pigmentos bajaron por la columna a velocidades diferentes, dejando una serie de bandas coloreadas en la columna de yeso blanco.

Se usa una diversidad de técnicas cromatográficas y todas trabajan con un principio semejante: la mezcla por separar se disuelve en un solvente, la solución se llama *fase móvil* y se hace pasar sobre un material adsorbente, o *fase estacionaria*. En vista de que distintos compuestos se adsorben en la fase estacionaria a diversos grados, migran a lo largo de la fase a velocidades diferentes y se separan al salir (cuando se *eluyen*) del extremo de la columna de cromatografía.



La cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) se emplea para separar y purificar los productos de las reacciones en el laboratorio.

(continúa) ▶

La *cromatografía de líquidos*, o *cromatografía en columna*, es quizá el método cromatográfico que se usa con más frecuencia. Como en el experimento original de Tswett, se disuelve una mezcla de compuestos orgánicos en un solvente adecuado y se adsorben en una fase estacionaria, que puede ser alúmina (Al_2O_3) o gel de sílice (SiO_2 hidratada), empacada en una columna de vidrio. A continuación se hace pasar más solvente, que baja por la columna, y los distintos compuestos se eluyen en tiempos diferentes.

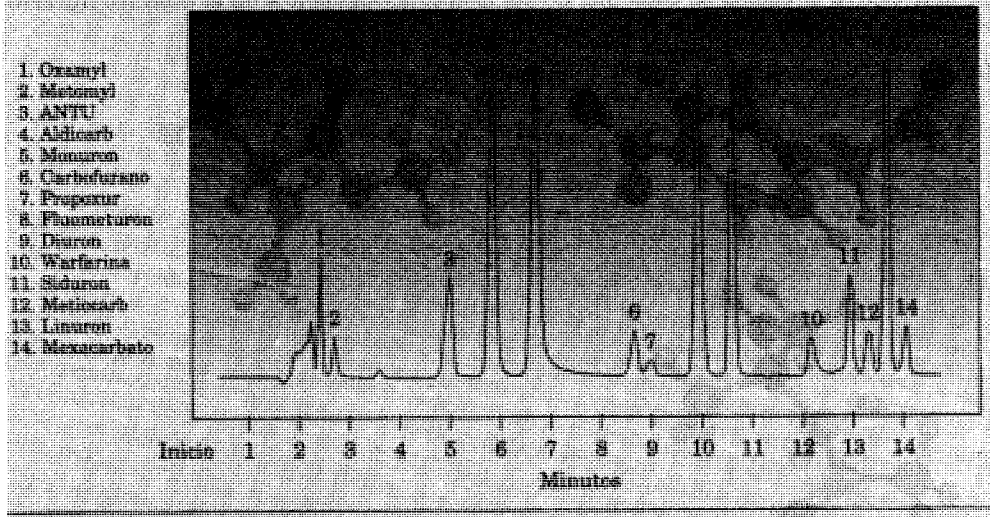
El tiempo en que se eluye un compuesto está muy influido por su polaridad. Las moléculas con grupos funcionales polares se adsorben en general con más fuerza y en consecuencia migran por la fase estacionaria con más lentitud que las moléculas no polares. Por ejemplo, una mezcla de un alcohol y un alqueno se puede separar con facilidad mediante cromatografía de líquidos, porque el alqueno no polar atraviesa la columna con mucha mayor rapidez que el alcohol, que es más polar.

La *cromatografía de líquidos de alto rendimiento* (HPLC, por sus siglas en inglés) es una variante de la técnica sencilla en columna, basada en el descubrimiento de que las separaciones cromatográficas mejoran mucho si la fase estacionaria está formada por partículas esféricas de tamaño uniforme y muy pequeñas. El tamaño reducido de la partícula asegura tener una gran área para adsorber mejor y una forma esférica uniforme permite un empacamiento estrecho y uniforme. En la práctica se suelen usar microesferas recubiertas de sílice, de 10 a 25 μm de diámetro, preparadas especialmente. ¡Sólo 15 g de esas microesferas tienen una superficie igual a la de un campo de futbol americano!

Se requieren bombas de alta presión para hacer pasar el solvente a través de una columna de cromatografía de alto rendimiento y se usan detectores electrónicos para vigilar la aparición del material eluido de la columna. La figura 12.17 muestra el resultado de un análisis cromatográfico de alto rendimiento de una mezcla de 14 plaguicidas comunes con microesferas recubiertas de sílice como fase estacionaria, y acetonitrilo y agua como fase móvil.

FIGURA 12.17 ▼

Análisis cromatográfico de alto rendimiento de 14 plaguicidas agrícolas. En el *Merck Index* se pueden encontrar las estructuras de estos productos.



Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

amplitud, 452
espectro de absorción, 454
espectro de masas, 442
espectro electromagnético, 452
espectrometría de masas, 441
frecuencia (ν), 452
hertz (Hz), 452
infrarrojo (IR), 455
ion matriz, 443
ion molecular (M^+), 443
longitud de onda (λ), 452
número de onda ($\bar{\nu}$), 456
pico base, 442
radiación electromagnética, 452
región dactiloscópica, 457

La estructura de una molécula orgánica suele determinarse con métodos espectroscópicos, como la espectrometría de masas y la espectroscopia en el infrarrojo. La **espectrometría de masas** permite conocer el peso molecular y la fórmula de un compuesto; la **espectroscopia en el infrarrojo** identifica los grupos funcionales presentes en la molécula.

En la espectrometría de masas, primero se ionizan las moléculas por colisión con un haz electrónico de alta energía. A continuación los iones se fragmentan en trozos más pequeños, que se clasifican magnéticamente de acuerdo con su relación de masa a carga (m/z). La molécula de muestra ionizada se llama **ion molecular, M^+** y al medir su masa se obtiene el peso molecular de la muestra. Se pueden obtener pistas sobre la estructura de muestras desconocidas interpretando el *patrón de fragmentación* del ion molecular. Sin embargo, las fragmentaciones en el espectrómetro de masas suelen ser complejas y con frecuencia es difícil interpretarlas.

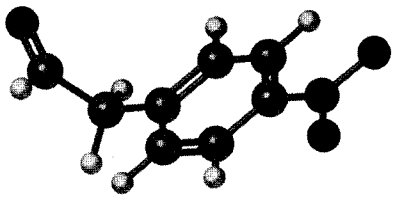
En la espectroscopia en el infrarrojo interviene la interacción de una molécula con la **radiación electromagnética**. Cuando se irradia una molécula con energía infrarroja, absorbe ciertas **frecuencias**. Estas frecuencias absorbidas corresponden a las cantidades de energía necesarias para aumentar la amplitud de vibraciones moleculares específicas, como estiramientos y flexiones de enlaces. Ya que cada grupo funcional tiene una combinación característica de enlaces, posee un conjunto específico de absorciones en infrarrojo. Por ejemplo, el enlace alquino terminal, $\equiv C-H$ absorbe radiación infrarroja de frecuencia 3300 cm^{-1} y el enlace de alqueno C=C absorbe en el intervalo de 1640 a 1680 cm^{-1}. Si se observa qué frecuencias de radiación infrarroja absorbe una molécula y cuáles no, es posible determinar los grupos funcionales que contiene una molécula.

Visualización de la química

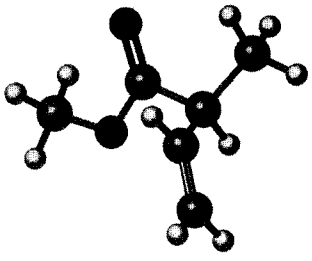
(Los problemas 12.1 a 12.13 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

12.14 ¿Dónde espera que absorba cada una de las moléculas siguientes en el espectro infrarrojo? (Negro = O, gris oscuro = N.)

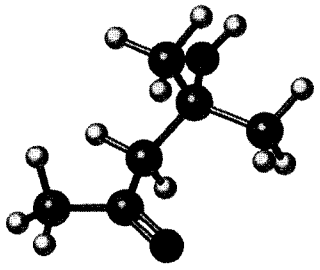
(a)



(b)

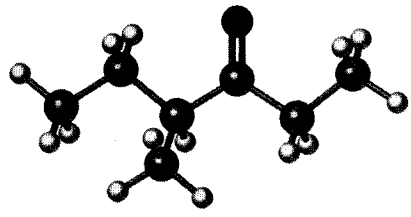


(c)

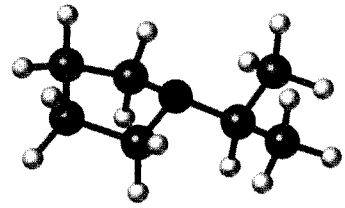


12.15 Indique las estructuras de los fragmentos probables que cabe esperar que tengan los espectros de masa de las moléculas siguientes (negro = O, gris oscuro = N).

(a)



(b)



Problemas adicionales

12.16 Escriba las fórmulas moleculares de todos los hidrocarburos que correspondan a los iones moleculares siguientes. ¿Cuántos grados de insaturación (dobles enlaces, anillos o ambos) indica cada fórmula?
(a) $M^+ = 86$ (b) $M^+ = 110$ (c) $M^+ = 146$ (d) $M^+ = 190$

12.17 Trace la estructura de una molécula que sea consistente con los datos de espectro de masas en cada uno de los ejemplos siguientes:
(a) Un hidrocarburo con $M^+ = 132$ (b) Un hidrocarburo con $M^+ = 166$
(c) Un hidrocarburo con $M^+ = 84$

12.18 Escriba todas las fórmulas moleculares que pueda de compuestos que muestren los iones moleculares siguientes en sus espectros de masas. Suponga que pueden estar presentes C, H, N y O.
(a) $M^+ = 74$ (b) $M^+ = 131$

12.19 El alcanfor es una monocetona saturada que se extrae del árbol asiático de alcanfor; se usa como repelente de polilla y como componente del líquido para embalsamar, entre otras cosas. Si el M^+ del alcanfor es 152, ¿cuál es una fórmula molecular probable? ¿Cuántos anillos tiene el alcanfor?

12.20 En la espectrometría de masas, la *regla del nitrógeno* dice que un compuesto que contiene una cantidad impar de nitrógenos tiene un ion molecular de número impar. A la inversa, un compuesto con una cantidad par de nitrógenos posee un pico M^+ de número par. Explique por qué.

12.21 De acuerdo con la regla del nitrógeno que mencionamos en el problema 12.20, ¿cuál es la fórmula molecular de la piridina, con $M^+ = 79$?

12.22 La nicotina es un compuesto diaminado que se puede aislar de las hojas del tabaco secas. Tiene dos anillos y $M^+ = 162$ en su espectro de masas. Proponga una fórmula molecular para la nicotina y calcule la cantidad de dobles enlaces que tiene. No contiene oxígeno.

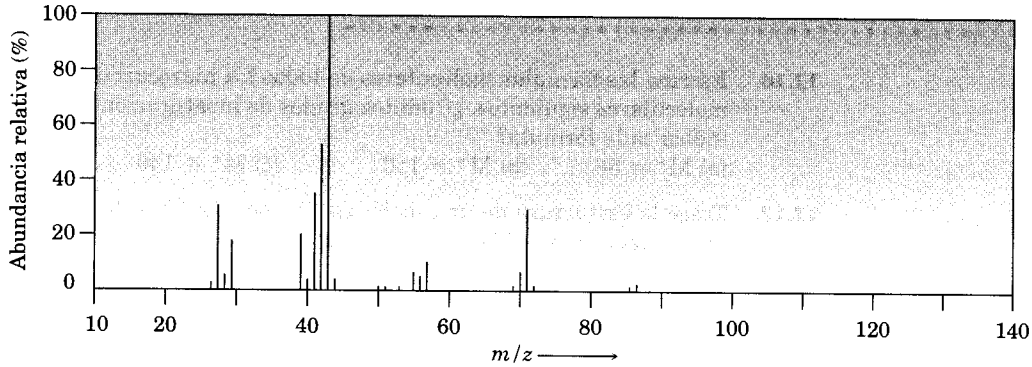
12.23 Los compuestos halogenados son bastante fáciles de identificar por sus espectros de masas, porque tanto el cloro como el bromo se presentan en la naturaleza en mezclas de dos isótopos abundantes. El cloro está en forma de ^{35}Cl (75.8%) y de ^{37}Cl (24.2%), y el bromo en forma de ^{79}Br (50.7%) y de ^{81}Br (49.3%). ¿Cuáles son las masas a las que se presentan los iones moleculares de las fórmulas siguientes? ¿Cuáles son los porcentajes relativos de cada ion molecular?
(a) Bromometano, CH_3Br (b) 1-Clorohexano, $C_6H_{13}Cl$

12.24 Los iones moleculares pueden ser bastante complejos en los compuestos polihalogenados. Considere la abundancia natural del Cl (véase el problema 12.23) y calcule las masas de los iones moleculares de las fórmulas siguientes. ¿Cuáles son los porcentajes relativos de cada ion?
(a) Cloroformo, $CHCl_3$ (b) Freón 12, CF_2Cl_2 (el flúor sólo se encuentra como ^{19}F)

12.25 Si se conocen las abundancias naturales de isótopos menores, es posible calcular las alturas relativas de los picos de M^+ y M + 1. Si el ^{13}C tiene una abundancia natural de 1.10%, ¿cuáles son las alturas relativas de los picos M^+ y M + 1 en el espectro de masas del benceno, C_6H_6?

12.26 Proponga estructuras de compuestos que se ajusten a los datos siguientes:
(a) Una cetona con $M^+ = 86$ y con fragmentos en $m/z = 71$ y en $m/z = 43$
(b) Un alcohol con $M^+ = 88$ y con fragmentos en $m/z = 73$, $m/z = 70$ y en $m/z = 59$

12.27 El 2-metilpentano, C_6H_{14}, tiene el espectro de masas de abajo. ¿Cuál pico representa a M^+? ¿Cuál es el pico base? Proponga estructuras de los iones fragmento en $m/z = 71$, 57, 43 y 29. ¿Por qué el pico base tiene la masa que tiene?



12.28 Suponga que está en un laboratorio efectuando la hidrogenación catalítica de ciclohexeno en ciclohexano. ¿Cómo podría usar un espectrómetro de masas para determinar cuándo termina la reacción?

12.29 Convierta los siguientes valores de absorción infrarroja de micrómetros en números de onda:
(a) Un alcohol, 2.98 μm (b) Un éster, 5.81 μm (c) Un nitrilo, 4.93 μm

12.30 Convierta los siguientes valores de absorción en infrarrojo de números de onda en micrómetros:
(a) Una ciclopentanona, 1755 cm^{-1} (b) Una amina, 3250 cm^{-1}
(c) Un aldehído, 1725 cm^{-1} (d) Un cloruro de ácido, 1780 cm^{-1}

12.31 ¿Cómo usaría la espectroscopia en el infrarrojo para diferenciar los tres isómeros siguientes: 1-butino, 1,3-butadieno y 2-butino?

12.32 ¿Esperaría que dos enantiómeros, como el (*R*)-2-bromobutano y el (*S*)-2-bromobutano, tuvieran espectros infrarrojos idénticos o distintos? Explique por qué

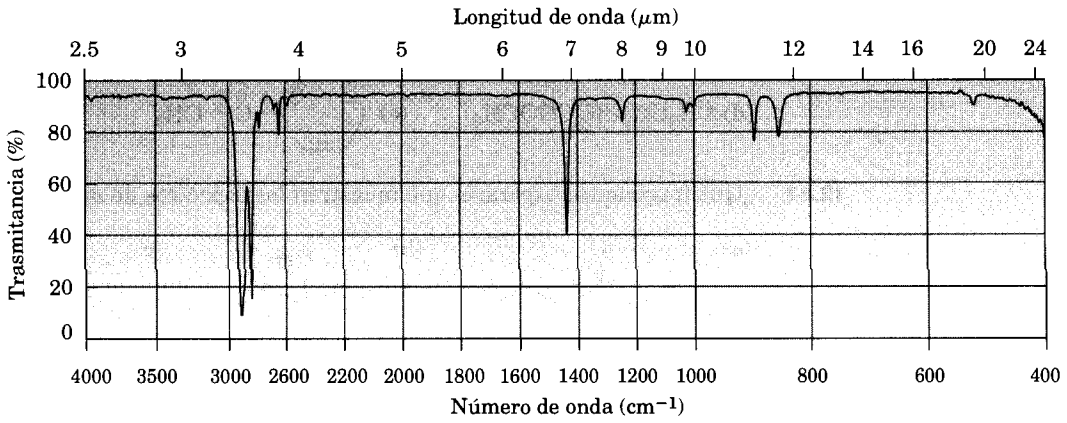
12.33 ¿Esperaría que dos diastereómeros, como el *meso*-2,3-dibromobutano y el (2*R*,3*R*)-dibromobutano, tuvieran espectros idénticos o distintos en el infrarrojo? Explique por qué.

12.34 Proponga estructuras de compuestos que cumplan las descripciones siguientes:
(a) C_5H_8, con absorciones en el infrarrojo en 3300 y 2150 cm^{-1}
(b) C_4H_8O, con una fuerte absorción en el infrarrojo en 3400 cm^{-1}
(c) C_4H_8O, con una fuerte absorción en el infrarrojo en 1715 cm^{-1}
(d) C_8H_{10} con absorciones en el infrarrojo en 1600 y 1500 cm^{-1}

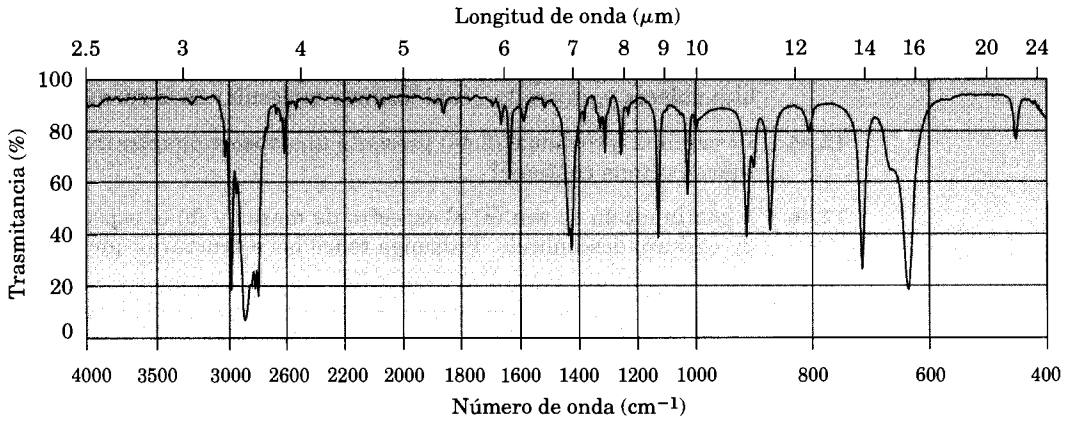
12.35 ¿Cómo usaría la espectroscopia en el infrarrojo para diferenciar entre estos pares de isómeros?
(a) $HC{\equiv}CCH_2NH_2$ y $CH_3CH_2C{\equiv}N$ (b) CH_3COCH_3 y CH_3CH_2CHO

12.36 A continuación aparecen dos espectros infrarrojos. Uno es del ciclohexano y el otro es del ciclohexeno. Identifíquelos y explique su respuesta.

(a)



(b)



12.37 ¿Cómo usaría la espectroscopia en el infrarrojo para distinguir entre los pares de isómeros constitucionales que siguen?

(a) $CH_3C{\equiv}CCH_3$ y $CH_3CH_2C{\equiv}CH$

(b) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH{=}CHCH_3$ y $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH{=}CH_2$

(c) $H_2C{=}CHOCH_3$ y CH_3CH_2CHO

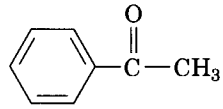
12.38 La hormona cortisona contiene C, H y O, y tiene un ion molecular en $M^+ = 360.1937$ al analizarla con espectrometría de masas de doble enfoque. ¿Cuál es la fórmula molecular de la cortisona? Las masas isotópicas son: $^{12}C = 12.0000$ uma; $^{1}H = 1.007\ 83$ uma; $^{16}O = 15.9949$ uma. El grado de insaturación de la cortisona es 8.

12.39 Suponga que está deshidratando el 1-metilciclohexanol para obtener 1-metilciclohexeno. ¿Cómo usaría la espectroscopia en el infrarrojo a fin de ver cuándo termina la reacción?

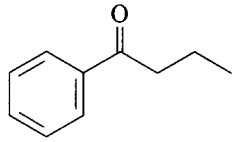
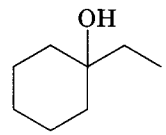
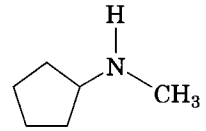
12.40 Suponga que está deshidrobromando el 3-bromo-3-metilpentano induciendo la reacción con una base (Sec. 11.10). ¿Cómo usaría la espectroscopia en el infrarrojo para decir cuál de los dos productos posibles de eliminación se forma?

12.41 ¿A qué posiciones aproximadas deberían absorber en infrarrojo estos compuestos?

(a) $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ (b) $(CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}CH$ (c) $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}CH_2$

(d) $CH_3CH_2CH_2COOCH_3$ (e) 

12.42 ¿Qué fragmentos esperaría que muestren los espectros de masa de estos compuestos?

(a)  (b)  (c) 

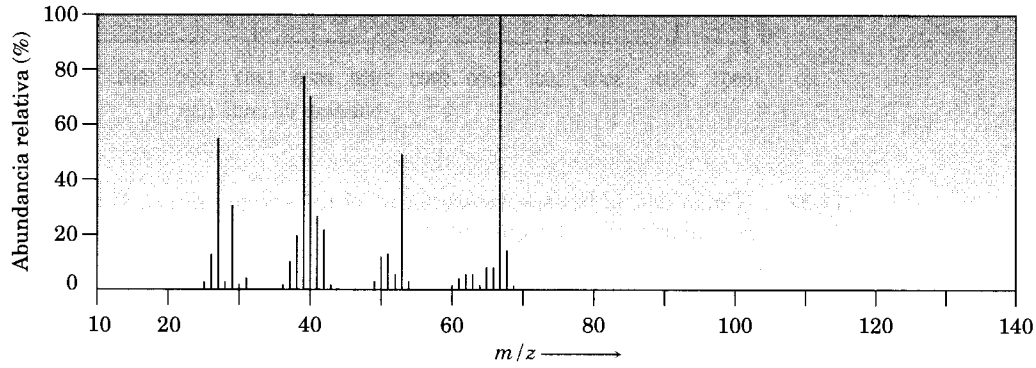
12.43 ¿Cuál es más fuerte, el enlace C=O de un éster (1735 cm^{-1}) o el enlace C=O de una cetona saturada (1715 cm^{-1})? Explique por qué.

12.44 La carvona es una cetona no saturada que causa el olor de la menta. Si tiene $M^+ = 150$ en su espectro de masas, ¿cuáles son sus fórmulas probables? Si la carvona tiene tres dobles enlaces y un anillo, ¿cuál fórmula molecular es la correcta?

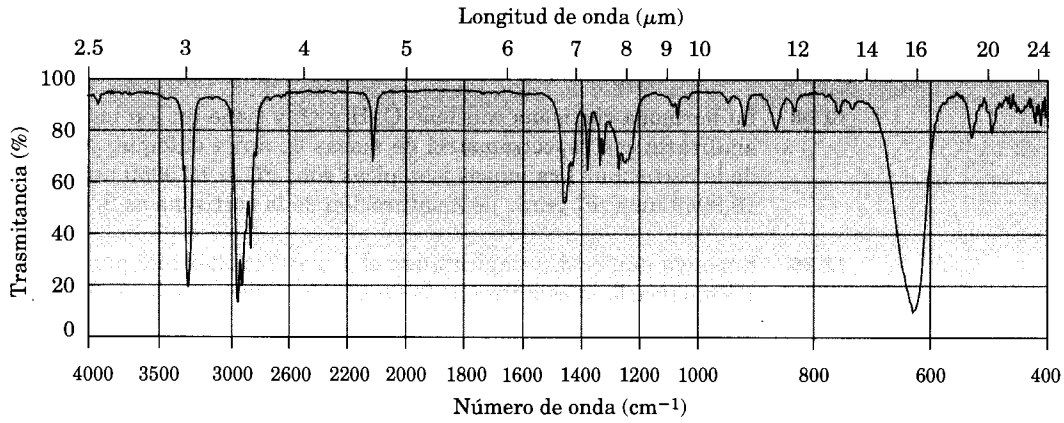
12.45 La carvona (problema 12.44) presenta una absorción infrarroja intensa a 1690 cm^{-1}. ¿Qué tipo de cetona contiene?

12.46 A continuación se ven (a) el espectro de masas y (b) el espectro en el infrarrojo de un hidrocarburo desconocido. Proponga todas las estructuras que pueda para el hidrocarburo.

(a)

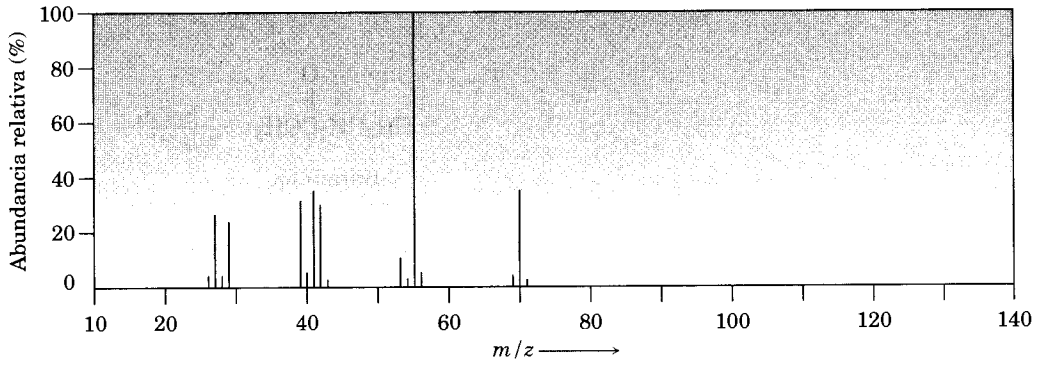


(b)

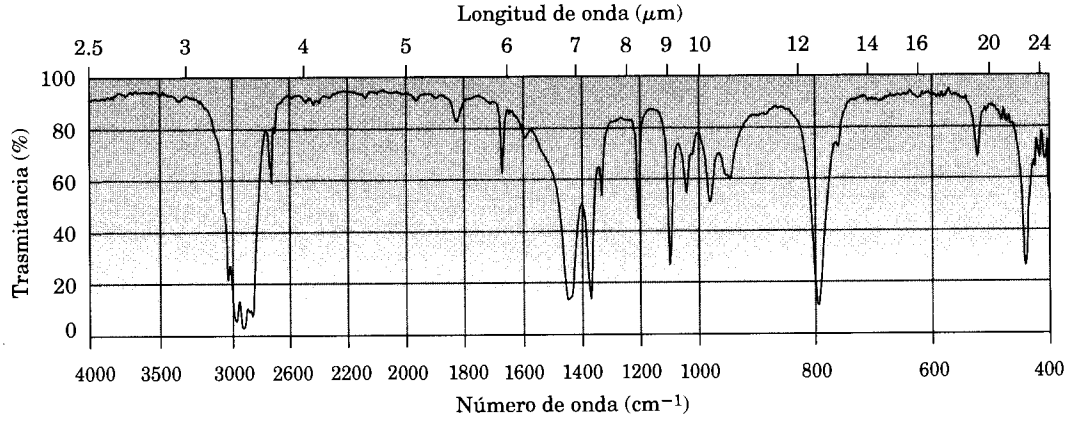


12.47 Enseguida se ve (a) el espectro de masas y (b) el espectro infrarrojo de otro hidrocarburo desconocido. Sugiera todas las estructuras que pueda para el mismo.

(a)

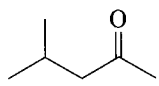


(b)

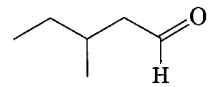


12.48 Proponga estructuras de compuestos que cumplan las descripciones siguientes:
(a) Un compuesto ópticamente activo de fórmula $C_5H_{10}O$ con una absorción en el infrarrojo a 1730 cm^{-1}
(b) Un compuesto sin actividad óptica de fórmula C_5H_9N con una absorción en infrarrojo a 2215 cm^{-1}

12.49 La 4-metil-2-pentanona y el 3-metilpentanal son isómeros. Explique cómo podría reconocerlos mediante espectrometría de masas y espectroscopia en el infrarrojo.



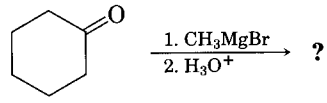
4-Metil-2-pentanona



3-Metilpentanal

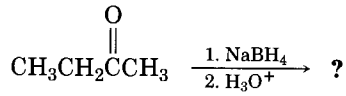
Perspectiva

12.50 Los reactivos de Grignard tienen una reacción general muy útil con las cetonas. Por ejemplo, el bromuro de metilmagnesio reacciona con la ciclohexanona y forma un producto cuya fórmula es $C_7H_{14}O$. ¿Cuál es la estructura de este producto, si tiene una absorción en el infrarrojo a 3400 cm^{-1}? (Véase la Sec. 17.6.)



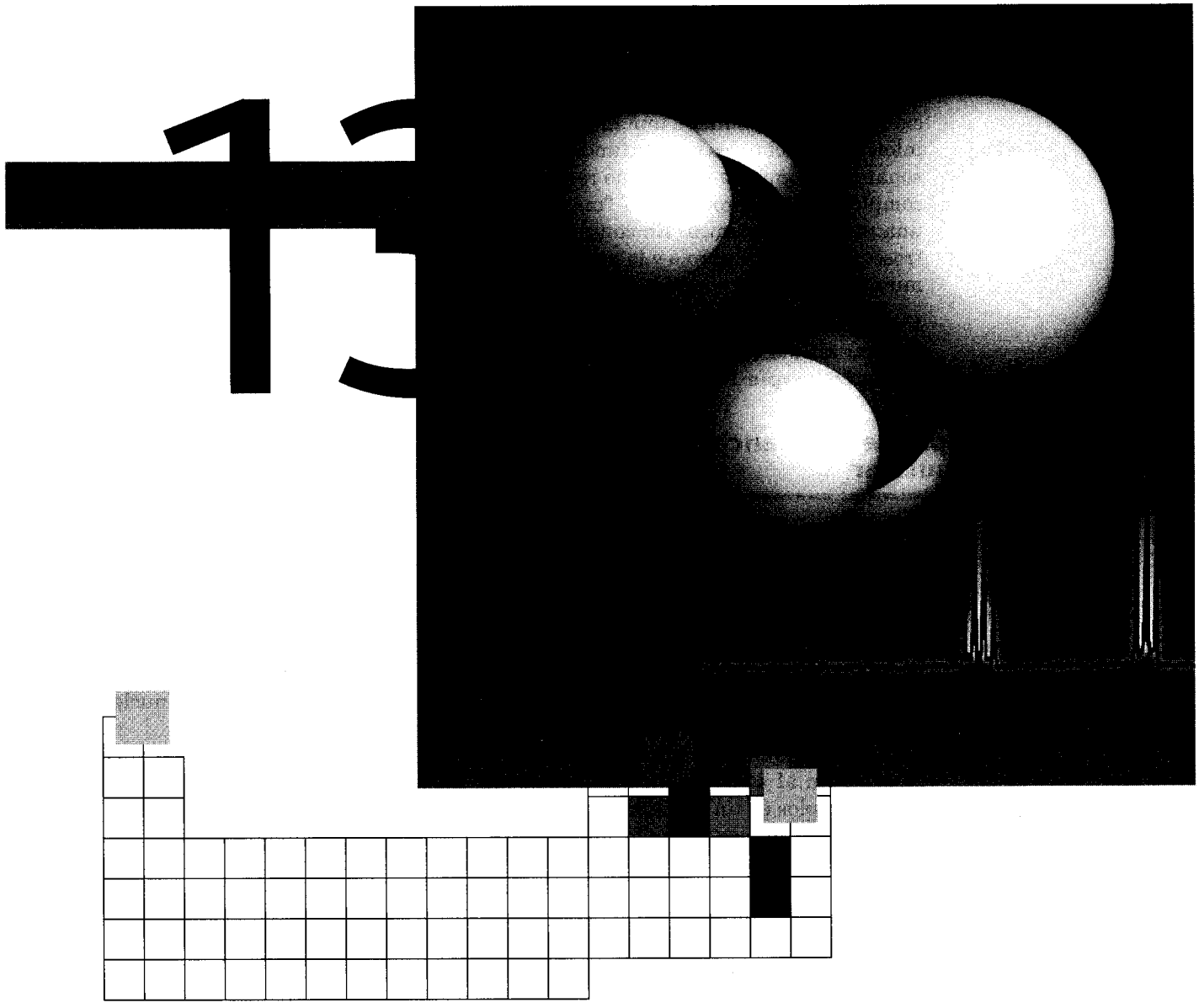
Ciclohexanona

12.51 Al tratar las cetonas con borohidruro de sodio, $NaBH_4$, se reducen. ¿Cuál es la estructura del compuesto formado por reacción de la 2-butanona con $NaBH_4$, si tiene una absorción en el infrarrojo a los 3400 cm^{-1} y $M^+ = 74$ en el espectro de masas? (Véase la Sec. 17.5.)



2-Butanona

12.52 Los nitrilos, R−C≡N, tienen una reacción de hidrólisis al calentarlos con un ácido acuoso. ¿Cuál es la estructura del compuesto formado por hidrólisis del propanonitrilo, $CH_3CH_2C{\equiv}N$, si presenta absorciones en el infrarrojo de 2500 a 3000 cm^{-1} y a 1710 cm^{-1}, y su $M^+ = 74$? (Véase la Sec. 21.8.)



Determinación de la estructura: espectroscopia de resonancia magnética nuclear

La **espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN o NMR,** por sus siglas en inglés: *Nuclear Magnetic Resonance*) es la técnica espectroscópica más valiosa con que cuentan los químicos orgánicos. Es el método de determinación de estructura que acostumbran usar primero para obtener información.

En el capítulo 12 vimos que la espectrometría de masas suministra información sobre la fórmula de una molécula y que la espectroscopia en el infrarrojo da información sobre los grupos funcionales de una molécula. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear no reemplaza ninguna de esas técnicas; más bien las complementa al producir un "mapa" del armazón de carbonos e hidrógenos de una molécula orgánica. En conjunto, la resonancia magnética nuclear, la espectroscopia en el infrarrojo y la espectrometría de masas a menudo ayudan a determinar estructuras completas de moléculas muy complicadas.

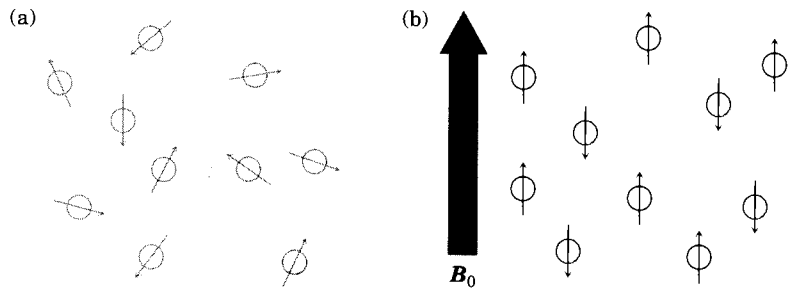
Espectrometría de masas	Tamaño y fórmula molecular
Espectroscopia en el infrarrojo	Grupos funcionales
Espectroscopia RMN	**Mapa del armazón de carbonos e hidrógenos**

13.1 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Muchos núcleos atómicos se comportan como si giraran en torno de un eje, como la Tierra gira sobre sí misma. Dado que tienen carga positiva, funcionan como diminutos imanes rectos, por lo que interactúan con un campo magnético externo, que representaremos con $\boldsymbol{B}_0$. No todos los núcleos se comportan así, pero por fortuna para la química orgánica, el protón, ^{1}H, y el núcleo de ^{13}C sí giran. (Al hablar de la resonancia magnética nuclear, se usan en forma indistinta las palabras *protón* e *hidrógeno*.) Veamos cuáles son las consecuencias del giro, *spin* o *espín* nuclear y la manera de usar los resultados.

A falta de un campo magnético externo, los giros de los núcleos magnéticos se orientan al azar. Cuando se coloca una muestra que contenga esos núcleos entre los polos de un imán potente, los núcleos adoptan orientaciones específicas, casi como las agujas de las brújulas se orientan en el campo magnético terrestre. Se puede orientar un núcleo giratorio de ^{1}H o de ^{13}C de tal manera que su campo magnético diminuto esté alineado con el campo externo (o paralelo al mismo) o en contra (esto es, antiparalelo al campo). Las dos orientaciones no tienen la misma energía, por lo que no tienen la misma probabilidad de presentarse. La orientación paralela posee menos energía, en una cantidad que depende de la intensidad del campo externo y hace que este estado de espín esté un poco favorecido respecto a la orientación antiparalela (Fig. 13.1).

FIGURA 13.1 ▼



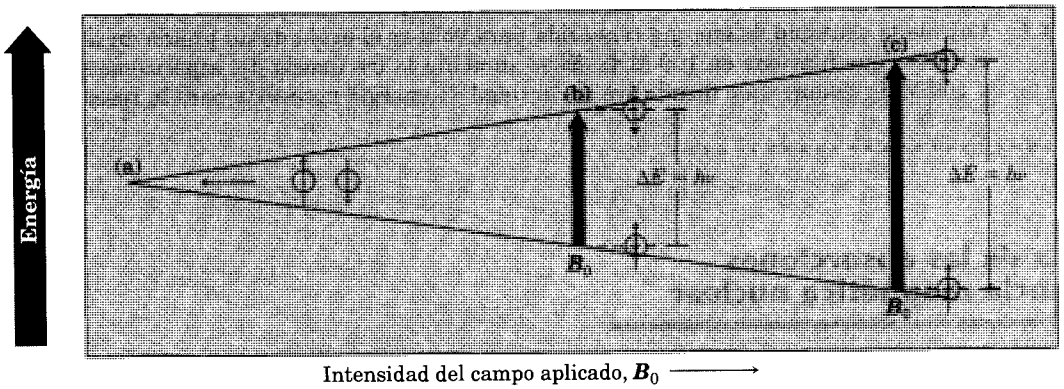
(a) Los espines o giros nucleares se orientan al azar en ausencia de un campo magnético externo, pero (b) tienen una orientación específica en presencia de un campo externo B_0. Observe que algunos de los espines (negros) se alinean paralelos al campo externo, mientras que otros (en gris) son antiparalelos. El estado de espín paralelo tiene una energía ligeramente menor.

Si ahora los núcleos orientados se someten a la radiación electromagnética de la frecuencia adecuada, hay una absorción de energía y el estado de menor energía "voltea su espín" o giro y pasa al estado de mayor energía. Cuando sucede el volteo, se dice que los núcleos magnéticos están en resonancia con la radiación aplicada —de ahí el nombre *resonancia magnética nuclear.*

La frecuencia exacta necesaria para que haya resonancia depende tanto de la intensidad del campo magnético externo como de la identidad de los núcleos. Si se aplica un campo magnético muy intenso, la diferencia de energía entre los dos estados de espín es mayor y se requiere radiación de mayor frecuencia (mayor energía) para voltear el espín. Si se aplica un campo magnético más débil, se precisa menos energía para la transición entre los estados de espín nuclear (Fig. 13.2).

FIGURA 13.2 ▼

La diferencia de energías ΔE entre los estados de espín nuclear depende de la intensidad del campo magnético aplicado. Al absorber energía de frecuencia ν, un núcleo pasa de un estado de espín inferior a uno superior. (a) Los estados de espín tienen energías iguales cuando no hay un campo magnético aplicado, pero (b) las energías son desiguales en presencia de éste. Cuando ν = 60 MHz, $\Delta E = 2.4 \times 10^{-5}$ kJ/mol (5.7×10^{-6} kcal/mol). (c) La diferencia de energía entre los estados de espín es mayor cuando el campo aplicado es más intenso. A ν = 500 MHz, $\Delta E = 2.0 \times 10^{-4}$ kJ/mol.



En la práctica se usan a veces electroimanes superconductores que producen campos inmensamente poderosos, de hasta 14.1 teslas (T), aunque son más comunes en el intervalo de 1.41 a 4.7 T. Con una intensidad de campo de 1.41 T, se requiere una energía de las llamadas de *radiofrecuencia* (rf) en la región de 60 MHz (1 MHz = 10^6 Hz) a fin de poner en resonancia un núcleo de ^{1}H, y una energía de rf de 15 MHz para hacerlo con un núcleo de ^{13}C. Estas energías, necesarias para la resonancia magnética nuclear, son mucho menores las requeridas para la espectroscopia en el infrarrojo; 60 MHz de energía de rf corresponden a 2.4×10^{-5} kJ/mol, en comparación con los 4.8 a 48 kJ/mol necesarios en la espectroscopia en el infrarrojo.

Los núcleos de ^{1}H y de ^{13}C no son los únicos susceptibles al fenómeno de la resonancia magnética nuclear. Todos los núcleos con una cantidad impar de protones (^{1}H, ^{2}H, ^{14}N, ^{19}F, ^{31}P, por ejemplo) y todos los que tienen una cantidad impar de neutrones (por ejemplo ^{13}C) poseen propiedades magnéticas. Sólo los núcleos con cantidades impares de protones y neutrones (^{12}C, ^{16}O) no dan lugar a fenómenos magnéticos (tabla 13.1).

TABLA 13.1 Comportamiento de algunos núcleos comunes en la resonancia magnética nuclear

Núcleos magnéticos		Núcleos no magnéticos	
^{1}H, ^{13}C, ^{2}H, ^{14}N, ^{19}F, ^{31}P	Se observa RMN	^{12}C, ^{16}O, ^{32}S	No se observa RMN

Problema 13.1 La cantidad de energía requerida para voltear el espín de un núcleo depende de la intensidad del campo magnético externo y del núcleo. A una intensidad de campo de 1.41 T, se requiere la energía de rf de 60 MHz para poner en resonancia un núcleo de ^{1}H, pero con sólo 56 MHz se pondrá en resonancia un núcleo de ^{19}F. Con la ecuación del problema 12.7 (p. 455) calcule la cantidad de energía requerida para voltear el espín de un núcleo de ^{19}F. Esta cantidad, ¿es mayor o menor que la requerida para girar el espín de un núcleo de ^{1}H?

Problema 13.2 Calcule la cantidad de energía requerida para voltear el espín de un protón en un espectrómetro que funciona en 100 MHz. Si se aumenta la frecuencia del espectrómetro de 60 a 100 MHz, ¿aumenta o disminuye la cantidad de energía necesaria para la resonancia?

13.2 Naturaleza de las absorciones de resonancia magnética nuclear

De acuerdo con la descripción que hemos presentado, cabe esperar que todos los núcleos de ^{1}H de una molécula absorban la misma radiofrecuencia y que todos los núcleos de ^{13}C lo hagan en una radiofrecuencia similar, aunque diferente a la anterior. Si esto fuera cierto sólo se observaría una banda de absorción de RMN en el espectro de ^{1}H o de ^{13}C de una molécula, caso que tendría poca aplicación para determinar estructuras. En realidad, la frecuencia de absorción *no es* igual para todos los núcleos de ^{1}H o los de ^{13}C.

Todos los núcleos en las moléculas están rodeados por electrones. Cuando se aplica un campo magnético externo a una molécula, los electrones en movimiento desarrollan campos magnéticos locales, aunque diminutos. Estos campos locales se oponen al campo aplicado, de tal manera que el campo *efectivo* que siente el núcleo es algo menor que el campo aplicado.

$$\boldsymbol{B}_{\text{efectivo}} = \boldsymbol{B}_{\text{aplicado}} - \boldsymbol{B}_{\text{local}}$$

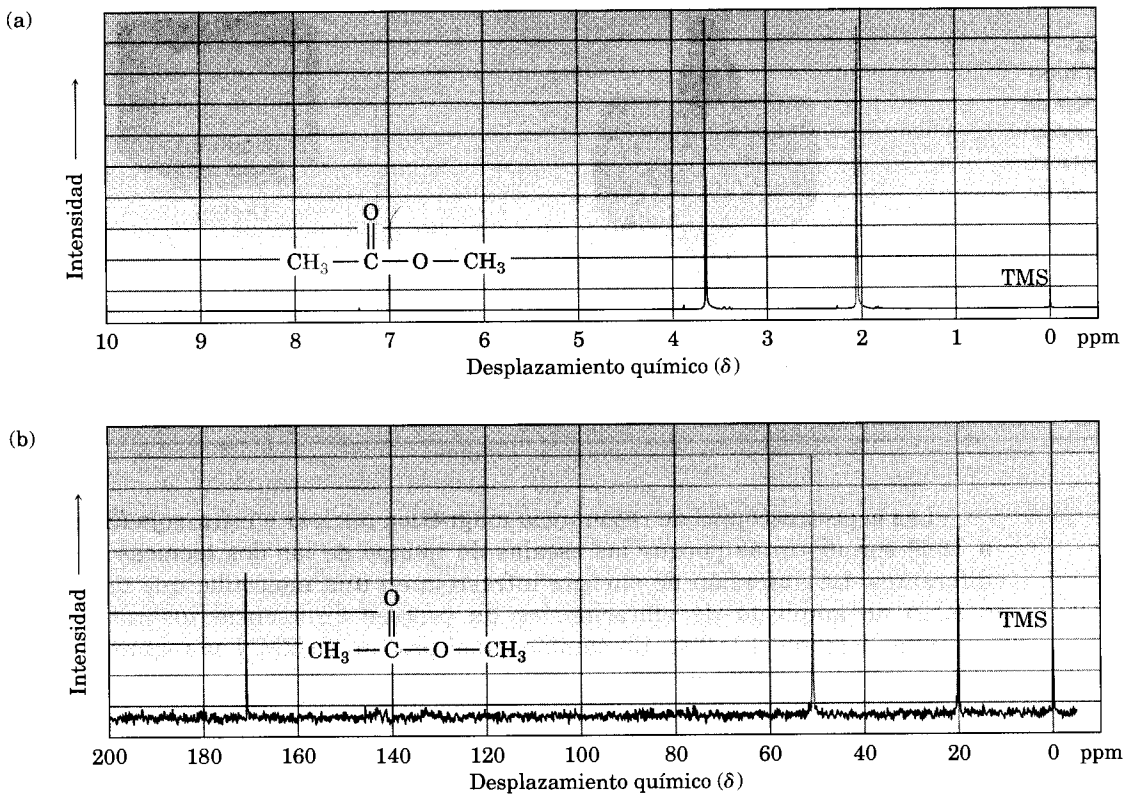
Al describir este efecto se dice que los núcleos están **protegidos** contra el efecto total del campo aplicado por los electrones en movimiento que los rodean. Puesto que cada núcleo específico en una molécula tiene un entorno electrónico un tanto distinto, cada núcleo está protegido en grado ligeramente distinto y el

campo magnético efectivo no es igual para todos ellos. Si el instrumento de resonancia magnética nuclear tiene la suficiente sensibilidad, detecta las diminutas diferencias entre los campos magnéticos efectivos que sienten los diferentes núcleos y podremos ver una señal distinta de RMN para cada núcleo de carbono o de hidrógeno químicamente distinto en sus respectivas moléculas. Así, el espectro de resonancia magnética nuclear de un compuesto orgánico produce un mapa del armazón de carbonos e hidrógenos. Con la práctica es posible interpretar este mapa y con ello deducir la información sobre la estructura de una molécula desconocida.

La figura 13.3 exhibe los espectros RMN del ^{1}H y del ^{13}C del acetato de metilo, $CH_3CO_2CH_3$. El eje horizontal muestra la intensidad efectiva de campo que actúa sobre los núcleos, y el eje vertical, la intensidad de absorción de energía de radiofrecuencia. Cada pico del espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) corresponde a un núcleo químicamente distinto en la molécula. [Note que los espectros de RMN están formados con la línea de cero absorción *en la parte inferior*, mientras que en los espectros infrarrojos, la línea de absorción cero, o de 100% de trasmitancia, está *en la parte superior*; sección 12.5.] También advierta que no es posible observar los espectros del ^{1}H y del ^{13}C al mismo tiempo en el mismo espectrómetro, porque se requieren cantidades distintas de energía para voltear el espín de los distintos núcleos. Hay que registrar por separado los dos espectros.

FIGURA 13.3 ▼

(a) El espectro de RMN del ^{1}H y (b) el espectro de RMN del ^{13}C para el acetato de metilo, $CH_3CO_2CH_3$. Los picos pequeños, identificados por "TMS" a la derecha de cada espectro son de calibración y se explican en la sección 13.3.

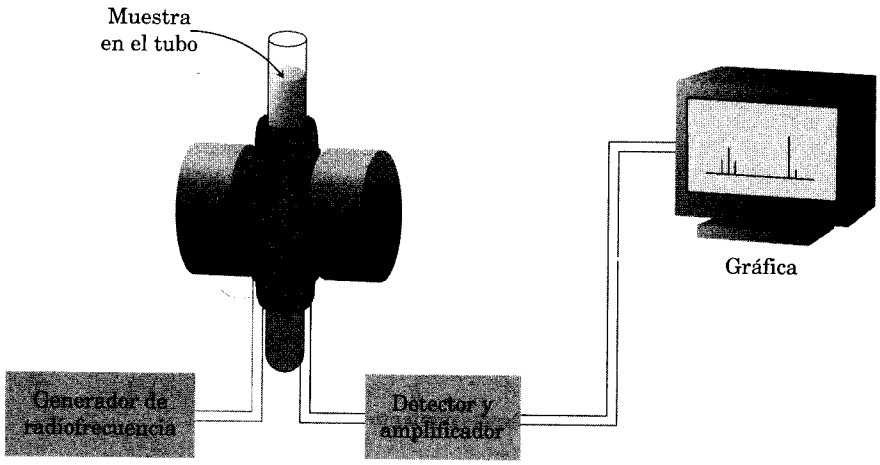


El espectro de ^{13}C del acetato de metilo en la figura 13.3b tiene tres picos, uno para cada uno de los tres átomos de carbono en la molécula. El espectro de ^{1}H en la figura 13.3a sólo muestra *dos* picos, aunque el acetato de metilo tiene *seis* hidrógenos. Un pico se debe a los hidrógenos del CH_3CO y el otro a los del OCH_3. En virtud de que los tres hidrógenos de cada grupo metilo poseen el mismo ambiente electrónico, tienen el mismo grado de protección y se dice que son *equivalentes*. Los núcleos químicamente equivalentes siempre presentan una sola absorción. Sin embargo, los dos grupos metilo mismos no son equivalentes y absorben en distintas posiciones.

En la figura 13.4 se esquematiza el funcionamiento de un espectrómetro normal de resonancia magnética nuclear. Una muestra orgánica se disuelve en un líquido adecuado (que por lo general es deuterocloroformo, $CDCl_3$) y se coloca en un tubo de vidrio delgado entre los polos de un imán. El campo magnético intenso hace que se alineen los núcleos ^{1}H y ^{13}C en una de las dos orientaciones posibles, y a continuación se irradia la muestra con energía de radiofrecuencia. Si la frecuencia de esta irradiación se mantiene constante y se hace variar la intensidad del campo magnético aplicado, cada núcleo entra en resonancia en una intensidad de campo un tanto distinta. Un detector sensible vigila la absorción de energía de rf, a continuación se amplifica la señal electrónica y se muestra en forma de un pico en una gráfica.

FIGURA 13.4 ▼

Esquema del funcionamiento de un espectrómetro de resonancia magnética nuclear. Se coloca un tubo delgado con la solución de la muestra entre los polos de un electroimán potente y se irradia con energía de radiofrecuencia.

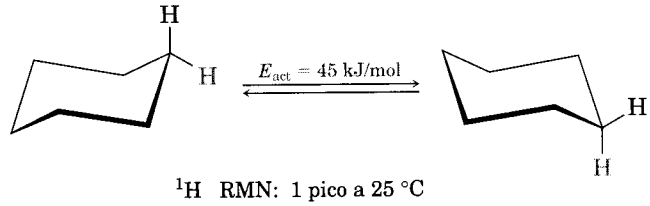


Las espectroscopias de resonancia magnética nuclear e infrarroja (Secs. 12.6 a 12.9) son distintas porque las escalas de tiempo de las dos técnicas son muy diferentes. La absorción de energía infrarroja en una molécula, que origina un cambio de amplitud de vibración, es un proceso en esencia instantáneo (de aproximadamente 10^{-13} s). En cambio, en el proceso de RMN se requiere mucho más tiempo (unos 10^{-3} s).

La diferencia entre las escalas de tiempo de las espectroscopias es comparable a la que tiene una cámara que funciona con gran velocidad de obturador y una que tiene baja velocidad. La cámara rápida (IR) saca una foto instantánea y "congela" la acción. Si hay dos especies que se interconvierten con rapidez, la espec-

troscopia en el infrarrojo registra el espectro de cada una. Sin embargo, la cámara lenta (RMN) saca una foto borrosa, de "promedio en el tiempo". Si en la muestra hay dos especies que se interconvierten con más rapidez que 10^3 veces por segundo, la resonancia magnética nuclear sólo registra un espectro, promediado, y no espectros separados de las dos especies discretas.

Debido a este efecto de "borroneo", la resonancia magnética nuclear sirve para medir las velocidades y las energías de activación de procesos muy rápidos. Por ejemplo, en el ciclohexano suceden con tanta rapidez los dobleces del anillo (Sec. 4.11) a temperatura ambiente, que la RMN no puede diferenciar entre los hidrógenos axiales y ecuatoriales; sólo se ve una absorción de resonancia magnética nuclear de ^1H en el ciclohexano a 25 °C. Sin embargo, a −90 °C, se desacelera el doblez del anillo lo suficiente para ver dos picos de absorción, uno de los seis hidrógenos axiales y el otro de los seis ecuatoriales. Si se conocen la temperatura y la señal a las cuales comienza a presentarse la confusión de la señal, es posible calcular que la energía de activación para el doblez de anillo del ciclohexano es 45 kJ/mol (10.8 kcal/mol).



^1H RMN: 1 pico a 25 °C
2 picos a −90 °C

Problema 13.3 El 2-cloropropeno muestra señales de tres tipos de protones en su espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H. Explique por qué.

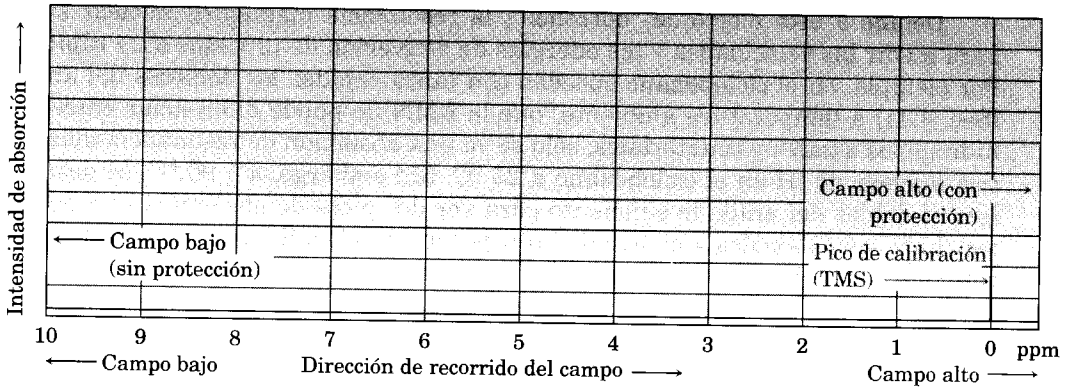
13.3 Desplazamientos químicos

Los espectros de resonancia magnética nuclear se muestran en gráficas donde se ve que la intensidad de campo magnético aplicado aumenta de izquierda a derecha (Fig. 13.5). Por consiguiente, la parte izquierda de la gráfica es el lado de **campo bajo**, y la parte derecha, la de **campo alto**. Los núcleos que absorben en campos bajos requieren menos intensidad de campo para su resonancia, lo que quiere decir que tienen relativamente poca protección. Los que absorben en el lado del campo alto requieren mayor intensidad de campo en su resonancia, lo cual significa que están muy protegidos.

Para definir la posición de una absorción, la gráfica de resonancia magnética nuclear se calibra y se usa un punto de referencia. En la práctica se agrega una pequeña cantidad de tetrametilsilano [TMS $(CH_3)_4Si$] a la muestra para producir una absorción de referencia al obtener el espectro. Se usa TMS como referencia para medidas de ^1H y de ^{13}C, porque produce los dos espectros en un solo pico en un campo más alto que las demás absorciones que se suelen presentar en los compuestos orgánicos. En la figura 13.3, los espectros de ^1H y de ^{13}C del acetato de metilo tienen indicado el pico de referencia del TMS.

FIGURA 13.5 ▼

Gráfica de resonancia magnética nuclear. El lado de campo bajo es el de la izquierda y el de campo alto está a la derecha. Se usa la absorción del tetrametilsilano (TMS) como punto de referencia.



En la gráfica, la posición en que absorbe un núcleo es su **desplazamiento químico**. Por convención, el desplazamiento químico del TMS se establece como punto cero y las demás absorciones aparecen por lo general a su izquierda. Se calibran las gráficas de RMN con una escala arbitraria, llamada **escala delta**. Una unidad delta (δ) equivale a una parte por millón (ppm, una millonésima) de la frecuencia de funcionamiento del espectrómetro. Por ejemplo, si se estuviera midiendo el espectro RMN del ^1H, con un instrumento que trabaja a 60 MHz, 1 δ sería 1 ppm de 60 millones de Hz; es decir, 60 Hz. De igual forma, si se midiera el espectro con un instrumento de 300 MHz, entonces 1 δ = 300 Hz. Se puede usar la ecuación siguiente para cualquier absorción:

$$\delta = \frac{\text{Desplazamiento químico observado (Hz de distancia al TMS)}}{\text{Frecuencia del espectrómetro en MHz}}$$

Aunque puede parecer que este método de calibrar gráficas de resonancia magnética nuclear es innecesariamente complicado, hay una buena razón para ello. Como vimos antes, la radiofrecuencia necesaria para poner en resonancia determinado núcleo depende de la intensidad del campo magnético del espectrómetro. Pero como hay muchas clases de espectrómetros con diversas intensidades de campo magnético, los desplazamientos químicos, expresados en unidades de frecuencia (Hz), varían considerablemente de uno a otro instrumento. Por ello, una resonancia que se presenta a 120 Hz campo abajo respecto a la de TMS en un espectrómetro, podría estar a 600 Hz a la izquierda del TMS en otro, cuyo imán sea más poderoso.

Si se usa un sistema de medida en que las absorciones de resonancia magnética nuclear se expresan en términos *relativos* (ppm) y no en términos *absolutos* (Hz), es posible comparar los espectros obtenidos en distintos instrumentos. *El desplazamiento químico de una absorción de resonancia magnética nuclear, expresado en unidades de δ, es constante e independiente de la frecuencia de funcionamiento del espectrómetro.* Un núcleo de ^1H que absorbe a 2.0 δ en un instrumento de 60 MHz también absorbe a 2.0 δ en uno de 300 MHz.

El intervalo en que se presenta la mayor parte de las absorciones de resonancia magnética nuclear es bastante angosto. Casi todas las del ^{1}H están de 0 a 10 δ hacia abajo de la absorción de los protones del TMS y casi todas las absorciones del ^{13}C se encuentran de 1 a 220 δ hacia abajo de la del TMS. Por lo anterior, hay una probabilidad apreciable de que se traslapen en forma accidental señales no equivalentes. La ventaja de usar un dispositivo con mayor intensidad de campo —por ejemplo, de 300 MHz— y no uno cercano a 60 MHz es que las distintas absorciones de resonancia se separan más cuando la intensidad de campo es mayor. Las posibilidades de traslape accidental de dos señales también bajan y se facilita la interpretación de los espectros. Por ejemplo, dos señales separadas sólo por 6 Hz a 60 MHz (0.1 ppm) están a 30 Hz a 300 MHz (también 0.1 ppm).

Problema 13.4 Cuando se registra el espectro ^{1}H de resonancia magnética nuclear de la acetona, CH_3COCH_3, en un instrumento que funciona en 60 MHz, se ve una sola resonancia aguda a 2.1 δ.

(a) ¿A cuántos hertz hacia abajo del TMS corresponde la resonancia de la acetona?
(b) Si se registrara el espectro ^{1}H de resonancia de la acetona con 100 MHz, ¿cuál sería la posición de la absorción, en unidades de δ?
(c) ¿A cuántos hertz hacia abajo del TMS corresponde esa resonancia con 100 MHz?

Problema 13.5 Los picos de resonancia magnética nuclear de ^{1}H que siguen se registraron con un espectrómetro que trabaja a 60 MHz. Convierta cada uno en unidades de δ.

(a) $CHCl_3$; 436 Hz (b) CH_3Cl; 183 Hz
(c) CH_3OH; 208 Hz (d) CH_2Cl_2; 318 Hz

13.4 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear del ^{13}C: promedio de señal y transformada de Fourier

Todo lo que hemos dicho acerca de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear se aplica a los espectros del ^{1}H y del ^{13}C, pero veamos ahora lo que sucede con los del ^{13}C, porque son mucho más fáciles de interpretar. Lo que aprendamos a continuación acerca de la interpretación de los espectros del ^{13}C simplificará la descripción posterior de los espectros de ^{1}H.

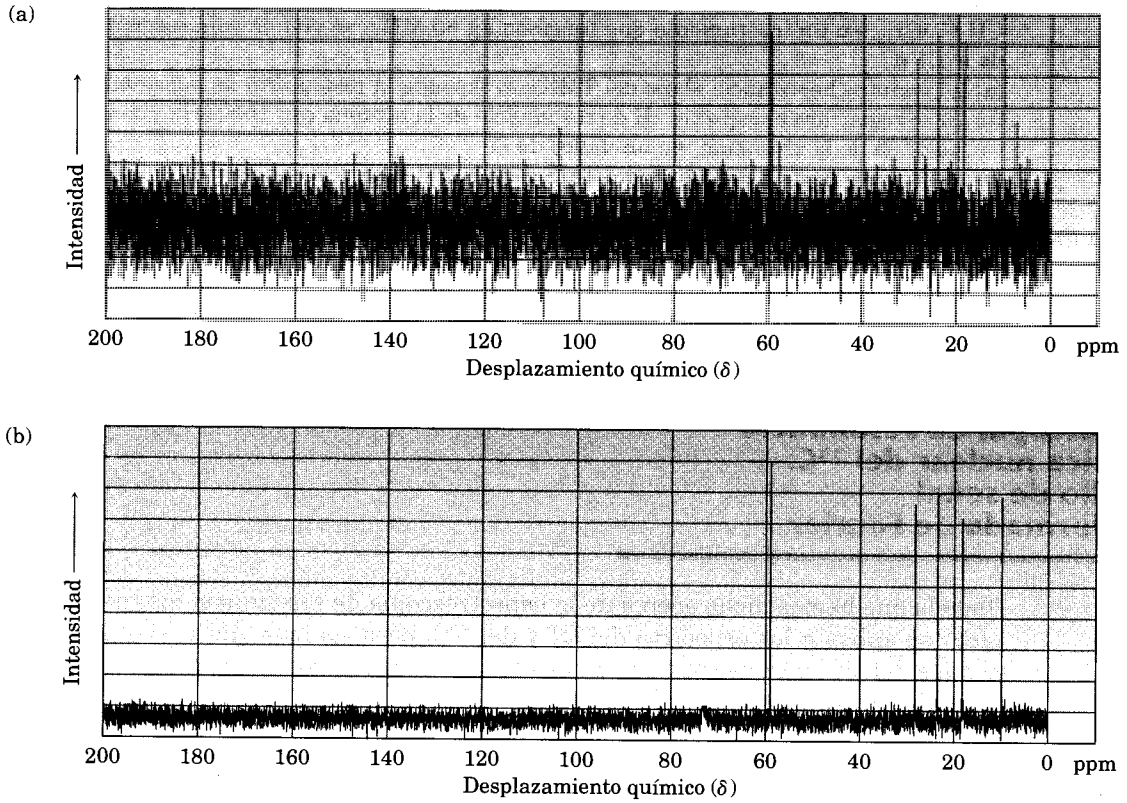
En ciertos aspectos, es sorprendente que sea posible la resonancia magnética del carbono. Después de todo, el ^{12}C, el isótopo más abundante del carbono, no tiene espín nuclear ni puede verse con RMN. El carbono 13 es el único isótopo natural del carbono con espín nuclear, pero su abundancia en la naturaleza sólo es 1.1%. Así, sólo más o menos 1 de cada 100 carbonos de una muestra se puede observar con resonancia magnética nuclear. Sin embargo, el problema de la poca abundancia se ha resuelto con el desarrollo de dos técnicas: *promedio de señal* y **transformada de Fourier (TF-RMN** o **FT-NMR,** por sus siglas en inglés**)**. Con el promediado de señal aumenta la sensibilidad del instrumento, y con la transformada de Fourier, la rapidez del instrumento.

La baja abundancia natural del ^{13}C significa que cualquier espectro individual de resonancia magnética nuclear es muy "ruidoso"; esto es, las señales son tan débiles que se confunden con el ruido electrónico aleatorio de fondo (Fig. 13.6a). Sin embargo, si se suman y promedian cientos o miles de corridas indi-

viduales con una computadora, se obtiene un espectro muy mejorado (Fig. 13.6b). Por su naturaleza aleatoria, el ruido de fondo tiene un promedio igual a cero, por lo que las señales distintas de cero se destacan con claridad. Desafortunadamente, el valor del promedio de señales es limitado cuando se usa el método RMN de funcionamiento del espectrómetro que se describió en la sección 13.2, ya que se necesitan de 5 a 10 minutos para obtener un espectro. Por lo anterior, se necesita una forma más rápida de obtención de espectros a fin de poder usar el promediado de señales.

FIGURA 13.6 ▼

Espectros de ^{13}C para el 1-pentanol, $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$. El espectro (a) es de una corrida y contiene gran cantidad de ruido de fondo. El espectro (b) es un promedio de 200 corridas.



En el método de operación del espectrómetro de resonancia magnética nuclear que describimos en la sección 13.2, se mantiene constante la radiofrecuencia y se varía la intensidad del campo magnético, o bien se conserva constante el campo magnético y se modifica la radiofrecuencia. En cualquier caso, se registran en forma sucesiva todas las señales del espectro. En la técnica de resonancia con transformada de Fourier, que usan los espectrómetros modernos, se registran al mismo tiempo todas las señales. Se coloca una muestra en un campo magnético de intensidad constante y se irradia con un corto "impulso" o "pulso" de energía de radiofrecuencia, que abarca el intervalo de las frecuencias útiles. Todos los nú-

cleos de ^{1}H o de ^{13}C de la muestran resuenan a la vez y producen una señal compuesta y compleja, que se debe manipular matemáticamente con las *transformadas* (o *transformaciones*) *de Fourier* para que se pueda mostrar en la forma acostumbrada. Debido a que todas las señales de resonancia se recopilan de una vez, sólo se necesitan unos cuantos segundos, en vez de algunos minutos, para registrar el espectro.

Si se combina la rapidez de la resonancia magnética nuclear con la transformada de Fourier y la mayor sensibilidad del promediado de señales, se obtiene el poder de los espectrómetros modernos de RMN. Es posible obtener y promediar miles de espectros en pocas horas; el resultado es una sensibilidad tan alta que los espectros de resonancia magnética nuclear del ^{13}C se obtienen usando sólo unos cuantos miligramos de muestra y los de ^{1}H con sólo algunos *microgramos*.

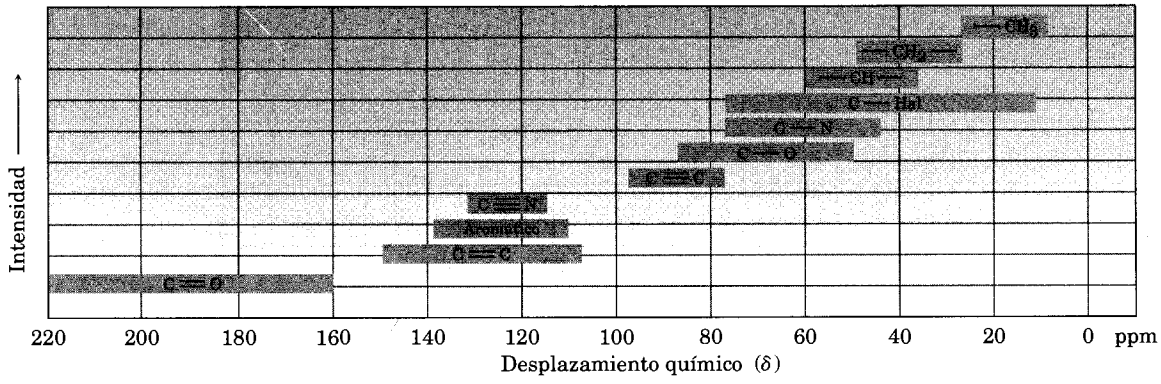
13.5 Características de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C

La RMN de ^{13}C hace posible contar la cantidad de átomos de carbono distintos en una molécula de estructura desconocida. Por ejemplo, examinemos los espectros de ^{13}C del acetato de metilo y del 1-pentanol (Figs. 13.3b y 13.6b). En cada caso se observa una línea aguda de resonancia para cada átomo de carbono distinto.

En su mayor parte, las resonancias con ^{13}C están entre 0 y 220 ppm hacia abajo de la línea de referencia del TMS, y el desplazamiento químico exacto de cada una depende del ambiente electrónico de ese carbono dentro de la molécula. La figura 13.7 muestra la correlación entre el ambiente y el desplazamiento químico.

FIGURA 13.7 ▼

Correlaciones de desplazamiento químico para la RMN con ^{13}C (Hal = Cl, Br, I).



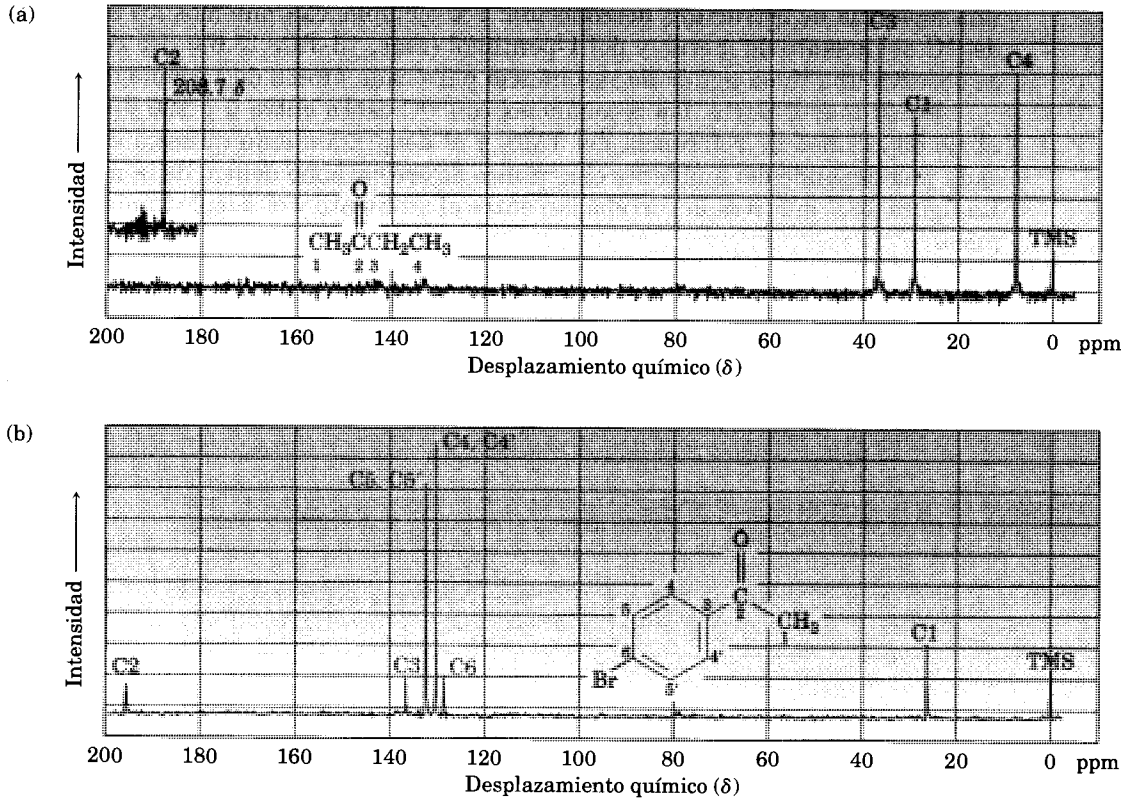
Los factores que determinan los desplazamientos químicos son complicados, pero es posible establecer algunas generalizaciones para los datos de la figura 13.7. Una tendencia es que el desplazamiento químico de un carbono está influido por la electronegatividad de los átomos cercanos: los carbonos enlazados con

oxígeno, nitrógeno o halógeno absorben campo abajo (hacia la izquierda) de los carbonos característicos de los alcanos. Puesto que los átomos electronegativos atraen a los electrones, los apartan de los átomos vecinos de carbono y hacen que esos carbonos queden desprotegidos y entren en resonancia en un campo menor.

Otra tendencia es que los carbonos con hibridación sp^3 absorban por lo general en el intervalo de 0 a 90 δ y que los carbonos sp^2 lo hagan de 110 a 220 δ. Los carbonos carbonílicos, C=O, aparecen con gran claridad en el espectro del ^{13}C y siempre se encuentran en el extremo del campo bajo, en el intervalo de 160 a 220 δ. La figura 13.8 muestra los espectros de resonancia magnética nuclear con ^{13}C de la 2-butanona y la *para*-bromoacetofenona, e indica las asignaciones de los picos. Observe que los carbonos de C=O están en el extremo izquierdo del espectro en cada caso.

FIGURA 13.8 ▼

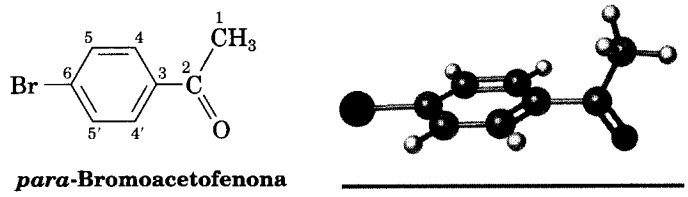
Espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 de (a) 2-butanona y (b) *para*-bromoacetofenona.



Hay que notar en particular que sólo se observan seis absorciones de carbono, aunque la molécula contiene ocho carbonos. La *para*-bromoacetofenona tiene un plano de simetría que vuelve equivalentes los anillos de carbono 4 y 4′, así como los 5 y 5′ (Fig. 13.9). Por lo anterior, los seis anillos de carbono sólo tienen cuatro absorciones en el intervalo de 128 a 137 δ.

FIGURA 13.9 ▼

Como se aprecia en esta perspectiva, la *para*-bromoacetofenona tiene un plano de simetría que coincide aproximadamente con el plano de la página. En consecuencia, los carbonos 4 y 4′, y 5 y 5′ son equivalentes.



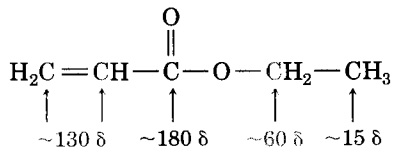
***para*-Bromoacetofenona**

Otro punto interesante de los espectros de la figura 13.8 es que los picos no tienen el mismo tamaño. Algunos son mayores que otros, aunque sean resonancias de carbono 1 (excepto los dos picos de carbono 2 de la *para*-bromoacetofenona). Esta diferencia del tamaño de los picos se debe a varios factores que no explicaremos, pero es una propiedad general de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C.

Problema de práctica 13.1 ¿En qué posiciones aproximadas espera que el acrilato de etilo, $H_2C{=}CHCO_2CH_2CH_3$, tenga absorciones con resonancia magnética nuclear de ^{13}C?

Estrategia Identifique los carbonos de la molécula y diga si son de alquilo, vinílicos, aromáticos o si están en un grupo carbonilo. Enseguida pronostique dónde absorbe cada uno —consulte la figura 13.7 cuando sea necesario.

Solución El acrilato de etilo tiene cinco carbonos distintos: dos C=C diferentes, un C=O, un O−C y un C de alquilo. De acuerdo con la figura 13.7, las absorciones probables son:

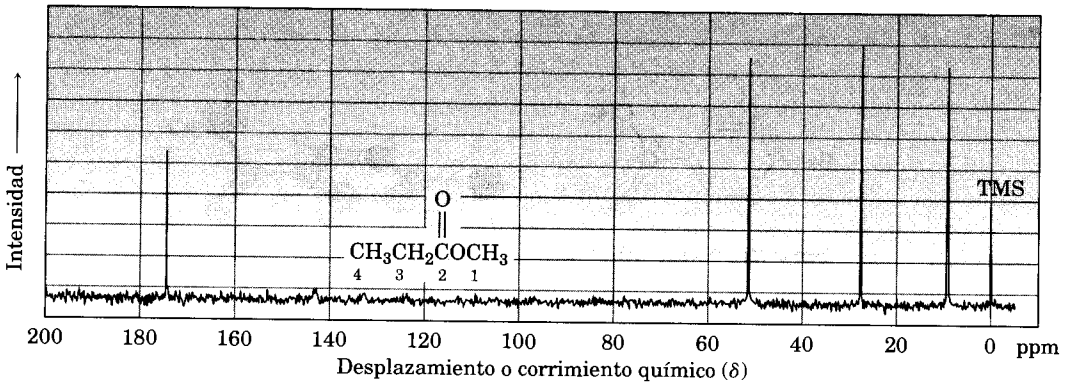


Las absorciones reales están en 14.1, 60.5, 128.5, 130.3 y 166.0 δ.

Problema 13.6 Asigne las resonancias del espectro resonancia magnética nuclear de ^{13}C para el propanoato de metilo, $CH_3CH_2CO_2CH_3$ (Fig. 13.10).

FIGURA 13.10 ▼

Espectro de RMN ^{13}C del propanoato de metilo, problema 13.6.



Problema 13.7 Pronostique la cantidad de líneas de resonancia de carbono que espera que haya en los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos siguientes:

(a) Metilciclopentano (b) 1-Metilciclohexeno
(c) 1,2-Dimetilbenceno (d) 2-Metil-2-buteno

Problema 13.8 Proponga estructuras de compuestos que se ajusten a estas descripciones del espectro de RMN de ^{13}C:

(a) Un hidrocarburo con siete líneas en su espectro
(b) Un compuesto con seis carbonos con sólo cinco líneas en su espectro
(c) Un compuesto con cuatro carbonos y tres líneas en su espectro

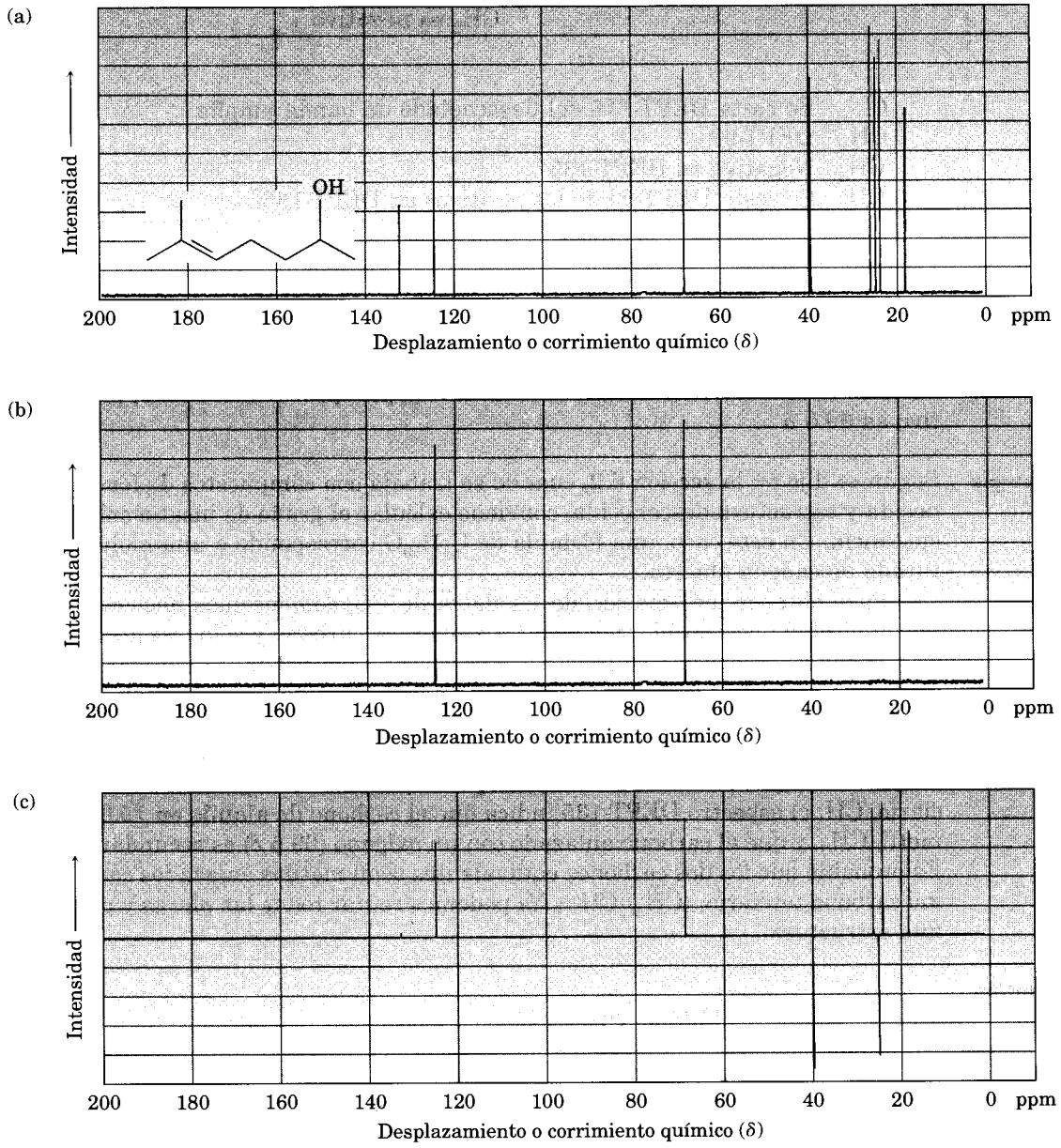
13.6 Espectroscopia DEPT de resonancia magnética nuclear con ^{13}C

Las técnicas desarrolladas en años recientes han hecho posible obtener cantidades enormes de información a partir de los espectros de resonancia magnética nuclear con ^{13}C. Entre las más útiles se encuentra la **DEPT-NMR** (del inglés *distortionless enhancement by polarization transfer:* ampliación sin distorsión por transferencia de polarización), que permite diferenciar señales debidas a CH_3, CH_2, CH y carbonos cuaternarios; esto es, se puede establecer la cantidad de hidrógenos enlazados con cada carbono en una molécula.

Un experimento DEPT se suele realizar en tres etapas, como se ve en la figura 13.11 para el 6-metil-5-hepten-2-ol. La primera es obtener un espectro ordinario (*espectro desacoplado de banda amplia*) para ubicar los desplazamientos químicos de todos los carbonos. Luego se corre un segundo espectro, llamado DEPT-90, en condiciones especiales en que *sólo aparecen señales debidas a los carbonos de CH.* No hay señales producidas por los carbonos de CH_3, CH_2 y cuaternarios. Por último, se obtiene un espectro denominado DEPT-135 en condiciones tales que las resonancias de CH_3 y CH aparezcan en forma de señales positivas, y las resonancias de CH_2, como *negativas* —esto es, como picos *abajo* de la línea base—; de nuevo, no hay carbonos cuaternarios.

FIGURA 13.11 ▼

Espectros DEPT-NMR del 6-metil-5-hepten-2-ol. La parte (a) es un espectro desacoplado de banda amplia ordinario, que muestra las señales de los ocho carbonos. La parte (b) es un espectro DEPT-90, que sólo presenta las señales de los dos carbonos CH. La parte (c) es un espectro DEPT-135, que muestra señales positivas para los dos CH y los tres carbonos de CH_3, así como señales negativas para los dos carbonos de CH_2.



Al unir la información de los tres espectros se puede conocer la cantidad de hidrógenos fijos en cada carbono. Los carbonos de CH se identifican en el espectro DEPT-90, los de CH_2 son picos negativos en el espectro DEPT-135, los carbo-

nos de CH_3 se identifican restando los picos de CH de los picos positivos en el espectro DEPT-135 y los carbonos cuaternarios se identifican restando todos los picos del espectro DEPT-135 de los que hay en el espectro desacoplado de banda amplia.

Desacoplado de banda amplia	DEPT-90	DEPT-135
C, CH, CH_2, CH_3	CH	CH_3, CH son positivos CH_2 es negativo

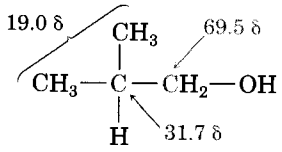
C Se resta DEPT-135 del desacoplado de banda amplia
CH DEPT-90
CH_2 Negativo en DEPT-135
CH_3 Se resta DEPT-90 de los positivos en DEPT-135

Problema de práctica 13.2 Sugiera una estructura de un alcohol, $C_4H_{10}O$, que tiene los siguientes datos espectrales de resonancia magnética nuclear de ^{13}C. Desacoplado de banda amplia: 19.0, 31.7, 69.5 δ; DEPT-90: 31.7 δ; DEPT-135: pico positivo en 19.0 δ, pico negativo en 69.5 δ.

Estrategia Según se dijo en la sección 6.2, cuando se trabaja con compuestos de fórmula conocida y estructura desconocida, conviene calcular el grado de insaturación de la sustancia. En este caso, una fórmula de $C_4H_{10}O$ corresponde a una molécula saturada de cadena abierta.

Para obtener información de los datos de ^{13}C, comencemos haciendo notar que el alcohol desconocido tiene *cuatro* átomos de carbono y sólo *tres* absorciones de resonancia, lo cual significa que dos de los carbonos deben ser equivalentes. Al examinar los desplazamientos químicos, tenemos que dos de las absorciones están en la región característica de los alcanos (19.0 y 31.7 δ) y otra en la región de un carbono enlazado con un átomo electronegativo (69.5 δ), que en este caso es oxígeno. El espectro DEPT-90 nos dice que el carbono de alquilo en 31.7 δ es terciario, CH; el espectro DEPT-135 indica que el carbono de alquilo en 19.0 δ es un metil, CH_3, y que el carbono enlazado con un oxígeno (69.5 δ) es secundario, CH_2. Es probable que los dos carbonos equivalentes sean metilos enlazados con el mismo carbono terciario, $(CH_3)_2CH-$. Ya podemos reunir todas las piezas y proponer una estructura.

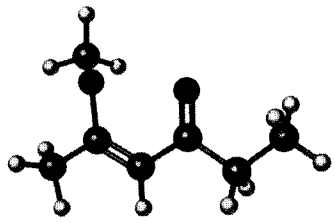
Solución



2-Metil-1-propanol

Problema 13.9 Asigne un desplazamiento químico a cada carbono del 6-metil-5-hepten-2-ol (Fig. 13.11).

Problema 13.10 Estime el desplazamiento químico de cada carbono en la molécula siguiente. Pronostique cuáles carbonos aparecerán en el espectro DEPT-90, cuáles producirán picos positivos y cuáles picos negativos en el espectro DEPT-135.

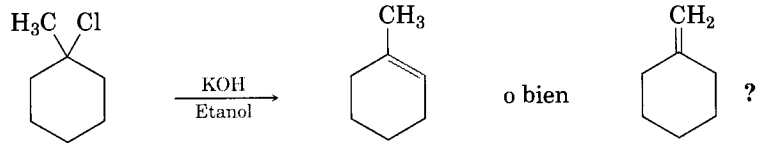


Problema 13.11 Proponga una estructura de un hidrocarburo aromático, $C_{11}H_{16}$, que tenga estos datos espectrales de resonancia magnética nuclear de ^{13}C: desacoplado de banda amplia y ^{13}C: 29.5, 31.8, 50.2, 125.5, 127.5, 130.3, 139.8 δ; DEPT-90: 125.5, 127.5, 130.3 δ; DEPT-135: picos positivos a 29.5, 125.5, 127.5, 130.3 δ, pico negativo en 50.2 δ.

13.7 Aplicaciones de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C

La información deducida con la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C es de utilidad extraordinaria para determinar estructuras. No sólo se puede contar la cantidad de átomos de carbono no equivalentes en una molécula; también puede obtenerse información sobre el ambiente electrónico de cada uno y hasta determinar cuántos protones se enlazan con cada uno. Como resultado, es posible responder muchas preguntas estructurales que no contestan la espectroscopia infrarroja ni la espectrometría de masas.

Veamos un ejemplo. ¿Cómo podríamos demostrar que la eliminación E2 de un halogenuro de alquilo origina el alqueno más sustituido (regla de Zaitsev, Sec. 11.10)? ¿El resultado principal de la reacción del 1-cloro-1-metilciclohexano con una base fuerte es el 1-metilciclohexeno o el metilenciclohexano?

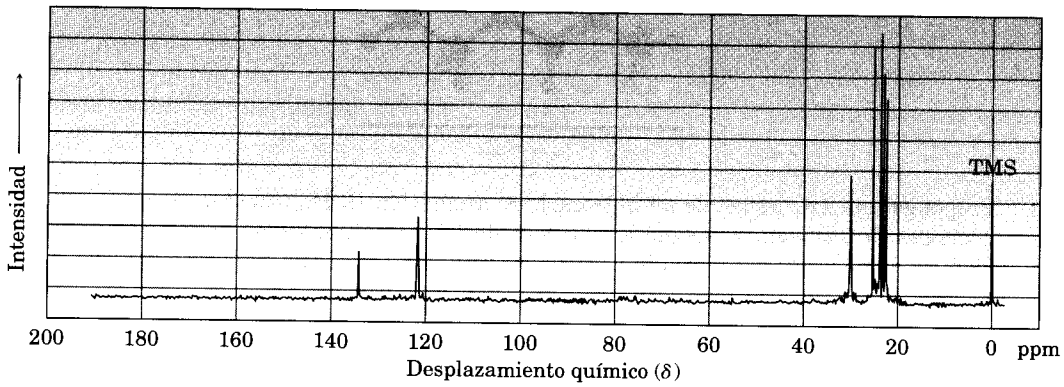


1-Cloro-1-metilciclohexano **1-Metilciclohexeno** **Metilenciclohexano**

El 1-metilciclohexeno debe poseer cinco resonancias de carbono sp^3 en el intervalo de 20 a 50 δ y dos resonancias de carbono sp^2 en el intervalo de 100 a 150 δ. Sin embargo, el metilenciclohexano, debido a su simetría, sólo debería tener tres picos de resonancia de carbono sp^3 y dos picos de carbono sp^2. El espectro del producto de reacción real (Fig. 13.12), indica con claridad que se forma el 1-metilciclohexeno en esta reacción E2.

FIGURA 13.12 ▼

Espectro de RMN de ^{13}C del 1-metilciclohexeno, producto de la reacción E2 a partir del 1-cloro-1-metilciclohexano.

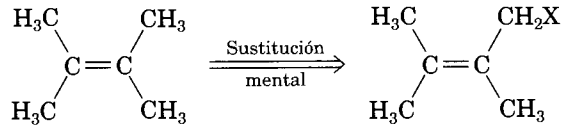


Problema 13.12 En la sección 8.4 vimos que la adición de HBr a los alquinos terminales forma el producto de adición de Markovnikov, donde el Br se une al carbono más sustituido. ¿Cómo usaría la resonancia magnética nuclear de ^{13}C para identificar el producto de adición de un equivalente de HBr al 1-hexino?

13.8 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{1}H y equivalencia de protones

Luego de haber examinado los espectros de ^{13}C, volvamos a la espectroscopia de ^{1}H. Dado que cada hidrógeno químicamente distinto en una molécula suele tener una absorción propia, una aplicación de la RMN de ^{1}H es determinar cuántas clases de hidrógenos no equivalentes hay. Por ejemplo, en el espectro del acetato de metilo que vimos en la figura 13.3a, hay dos señales que corresponden a los dos tipos no equivalentes de protones presentes: los de CH_3CO- y los de $-OCH_3$.

Un vistazo a la estructura suele bastar para decidir cuántas clases de protones no equivalentes hay en una molécula. Si hay alguna duda, cabe establecer la equivalencia o no equivalencia de dos protones viendo si se obtendrían las mismas estructuras si cierto grupo X sustituyera a uno de los protones. Si los protones son químicamente equivalentes, se formará el mismo producto, sin importar cuál protón se reemplace. Si no guardan equivalencia química, darán productos distintos por la sustitución. Por ejemplo, en el 2,3-dimetil-2-buteno, los 12 protones son equivalentes. Sea cual sea el protón que se sustituya con un grupo X, se obtendrá la misma estructura. Por consiguiente, los 12 protones dan lugar a un solo pico agudo en el espectro ^{1}H de resonancia magnética nuclear (Fig. 13.13).

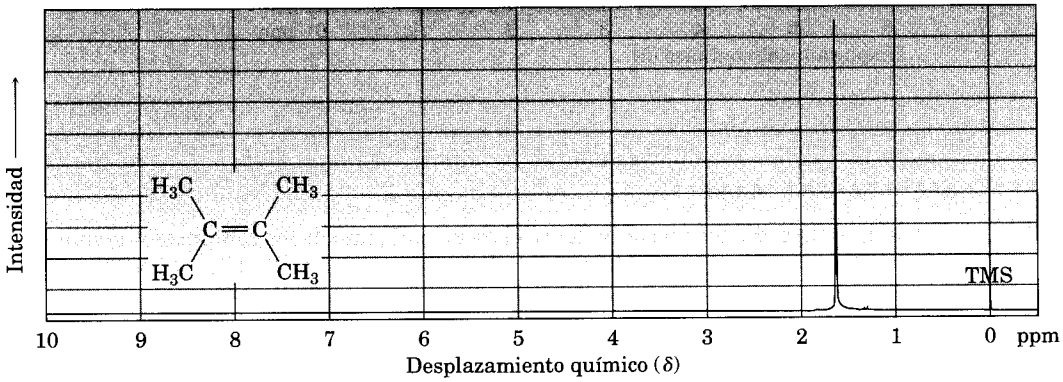


Los cuatro grupos metilo son equivalentes.

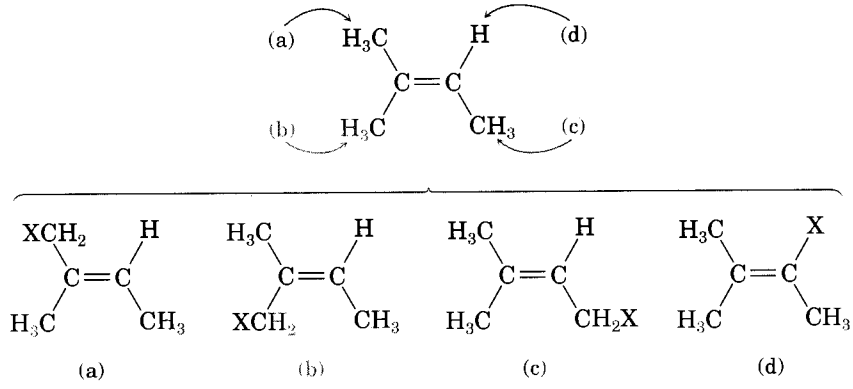
Sólo es posible un producto de sustitución.

FIGURA 13.13 ▼

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H del 2,3-dimetil-2-buteno. Puesto que los 12 protones de la molécula son químicamente equivalentes, el espectro sólo tiene un pico.



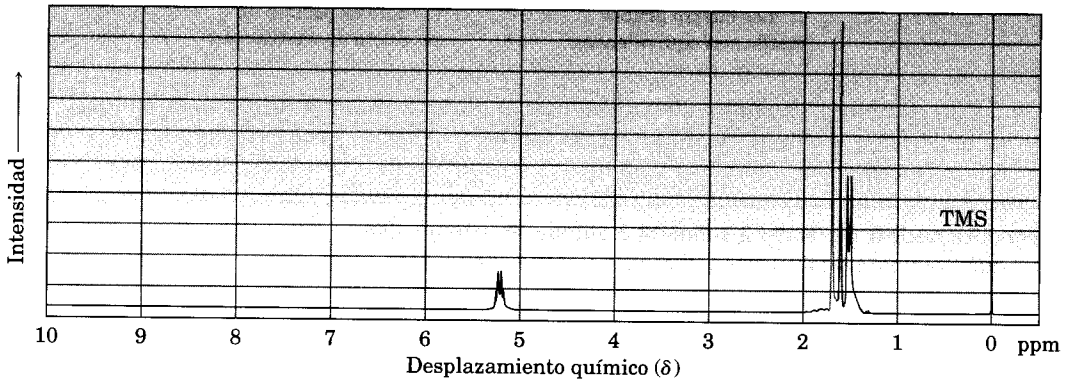
En cambio, *no* todos los 10 protones del 2-metil-2-buteno son equivalentes. Hay tres clases de protones de grupo metilo y uno vinílico, que producen cuatro productos de sustitución y cuatro señales en el espectro ^1H RMN (Fig. 13.14).



Cuatro productos distintos de sustitución

FIGURA 13.14 ▼

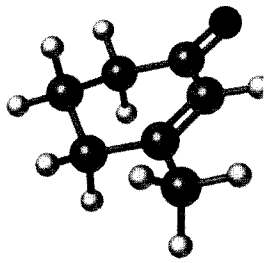
Espectro de resonancia magnética nuclear del 2-metil-2-buteno de ^1H. Hay cuatro clases de protones y cuatro señales diferentes.



Problema 13.13 ¿Cuántos tipos de protones no equivalentes hay en cada uno de los compuestos siguientes?

(a) CH_3CH_2Br (b) $CH_3OCH_2CH(CH_3)_2$ (c) $CH_3CH_2CH_2NO_2$
(d) Metilbenceno (e) 2-metil-1-buteno (f) *cis*-3-Hexeno

Problema 13.14 ¿Cuántas señales espera que tenga este compuesto en su espectro ^1H de RMN?



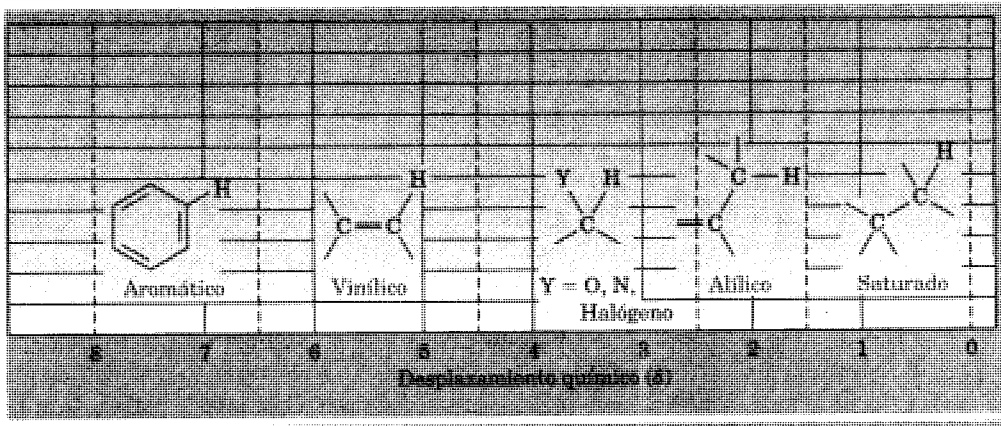
13.9 Desplazamientos químicos en espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H

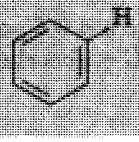
Hemos visto que las diferencias de los desplazamientos químicos se deben a los pequeños campos magnéticos locales de los electrones que rodean a los diversos núcleos. Para que los núcleos que están más protegidos por sus electrones entren en resonancia, se requiere un campo aplicado más potente, por lo que absorben en el lado derecho de la gráfica de resonancia magnética nuclear. Basta un campo

aplicado menor para que entren en resonancia los que están menos protegidos, razón por la que absorben en la izquierda de esa gráfica.

La mayor parte de los desplazamientos químicos con ^1H se presenta en el intervalo de 0 a 10 δ, que se puede dividir para mayor comodidad en las cinco regiones de la tabla 13.2. Si se recuerdan las posiciones de esas regiones, con frecuencia es posible decir qué tipos de protones contiene una molécula con sólo echar un vistazo al espectrograma.

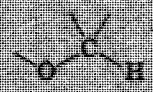
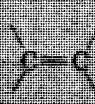
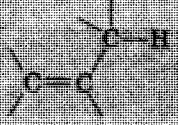
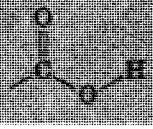
TABLA 13.2 Regiones del espectro RMN de ^1H



Región (δ)	Tipo de protón	Comentarios
0–1.5	$-\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}-\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}-H$	Los protones del carbono vecino a los centros saturados absorben en esta región. Por consiguiente, las partes de alcano de la mayoría de las moléculas orgánicas muestran una absorción compleja aquí.
1.5–2.5	$=\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}-\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}-H$	Los protones del carbono próximo a los centros no saturados (alílicos, bencílicos, vecinos del carbonilo) presentan absorciones características en esta región, justo campo abajo de otras resonancias de alcano.
2.5–4.5	$Y-\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}-H$	Los protones del carbono vecino a los átomos electronegativos (halógenos, O, N) están desprotegidos, por el poder de atracción de los electrones de esos átomos. Por tanto, absorben en esta región de medio campo.
4.5–6.5	$\begin{matrix} H \\ \vert \\ C=C \end{matrix}$	Los protones de los carbonos de doble enlace (protones vinílicos) están muy desprotegidos por el enlace π vecino, por lo que absorben en esta región característica de campo bajo.
6.5–8.0		Los protones de los anillos aromáticos (protones de arilo) están muy desprotegidos por los orbitales π del anillo y absorben en este intervalo característico del campo bajo.

La tabla 13.3 muestra la correlación del desplazamiento químico de ^1H con el ambiente electrónico, con más detalle. En general, los protones enlazados con carbonos saturados y con hibridación sp^3 absorben en campos más altos, mientras que los enlazados a carbonos con hibridación sp^2 lo hacen en campos más bajos. Los que están en carbonos enlazados con átomos electronegativos, como de N, O o halógeno, absorben también en campos bajos.

TABLA 13.3 Correlación del desplazamiento químico del ^1H con el ambiente

Tipo de hidrógeno		Desplaza. químico (δ)	Tipo de hidrógeno		Desplaza. químico (δ)
Referencia	$(CH_3)_4Si$	0	Halogenuro de alquilo X = Cl, Br, I		2.5–4.0
Primario saturado	$-CH_3$	0.7–1.3	Alcohol		2.5–5.0 (Variable)
Secundario saturado	$-CH_2-$	1.2–1.6	Alcohol, éter		3.3–4.5
Terciario saturado		1.4–1.8	Vinílico		4.5–6.5
Alílico		1.6–2.2	Aromático	$Ar-H$	6.5–8.0
Cetona metílica		2.0–2.4	Aldehído		9.7–10.0
Metilo aromático	$Ar-CH_3$	2.4–2.7	Ácido carboxílico		11.0–12.0
Alquinilo	$-C\equiv C-H$	2.5–3.0			

Problema de práctica 13.3 El 2,2-dimetilpropanoato de metilo $(CH_3)_3COOCH_3$, tiene dos picos en su espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H. ¿Cuáles son sus desplazamientos químicos aproximados?

Estrategia Identifique los tipos de hidrógenos en la molécula y observe si son alquílicos, vinílicos o vecinos de un átomo electronegativo. A continuación, deduzca dónde absorbe cada uno —si es necesario, use la tabla 13.3.

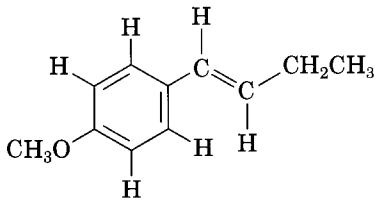
Solución Los protones de $-OCH_3$ absorben cerca de 3.5 a 4.0 δ porque están en el carbono enlazado al oxígeno. Los protones de $(CH_3)_3C-$ absorben cerca de 1.0 δ, porque son característicos de los alcanos.

Problema 13.15 Cada uno de estos compuestos tiene un solo pico de resonancia de ^1H. Más o menos, ¿dónde espera que absorba cada compuesto?

(a) Ciclohexano (b) CH_3COCH_3 (c) Benceno

(d) Glioxal, (e) CH_2Cl_2 (f) $(CH_3)_3N$

Problema 13.16 Identifique los distintos tipos de protones en la molécula siguiente y diga dónde espera que absorban.

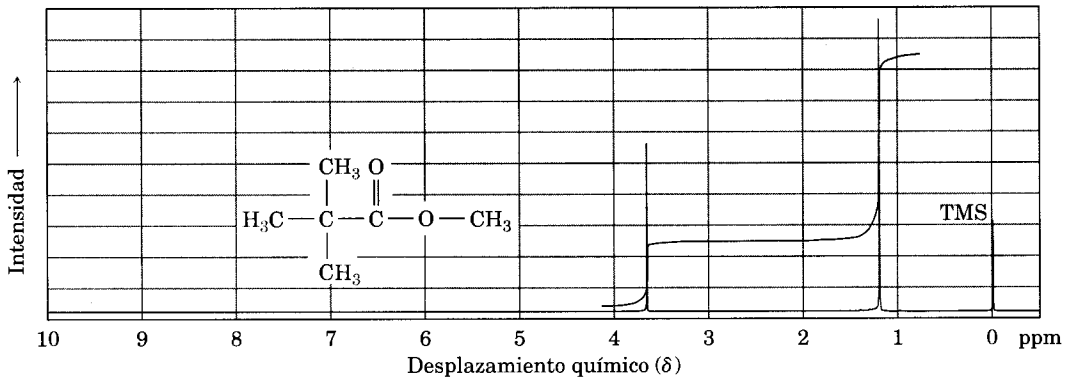


13.10 Integración de las absorciones de ^1H en resonancia magnética nuclear: conteo de protones

Veamos el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H del 2,2-dimetilpropanoato de metilo (Fig. 13.15). Hay dos picos, que corresponden a los dos tipos de protones, pero no son del mismo tamaño; el que está en 1.2 δ, causado por los protones de $(CH_3)_3C-$, es mayor que el que se encuentra en 3.7 δ, ocasionado por los protones de $-OCH_3$.

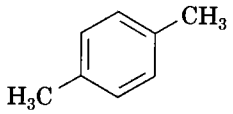
FIGURA 13.15 ▼

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H del 2,2-dimetilpropanoato de metilo. Al integrar los picos a manera de "escalones" se ve que tienen una relación de 1:3, que corresponde a las cantidades de protones (3:9) causantes de cada pico.



El área bajo cada pico es proporcional a la cantidad de protones que lo origina. Si dicha área se mide electrónicamente o se **integra,** es posible medir la cantidad relativa de cada tipo de protón en una molécula. Las áreas integradas de picos se sobreponen al espectro en forma de una línea "escalonada" y la altura de cada escalón es proporcional al área bajo el pico; por tanto, es proporcional a la cantidad relativa de protones que lo causan. Para comparar los tamaños de dos picos, se toma una regla y se miden las alturas de los escalones. Por ejemplo, se ve que los dos picos del 2,2-dimetilpropanoato de metilo tienen una relación 1:3 (o 3:9) al integrarlos —que es exactamente lo que se espera— porque los tres protones del $-OCH_3$ son equivalentes, al igual que los nueve protones del $(CH_3)_3C-$.

Problema 13.17 ¿Cuántos picos espera que haya en el espectro de ^1H del 1,4-dimetilbenceno (*p*-xileno)? ¿Qué relación de áreas de pico se obtendrán por integración del espectro? Consulte los desplazamientos químicos aproximados en la tabla 13.3 y elabore un esquema de cómo podría verse el espectro. Con base en la sección 2.4, recuerde que los anillos aromáticos tienen dos formas de resonancia.



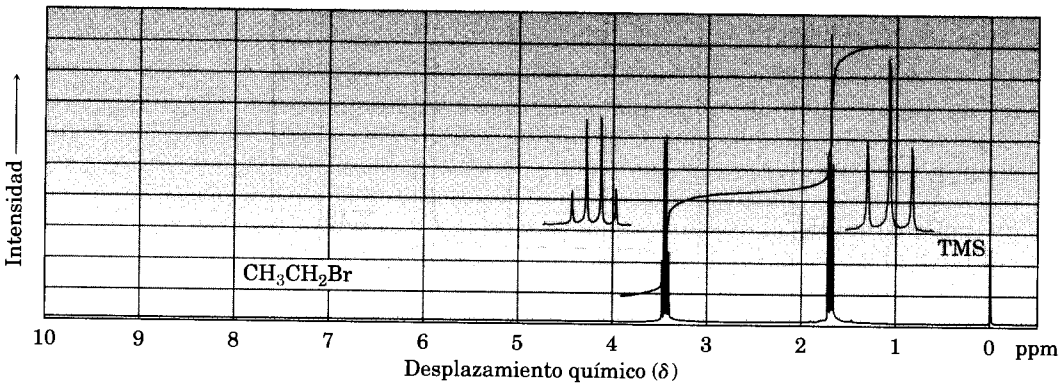
***p*-Xileno**

13.11 Desdoblamiento espín-espín en espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H

En los espectros de ^1H que hemos visto, cada tipo de protón en una molécula ha causado un pico. Sin embargo, sucede con frecuencia que la absorción de un protón se descompone en picos *múltiples*; es decir, en un **multiplete**. Por ejemplo,

FIGURA 13.16 ▼

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H del bromoetano, CH_3CH_2Br. Los protones de $-CH_2Br$ aparecen como un cuarteto (o cuadruplete) a 3.42 δ, y los de $-CH_3$ como un triplete a 1.68 δ.



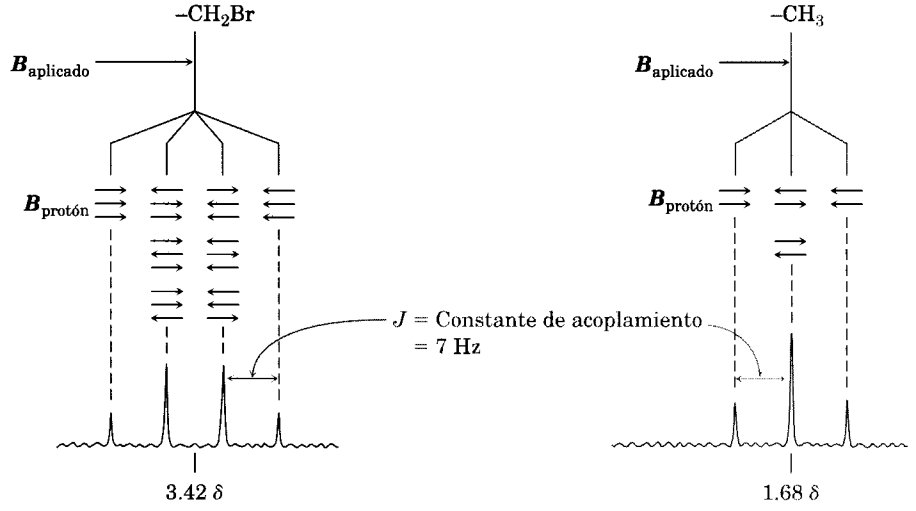
en el espectro de resonancia de ^1H del bromoetano (Fig. 13.16), los protones de $-CH_2Br$ aparecen como cuatro picos (un *cuadruplete*) a 3.42 δ, y los protones del $-CH_3$, como tres picos (un *triplete*) en 1.68 δ.

Este fenómeno de absorciones múltiples se llama **desdoblamiento espín-espín** y se debe a la interacción, o **acoplamiento**, de los espines de núcleos cercanos. En otras palabras, el diminuto campo magnético producido por un núcleo afecta al campo magnético que sienten los núcleos vecinos. Por ejemplo, examinemos los protones de $-CH_3$ del bromoetano. Los tres protones equivalentes tienen cerca otros dos núcleos magnéticos: los protones del grupo $-CH_2Br$ adyacente. Cada uno de los protones de $-CH_2Br$ tiene un espín nuclear, que puede alinearse con o en contra del campo aplicado, produciendo un efecto diminuto que sienten los protones vecinos del $-CH_3$.

Hay tres modos en que se pueden alinear los espines de los dos protones del $-CH_2Br$ y se esquematizan en la figura 13.17. Si ambos espines de protón se alinean *con* el campo aplicado, el campo total efectivo que sienten los protones del $-CH_3$ vecino es un poco mayor que si no estuvieran alineados. En consecuencia, se reduce un poco el campo aplicado necesario para causar la resonancia. También, si uno de los protones del $-CH_2Br$ se alinea *con* el campo y el otro *contra* el campo, no hay un efecto neto sobre los protones vecinos de $-CH_3$. (Existen dos formas en que puede ocurrir este arreglo, que dependen de cuál de los dos espines de protón se alinea de esta manera.) Por último, si ambos espines de protón del $-CH_2Br$ se alinean *contra* el campo aplicado, el campo efectivo que sienten los protones de $-CH_3$ es un poco menor que si no se alinearan y el campo aplicado necesario para la resonancia aumenta un tanto.

FIGURA 13.17 ▼

Origen del desdoblamiento espín-espín en el bromoetano. Los espines nucleares de los protones vecinos (flechas horizontales), se alinean con el campo aplicado, o en contra de éste, y causan el desdoblamiento de las absorciones para formar multipletes.



Cuadruplete debido al acoplamiento con $-CH_3$

Triplete debido al acoplamiento con $-CH_2Br$

Cualquier molécula dada puede adoptar sólo una de las tres alineaciones posibles de espines del $-CH_2Br$, pero en un gran conjunto de moléculas, los tres estados de espín estarán representados por una relación estadística de 1:2:1. Como consecuencia, tenemos que los protones vecinos de $-CH_3$ entran en resonancia a tres valores ligeramente distintos del campo aplicado y vemos un triplete 1:2:1 en el espectro de resonancia magnética nuclear. Una resonancia está un poco

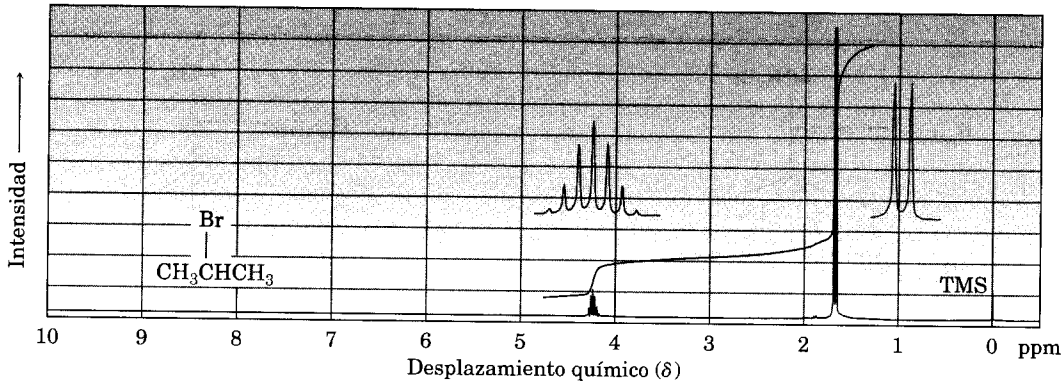
arriba de donde debería estar sin acoplamiento, otra está en el mismo lugar y la tercera se localiza un poco abajo de donde se hallaría si no hubiera acoplamiento.

Al igual que la absorción del bromoetano debida al $-CH_3$ se descompone y forma un triplete, la absorción del $-CH_2Br$ se descompone en un cuadruplete. Los tres espines de los protones vecinos del $-CH_3$ se pueden alinear en cuatro combinaciones posibles: los tres con el campo aplicado, dos con el campo y uno en contra (tres formas), uno con éste y dos en contra (tres opciones) o los tres en contra. Por consiguiente, los protones de $-CH_2Br$ producen cuatro picos en una relación de 1:3:3:1.

Por regla general —llamada **regla de n + 1**—, los protones que tienen n protones equivalentes vecinos muestran $n + 1$ picos en su espectro de resonancia magnética. Por ejemplo, el espectro del 2-bromopropano (Fig. 13.18) muestra un doblete en 1.71 δ y un multiplete de siete picos, o *septeto*, a 4.28 δ. El septeto obedece al desdoblamiento de la señal del protón $-CHBr-$ por seis protones equivalentes vecinos sobre los dos grupos metilo ($n = 6$ produce $6 + 1 = 7$ picos). El doblete se debe al desdoblamiento de la señal de los seis protones equivalentes de metilo por el único protón del $-CHBr-$ ($n = 1$ produce 2 picos). Con una integración se confirma la relación de 6:1, que era la esperada.

FIGURA 13.18 ▼

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H del 2-bromopropano. La señal de los protones del $-CH_3$ a 1.71 δ se descompone en un doblete, y la del protón del $-CHBr-$ a 4.28 δ, en un septeto.



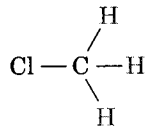
La distancia entre los picos de un multiplete se llama **constante de acoplamiento** y se representa con J. Las constantes de acoplamiento se expresan en hertz y, en general, están en el intervalo de 0 a 18 Hz. El valor exacto de la constante de acoplamiento entre dos protones vecinos depende de la geometría de la molécula, pero un valor característico para un alcano de cadena abierta es J = 6 a 8 Hz. Observe que los dos grupos de hidrógenos cuyos espines están acoplados comparten la misma constante de acoplamiento, la cual es independiente de la intensidad de campo del espectrómetro. Por ejemplo, en el bromoetano los protones del $-CH_2Br$ están acoplados con los del $-CH_3$, y aparecen como un cuadruplete con J = 7 Hz. Los protones de $-CH_3$ aparecen como un triplete con la misma constante de acoplamiento J = 7 Hz.

Como el acoplamiento es una interacción entre dos grupos adyacentes de protones, a veces es posible determinar cuáles multipletes se relacionan en un es-

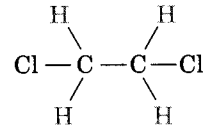
pectro complejo de resonancia magnética nuclear. Si dos multipletes tienen la misma constante de acoplamiento, es probable que estén relacionados y que, por tanto, los protones causales sean adyacentes en la molécula.

El desdoblamiento espín-espín en la resonancia magnética nuclear de ^1H se puede resumir en tres reglas:

REGLA 1 **Los protones químicamente equivalentes no presentan desdoblamiento espín-espín.** Pueden estar en el mismo carbono o en carbonos distintos, pero sus señales no se desdoblan.

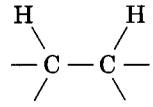


Tres protones C–H químicamente equivalentes; no hay desdoblamiento.

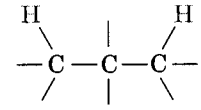


Cuatro protones C–H químicamente equivalentes; no hay desdoblamiento.

REGLA 2 **La señal de un protón que tiene *n* protones vecinos equivalentes se desdobla en un multiplete de *n* + 1 picos, con constante de acoplamiento *J*.** Los protones que están separados por más de dos átomos de carbono no suelen acoplarse, aunque a veces presentan un acoplamiento pequeño cuando están separados por un enlace π.



Se observa desdoblamiento



No suele observarse desdoblamiento

REGLA 3 **Dos grupos de protones acoplados tienen la misma constante de acoplamiento, *J*.**

Las figuras de acoplamiento más comunes y las intensidades relativas de las líneas o los picos de los multipletes se ven en la tabla 13.4. Observe que no es po-

TABLA 13.4 Algunas multiplicidades comunes de espín

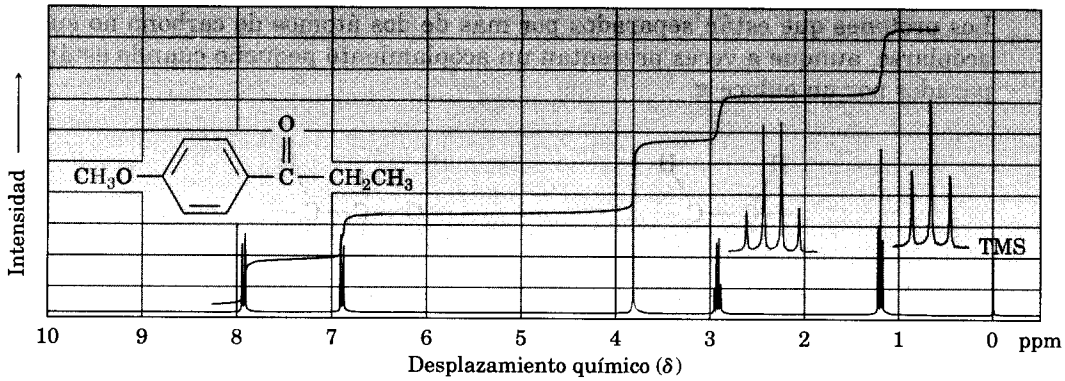
Cantidad de protones adyacentes equivalentes	Tipo de multiplete observado	Relación de intensidad
0	Singulete	1
1	Doblete	1:1
2	Triplete	1:2:1
3	Cuadruplete	1:3:3:1
4	Quinteto	1:4:6:4:1
6	Septeto	1:6:15:20:15:6:1

sible que determinado protón tenga *cinco* protones equivalentes vecinos (¿por qué no?). Como consecuencia, se encuentra un multiplete de seis líneas, o sexteto, cuando un protón tiene cinco protones vecinos *no equivalentes* acoplados con una constante idéntica de acoplamiento J.

El espectro de la *para*-metoxipropiofenona de la figura 13.19 ilustra las tres reglas precedentes. Las absorciones campo abajo en 6.91 y 7.93 δ se deben a los cuatro protones de anillo aromático. Hay dos tipos de protones aromáticos, cada uno de los cuales emite una señal y un vecino la descompone en un doblete. La señal del $-OCH_3$ no se divide y aparece como un singulete agudo a 3.84 δ. Los protones del $-CH_2-$ vecinos al grupo carbonilo aparecen en 2.93 δ en la región esperada para protones de carbonos vecinos a un centro no saturado; el acoplamiento con los protones del grupo metilo vecino descompone su señal en un cuadruplete. Los protones del metilo aparecen como triplete a 1.20 δ, en la región acostumbrada de campo alto.

FIGURA 13.19 ▼

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H de la *para*-metoxipropiofenona.



Antes de salir del tema del desdoblamiento espín-espín, hay que contestar una pregunta: ¿por qué sólo se ve este desdoblamiento en la resonancia magnética nuclear de ^1H? ¿Por qué no hay desdoblamiento de señales de *carbono* que formen multipletes en el espectro del ^{13}C? Después de todo, cabe esperar que el espín de determinado núcleo de ^{13}C se acople con el de un núcleo magnético adyacente, sea de ^{13}C o de ^1H. De hecho, los espines de los núcleos de ^{13}C *sí* se acoplan con los de los núcleos magnéticos cercanos, pero las condiciones de funcionamiento del espectrómetro que rigen normalmente en los espectros de ^{13}C son tales que se suprime el desdoblamiento de las señales.

No se advierte un acoplamiento de un núcleo de ^{13}C con los *carbonos* cercanos, ya que su baja abundancia natural hace improbable que dos de esos núcleos estén adyacentes. No se observa acoplamiento de un núcleo de ^{13}C con *hidrógenos* cercanos porque los espectros del ^{13}C, como se hizo notar antes (Sec. 13.6), suelen registrarse con el *desacoplamiento de banda amplia*. Al mismo tiempo que se irradia la muestra con un impulso de energía de radiofrecuencia para abarcar las frecuencias de resonancia del *carbono*, se irradia con una segunda banda de

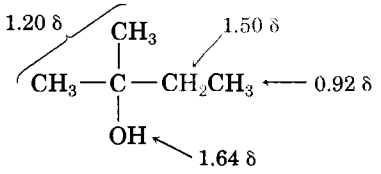
energía de radiofrecuencia que cubre todas las frecuencias de resonancia del *hidrógeno*. Esta segunda irradiación hace que los hidrógenos volteen su espín con tal rapidez que sus campos magnéticos locales tienen promedio cero y no sucede el acoplamiento con los espines de los carbonos.

Problema de práctica 13.4 Sugiera una estructura del compuesto $C_5H_{12}O$ que se ajuste a estos datos del espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H: a 0.92 δ (3 H, triplete, J = 7 Hz), a 1.20 δ (6 H, singulete), a 1.50 δ (2 H, cuadruplete, J = 7 Hz) y a 1.64 δ (1 H, singulete amplio).

Estrategia Como se dijo en el problema de práctica 13.2, lo mejor es comenzar a resolver los problemas de estructura calculando el grado de insaturación de la molécula. En este caso, una fórmula de $C_5H_{12}O$ corresponde a una molécula saturada de cadena abierta, que puede ser un alcohol o un éter.

Para interpretar la información de resonancia magnética nuclear veamos cada absorción. La absorción de tres protones a 0.92 δ se debe a un grupo metilo en un ambiente parecido al de los alcanos; por otro lado, la división en triplete indica que el CH_3 es vecino a un CH_2. Por consiguiente, la molécula contiene un grupo etilo, CH_3CH_2. El singulete de seis protones a 1.20 δ se debe a dos grupos metilo equivalentes, semejantes a los alcanos, fijos a un carbono sin hidrógenos, $(CH_3)_2C$; el cuadruplete de dos protones a 1.50 δ responde al CH_2 del grupo etilo. Con esto hemos explicado los cinco carbonos y 11 de los 12 hidrógenos de la molécula. El hidrógeno restante, que aparece como un singulete amplio de un protón a 1.64 δ se debe, probablemente, a un grupo OH, porque no hay otra explicación. Al reunir la información se obtiene la estructura.

Solución



2-Metil-2-butanol

Problema 13.18 Deduzca los desdoblamientos que puede esperarse tenga cada protón de las moléculas siguientes:

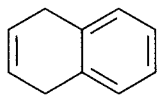
(a) $CHBr_2CH_3$

(b) $CH_3OCH_2CH_2Br$

(c) $ClCH_2CH_2CH_2Cl$

(d) $CH_3CH(CH_3)COCH_2CH_3$

(e) $CH_3CH_2COCH(CH_3)CH_3$

(f) 

Problema 13.19 Trace estructuras de compuestos que cumplan las descripciones siguientes:

(a) C_2H_6O; un singulete

(b) C_3H_7Cl; un doblete y un septeto

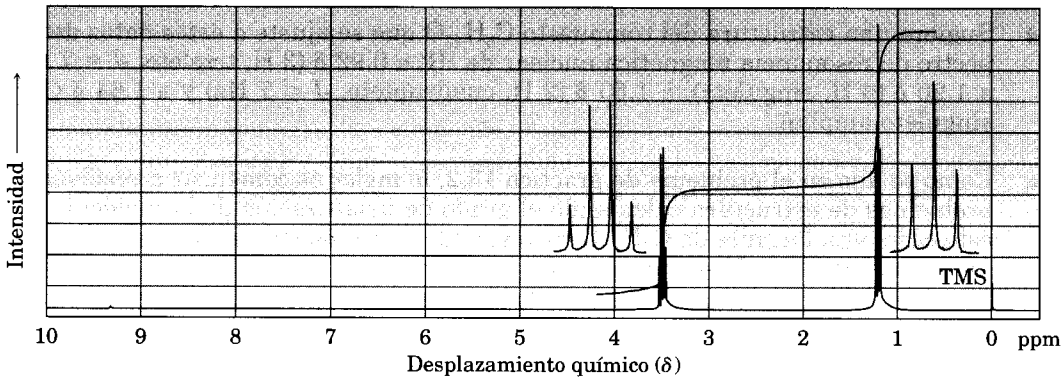
(c) $C_4H_8Cl_2O$; dos tripletes

(d) $C_4H_8O_2$; un singulete, un triplete y un cuadruplete

Problema 13.20 En la figura 13.20 se ve el espectro integrado de resonancia magnética nuclear de ^1H para un compuesto de fórmula $C_4H_{10}O$. Proponga una estructura consistente con los datos.

FIGURA 13.20 ▼

Espectro integrado de resonancia magnética nuclear de ^1H para el problema 13.20.

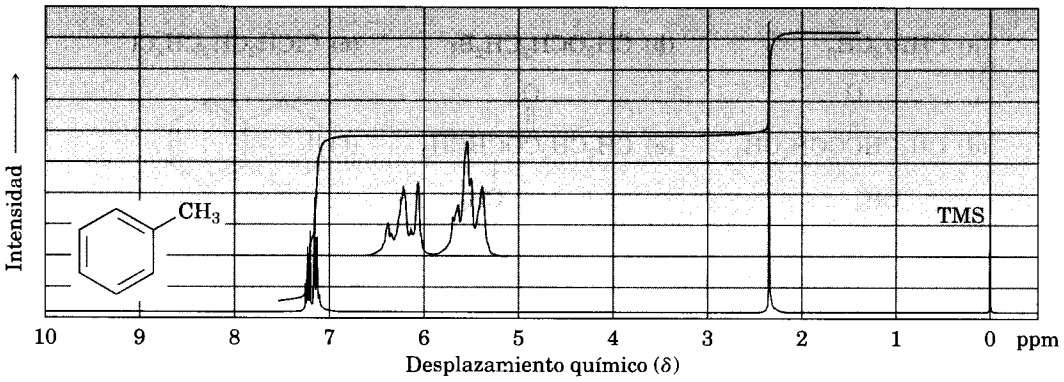


13.12 Desdoblamientos espín-espín más complicados

En todos los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H que hemos visto, los desplazamientos químicos de distintos protones han sido diferentes y los picos de desdoblamiento espín-espín han sido directos. Sin embargo, a menudo los diversos tipos de hidrógenos en una molécula tienen señales *que se traslapan* por accidente. Por ejemplo, en la figura 13.21 se ve el espectro del tolueno (metilbenceno), donde los cinco protones del anillo aromático producen una figura complicada que se traslapa, aunque no todos son equivalentes.

FIGURA 13.21 ▼

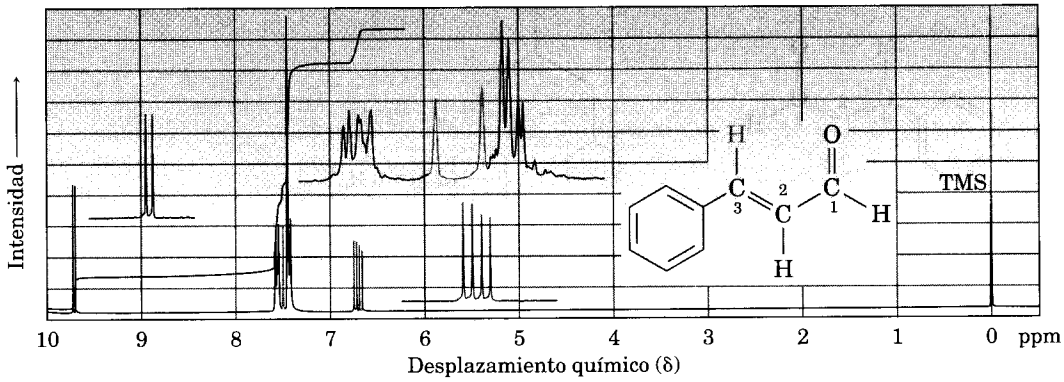
Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H para el tolueno, que muestra el traslape accidental de los cinco protones no equivalentes en el anillo aromático.



Surge todavía otra complicación en la resonancia del ^1H cuando se desdobla una señal por dos o más tipos *no equivalentes* de protones, como en el caso del *trans*-cinamaldehído, componente del aceite de canela (Fig. 13.22). Aunque de acuerdo con la regla $n + 1$ se presenta el desdoblamiento causado por protones *equivalentes*, los desdoblamientos debidos a protones no equivalentes son más complicados.

FIGURA 13.22 ▼

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H para el *trans*-cinamaldehído. La señal del protón en el C2 (gris) se desdobla en cuatro picos; es un doblete de dobletes causado por los dos protones vecinos no equivalentes.



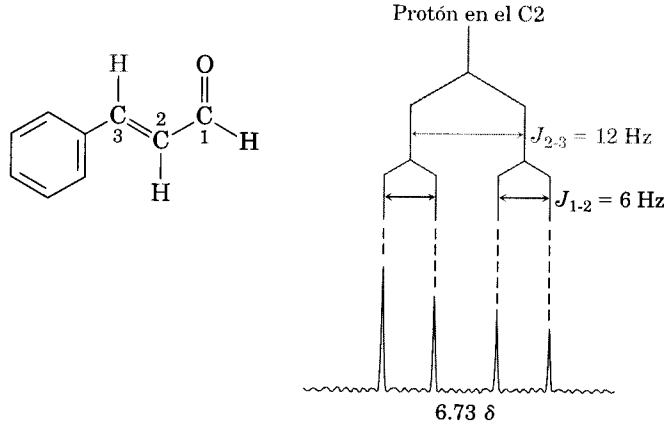
Para comprender dicho espectro hay que aislar las distintas partes y examinar la señal de cada protón:

- Las cinco señales de protón aromático (negras en la figura 13.22) se traslapan y forman una figura complicada, con un gran pico a 7.42 δ y una absorción ancha a 7.57 δ.
- La señal del protón del aldehído en C1 aparece en la posición normal de campo bajo en 9.69 δ y se divide en un doblete con J = 6 Hz por el protón adyacente en C2.
- El protón vinílico en C3 está junto al anillo aromático, por lo que está desplazado campo abajo respecto a la región vinílica normal. Esta señal de protón C3 aparece como un doblete centrada a 7.49 δ. Como tiene un protón vecino en C2, su señal se divide en un doblete, con J = 12 Hz.
- La señal del protón vinílico de C2 aparece a 6.73 δ y produce una figura interesante de absorción de cuatro líneas. Está acoplada a los dos protones no equivalentes en C1 y C3 con dos constantes distintas de acoplamiento: $J_{1\text{-}2}$ = 6 Hz y $J_{2\text{-}3}$ = 12 Hz.

La mejor manera de comprender el efecto del acoplamiento múltiple, como el que tiene el protón de C2 del *trans*-cinamaldehído, es dibujar un *diagrama de árbol* (Fig. 13.23). En él se presenta el efecto de cada constante de acoplamiento sobre la figura general. El acoplamiento con el protón del C3 divide la señal del protón en C2 del *trans*-cinamaldehído en un doblete, con J = 12 Hz. El acoplamiento posterior con el protón del aldehído desdobla cada pico del doblete y crea dos dobletes, por lo que se observa un espectro de cuatro líneas para el protón del C2.

FIGURA 13.23 ▼

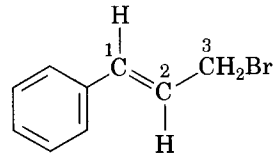
Este diagrama de árbol para el protón del C2 en el *trans*-cinamaldehído muestra cómo se acopla a los protones de C1 y C3 con constantes de acoplamiento distintas.



Otro punto evidente en el espectro del cinamaldehído es que los cuatro picos de la señal del protón del C2 no tienen el mismo tamaño: los dos de la izquierda son algo mayores que el par de la derecha. Esta diferencia se presenta cuando los núcleos acoplados tienen desplazamientos químicos parecidos; en este caso, 7.49 δ para el protón de C3 y 6.73 δ para el del C2. Los picos más cercanos a la señal de la pareja acoplada siempre son mayores y los que están más alejados siempre son menores. Por lo anterior, los picos del lado izquierdo del multiplete del protón de C2 en 6.73 δ están más cercanos a la absorción del protón del C3 a 7.49 δ y son mayores que los picos de la derecha. Al mismo tiempo, el pico *de la derecha* del doblete del protón de C3 a 7.49 δ es mayor que el de la izquierda porque está más cerca del multiplete del protón de C2 en 6.73 δ. Este efecto de asimetría suele ser útil, ya que indica dónde buscar en el espectro para encontrar la pareja acoplada: hay que buscar en dirección de los picos mayores.

Problema 13.21 El 3-bromo-1-fenil-1-propeno presenta un espectro de resonancia magnética nuclear complejo, en que el protón vinílico en C2 se acopla con el vinílico de C1 (J = 16 Hz) y al mis-

mo tiempo con los protones de metileno del C3 (J = 8 Hz). Trace un diagrama de árbol para la señal del protón de C2 y explique por qué se observa un multiplete de cinco líneas.

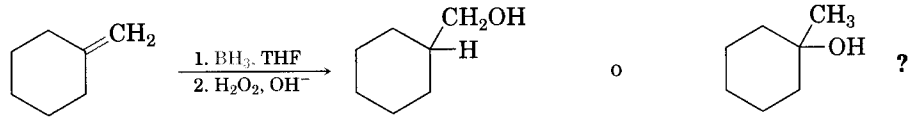


3-Bromo-1-fenil-1-propeno

13.13 Usos de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H

La resonancia magnética nuclear (RMN o NMR, por sus siglas en inglés) ayuda a identificar el producto de casi todas las reacciones de laboratorio. Por ejemplo, en la sección 7.5 dijimos que la hidroboración y oxidación de los alquenos sucede con regioquímica distinta de Markovnikov; esto es, se forma el alcohol menos sustituido. Con ayuda de la RMN podemos demostrar esta afirmación.

¿La hidroboración/oxidación del metilenciclohexano produce ciclohexilmetanol, o 1-metilciclohexanol?



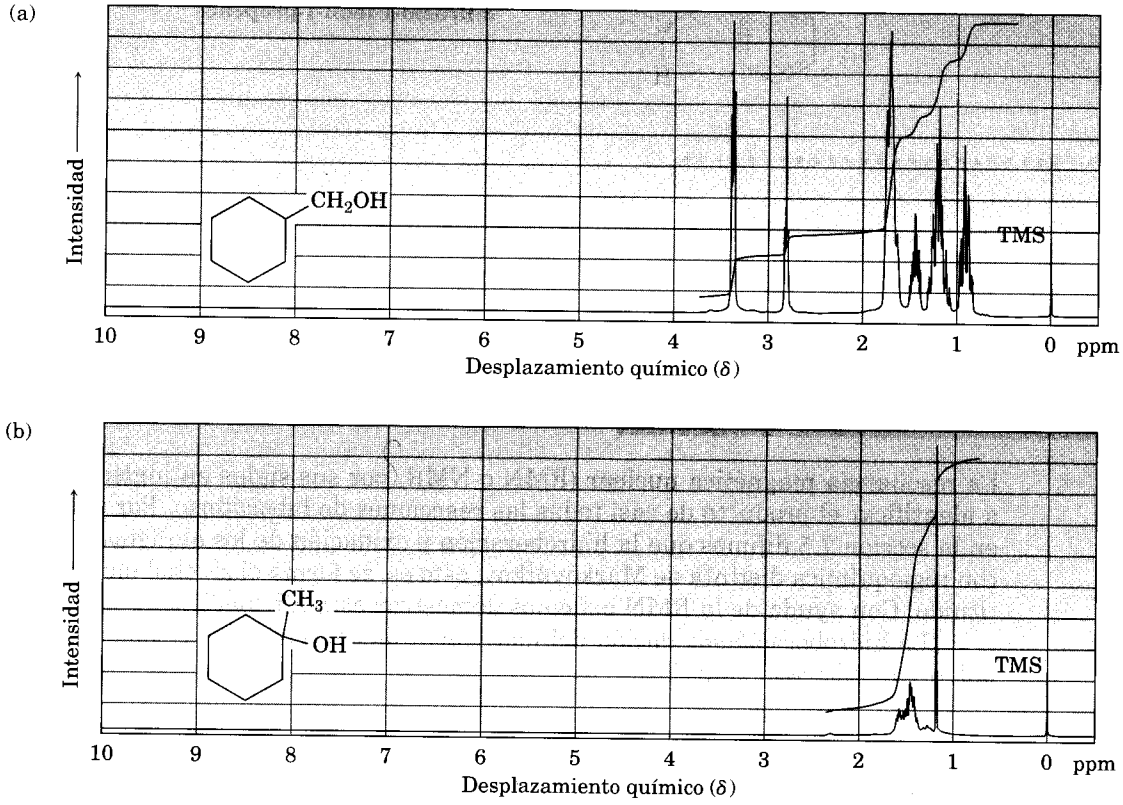
Metilenciclohexano **Ciclohexilmetanol** **1-Metilciclohexanol**

El espectro de RMN del producto de la reacción con ^1H que se ve en la figura 13.24a, muestra un triplete de dos protones en 3.40 δ, que indica que el producto tiene un grupo $-CH_2-$ enlazado a un átomo de oxígeno, electronegativo ($-CH_2OH$). Además, el espectro *no* tiene singulete de absorción grande de tres protones cerca de 1 δ, donde es de esperarse la señal de un grupo $-CH_3$ cuaternario. (La figura 13.24b muestra el espectro del 1-metilciclohexanol, el producto alternativo.) Por lo anterior, es claro que el ciclohexilmetanol es el producto de la reacción.

Problema 13.22 ¿Cómo podría usar la resonancia magnética nuclear de protones para determinar la regioquímica de la adición electrofílica de alquenos? Por ejemplo, la adición de HCl al 1-metilciclohexeno, ¿generará 1-cloro-1-metilciclohexano o 1-cloro-2-metilciclohexano?

FIGURA 13.24 ▼

(a) Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H del ciclohexilmetanol, que es el producto de la hidroboración y oxidación del metilenciclohexano. (b) Espectro correspondiente del 1-metilciclohexanol, el posible producto alterno de la reacción.



QUÍMICA EN ACCIÓN

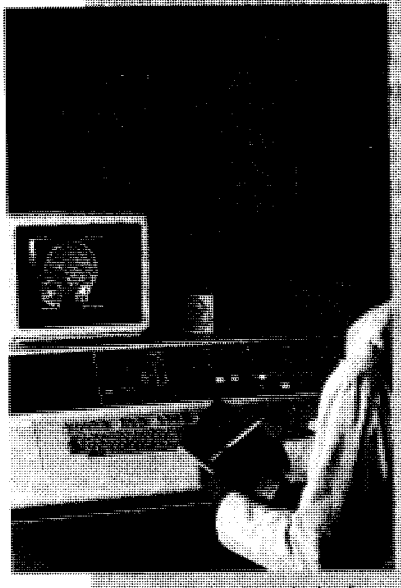
Imágenes de resonancia magnética

Según se usa en química orgánica, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear es un método poderoso para definir estructuras. Se disuelve una pequeña cantidad de muestra —normalmente de unos pocos miligramos o menos—, en 1 ml del solvente; la solución se pone en un tubo delgado de vidrio, que se coloca en el espacio angosto (1 a 2 cm) entre los polos de un electroimán potente. Ahora imaginemos que se dispusiera de un instrumento de resonancia magnética nuclear mucho más grande. En lugar de algunos miligramos, el tamaño de la muestra podría ser de decenas de kilogramos; en lugar de un entrehierro angosto entre los polos del imán, el espacio podría dar cabida a una persona. Todo esto permitiría obtener el espectro de resonancia magnética de las partes del cuerpo. Lo que acabamos de imaginar no es más que un instrumento para obtener *imágenes de resonancia magnética* (IRM o MRI, por sus siglas en inglés), técnica de diagnóstico de inmenso valor para la ciencia médica por las ventajas que posee sobre otros métodos de imageneología, como rayos X o mediante sustancias radiactivas.

Al igual que en la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, para obtener las imágenes se aprovechan las propiedades magnéticas de ciertos núcleos, normalmente hidrógeno, y de las señales que se emiten cuando se estimula esos núcleos con energía de radiofrecuencia. A diferencia de lo que sucede en la espectroscopia de resonancia magnética, los instrumentos para obtener imágenes usan computadoras poderosas y técnicas de manipulación de datos a fin de revisar el *lugar* tridimensional de los núcleos magnéticos en el organismo, no su naturaleza química. Como se dijo, la mayor parte de los instrumentos actuales de IRM se basa en el hidrógeno, presente en abundancia donde quiera que haya agua o grasa en el organismo.

Las señales que se producen varían con la concentración de los átomos de hidrógeno y la naturaleza de sus alrededores, lo cual permite identificar tejidos e incluso visualizar el movimiento. Por ejemplo, se puede medir el volumen de sangre que sale del corazón en un solo latido y observar el movimiento cardiaco. Los tejidos blandos que no se ven bien con rayos X aparecen con claridad, lo cual facilita el diagnóstico de tumores, ataques y otros trastornos. También, la técnica es valiosa para diagnosticar daños en las rodillas u otras articulaciones, y es una técnica indolora de la artroscopia, en la que se introduce un endoscopio en la articulación.

Además del hidrógeno, es posible detectar otros átomos en las imágenes de resonancia magnética nuclear y se están investigando las aplicaciones de las imágenes basadas en átomos de ^{31}P. Esta técnica promete mucho en los estudios del metabolismo.



La obtención de imágenes de resonancia magnética nuclear es una técnica no invasiva para el diagnóstico del cáncer cerebral y muchos otros padecimientos.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

acoplamiento, 499
campo alto, 481
campo bajo, 481
constante de acoplamiento (J), 500
desdoblamiento espín-espín, 499
DEPT-NMR, 488
desplazamiento químico, 482
escala delta (δ), 482
espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), 475
FT-NMR, 488
integrado, 498
multiplete, 498
protección, 478
regla $n + 1$, 500

Cuando los núcleos magnéticos como ^1H y ^{13}C se introducen en un campo magnético intenso, sus espines se orientan con dicho campo o contra el mismo. Al irradiarlos con ondas de radiofrecuencia absorben energía y "voltean su espín" de un estado de menos energía a uno de más energía. Esta absorción de energía de radiofrecuencia se detecta, amplifica y presenta a manera de un **espectro de resonancia magnética nuclear** (**RMN** o **NMR,** por sus siglas en inglés).

Se puede obtener un espectro RMN irradiando una muestra con energía de radiofrecuencia constante, mientras se modifica despacio la intensidad del campo magnético aplicado. Cada núcleo de ^1H o de ^{13}C químicamente distinto en una molécula entra en resonancia en un valor un tanto distinto al del campo aplicado, con lo que se produce una señal única de absorción. La posición exacta de cada máximo de absorción se llama **desplazamiento químico**. Los desplazamientos químicos se deben a que los electrones establecen campos magnéticos locales diminutos que generan una **protección** alrededor de los núcleos cercanos y los protegen del campo aplicado.

La gráfica de resonancia magnética nuclear está calibrada en **unidades delta (δ)**, donde 1 δ = 1 ppm de la frecuencia del espectrómetro. Como punto de referencia para comparar otros picos se usa el tetrametilsilano (TMS), porque muestra absorciones tanto de ^1H como de ^{13}C en valores excepcionalmente altos del campo magnético aplicado. Su absorción está en el lado derecho **(campo alto)** de la gráfica y se le asigna un valor arbitrario de 0 δ.

La mayor parte de los espectros con ^{13}C se obtiene en espectrómetros de **resonancia magnética nuclear con transformada de Fourier (FT-NMR,** por sus siglas en inglés) que usan desacoplamiento de banda ancha de los espines del protón de tal modo que cada carbono químicamente distinto aparece como una línea de resonancia no desdoblada. Al igual que en la resonancia magnética nuclear con ^1H, el desplazamiento químico de cada señal de ^{13}C proporciona información acerca del ambiente químico de los carbonos en la muestra. Además, se puede determinar la cantidad de protones enlazados a cada átomo de carbono con la técnica **resonancia magnética nuclear con ampliación sin distorsión por transferencia de polarización (DEPT-NMR,** por sus siglas en inglés).

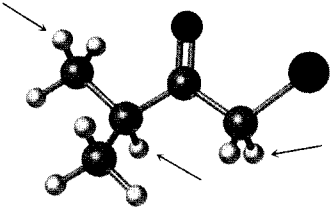
En los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H, puede **integrarse** electrónicamente el área bajo cada pico de absorción para definir la cantidad relativa de hidrógenos que causan cada pico. Asimismo, es posible **acoplar** los espines nucleares vecinos, lo que produce el **desdoblamiento espín-espín** de los picos de resonancia en **multipletes**. La señal de resonancia de un hidrógeno vecino a n hidrógenos equivalentes adyacentes se divide en $n + 1$ picos (**regla de $n + 1$**) con **constante de acoplamiento J.**

Visualización de la química

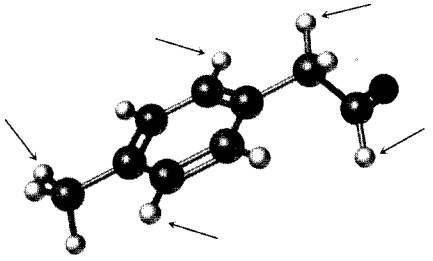
(Los problemas 13.1 a 13.22 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

13.23 ¿En cuántos picos espera que se desdoblen las señales de resonancia magnética nuclear de ^1H de los protones indicados? (negro = O, gris oscuro = Cl.)

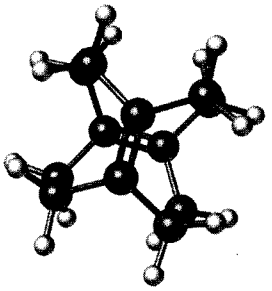
(a)



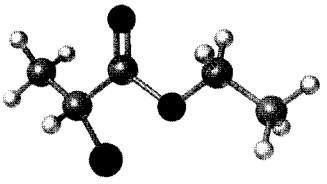
(b)



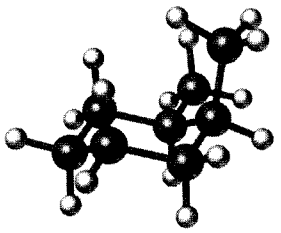
13.24 ¿Cuántas absorciones cree que tenga el compuesto siguiente en su espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C?



13.25 Trace lo que espera que sean los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto siguiente (negro = O, gris oscuro = Cl):



13.26 ¿Cuántas clases de protones y carbonos hay en el compuesto que sigue? No olvide que los anillos de ciclohexano pueden doblarse.



Problemas adicionales

13.27 Las absorciones de resonancias magnéticas nucleares de ^1H que siguen se obtuvieron con un espectrómetro que trabajaba a 100 Mz y se expresan en hertz campo abajo de la muestra normal de TMS (tetrametilsilano). Convierta las absorciones en unidades δ.
(a) 218 Hz (b) 478 Hz (c) 752 Hz

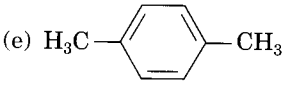
13.28 Las absorciones de resonancia magnética nuclear de ^1H que siguen se obtuvieron en un espectrómetro que trabajaba a 300 MHz. Convierta los desplazamientos químicos de unidades δ en hertz campo abajo del TMS.
(a) 2.1 δ (b) 3.45 δ (c) 6.30 δ (d) 7.70 δ

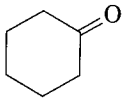
13.29 Cuando se mide en un espectrómetro que funciona a 60 MHz, el cloroformo, $CHCl_3$, muestra una absorción aguda a 7.3 δ.
(a) ¿A cuántas partes por millón abajo del TMS absorbe el cloroformo?
(b) ¿A cuántos hertz campo abajo del TMS absorbería si se midiera con un espectrómetro que funcione a 360 MHz?
(c) ¿Cuál sería la posición de la absorción del cloroformo, en unidades de δ, al medirlas en un espectrómetro de 360 MHz?

13.30 ¿Cuántas señales esperaría que produzca cada una de las moléculas siguientes en sus espectros de ^1H y de ^{13}C?

(a) $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$ (b) 1,1-Dimetilciclohexano

(c) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ (d) $(CH_3)_3C\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_3$

(e)  (f) 1,1-Dimetilciclopropano

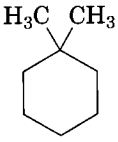
13.31 ¿Cuántas absorciones esperaría observar en los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C para estos compuestos?
(a) 1,1-Dimetilciclohexano (b) $CH_3C_2OCH_3$
(c) *ter*-Butilciclohexano (d) 3-Metil-1-pentino
(e) *cis*-1,2-Dimetilciclohexano (f) 

13.32 Suponga que obtuvo un espectro DEPT-135 de cada sustancia del problema 13.31. Indique cuáles átomos de carbono en cada molécula tendrían picos positivos y cuáles producirían picos negativos.

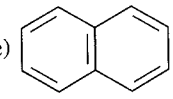
13.33 ¿Por qué supone que el traslape accidental de las señales es mucho más común en la resonancia magnética nuclear con ^1H que con ^{13}C?

13.34 Un núcleo que absorbe a 6.50 δ, ¿está más protegido que uno que absorbe a 3.20 δ? El núcleo que absorbe a 6.50 δ, ¿requiere un campo aplicado más o menos intenso para entrar en resonancia que el que absorbe a 3.20 δ?

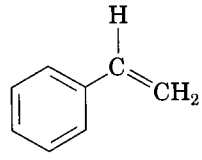
13.35 ¿Cuántos tipos de protones no equivalentes hay en cada una de las moléculas siguientes?

(a) 

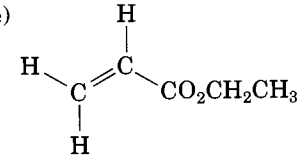
(b) $CH_3CH_2CH_2OCH_3$

(c) 

Naftaleno

(d) 

Estireno

(e) 

Acrilato de etilo

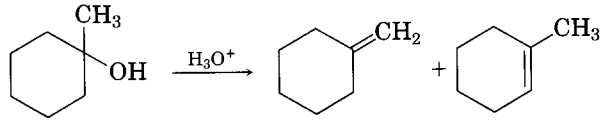
13.36 Todos los compuestos siguientes tienen una sola línea en sus espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H. Ordénelos por desplazamiento químico creciente:

CH_4, CH_2Cl_2, Ciclohexano, CH_3COCH_3, $H_2C{=}CH_2$, Benceno

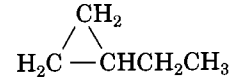
13.37 Deduzca la forma de desdoblamiento de cada tipo de hidrógeno en estas moléculas:
(a) $(CH_3)_3CH$ (b) $CH_3CH_2COOCH_3$ (c) *trans*-2-Buteno

13.38 Pronostique la forma de desdoblamiento para cada tipo de hidrógeno en el propanoato de isopropilo, $CH_3CH_2COOCH(CH_3)_2$.

13.39 La deshidratación del 1-metilciclohexanol catalizada con ácido forma una mezcla de dos alquenos. ¿Cómo usaría la resonancia magnética nuclear de ^1H para ayudarse a decidir cuál es cuál?



13.40 ¿Cómo utilizaría la resonancia magnética nuclear de ^1H para distinguir entre estos pares de isómeros?

(a) $CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$ y 

(b) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ y $CH_3OCH_2CH_2CH_3$

(c) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3$ y $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$

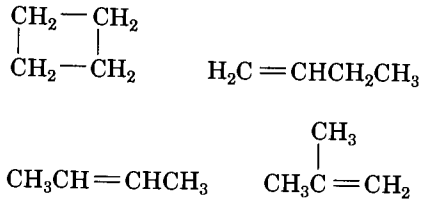
(d) $H_2C{=}C(CH_3)\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ y $CH_3CH{=}CH\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$

13.41 Proponga estructuras de compuestos con las fórmulas siguientes que sólo tengan un pico en sus espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H:
(a) C_5H_{12} (b) C_5H_{10} (c) $C_4H_8O_2$

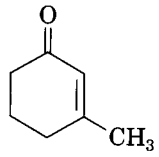
13.42 ¿Cuántas absorciones de resonancia magnética nuclear de ^{13}C espera que tengan el *cis*-1,3-dimetilciclohexano y el *trans*-1,3-dimetilciclohexano? Explique por qué.

13.43 Suponga que un compuesto tiene la fórmula C_3H_6O.
(a) ¿Cuántos dobles enlaces, anillos o ambos contiene ese compuesto?
(b) Proponga todas las estructuras que pueda que tengan esa fórmula molecular.
(c) Si su compuesto tiene un pico de absorción en el infrarrojo a 1715 cm^{-1}, ¿qué grupo funcional contiene?
(d) Si su compuesto tiene un solo pico de absorción en resonancia magnética nuclear de ^1H a 2.1 δ, ¿cuál es su estructura?

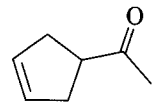
13.44 ¿Cómo emplearía la resonancia magnética nuclear con ^1H y con ^{13}C para distinguir entre estos compuestos isoméricos, que tienen la fórmula C_4H_8?



13.45 ¿Cómo emplearía la resonancia magnética nuclear de ^1H, ^{13}C y la espectroscopia en el infrarrojo para distinguir entre estas estructuras?

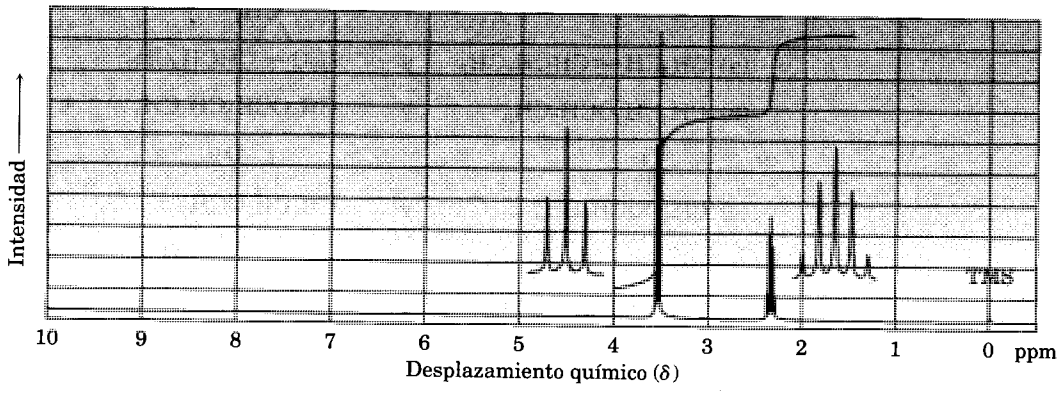


3-Metil-2-ciclohexenona



3-Ciclopentil metil cetona

13.46 El compuesto que tiene el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H que sigue posee la fórmula molecular $C_3H_6Br_2$. Proponga una estructura del mismo.

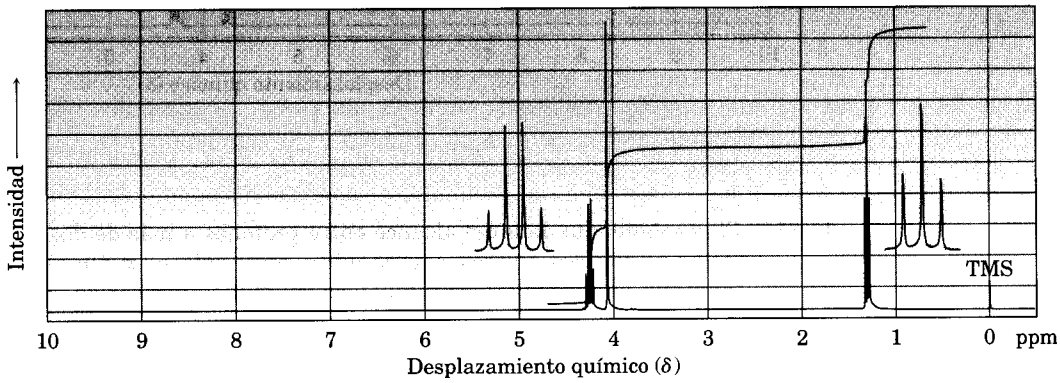


13.47 Proponga estructuras de compuestos que se apeguen a estos datos de resonancia magnética nuclear de ^1H:

(a) $C_5H_{10}O$
- 0.95 δ (6 H, doblete, J = 7 Hz)
- 2.10 δ (3 H, singulete)
- 2.43 δ (1 H, multiplete)

(b) C_3H_5Br
- 2.32 δ (3 H, singulete)
- 5.35 δ (1 H, singulete amplio)
- 5.54 δ (1 H, singulete amplio)

13.48 El compuesto cuyo espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H se ve a continuación, tiene la fórmula molecular $C_4H_7O_2Cl$ y un pico de absorción en el infrarrojo a 1740 cm^{-1}. Proponga su estructura.



13.49 Proponga estructuras de compuestos que se ajusten a estos datos de resonancia magnética nuclear de ^1H:

(a) $C_4H_6Cl_2$
- 2.18 δ (3 H, singulete)
- 4.16 δ (2 H, doblete, J = 7 Hz)
- 5.71 δ (1 H, triplete, J = 7 Hz)

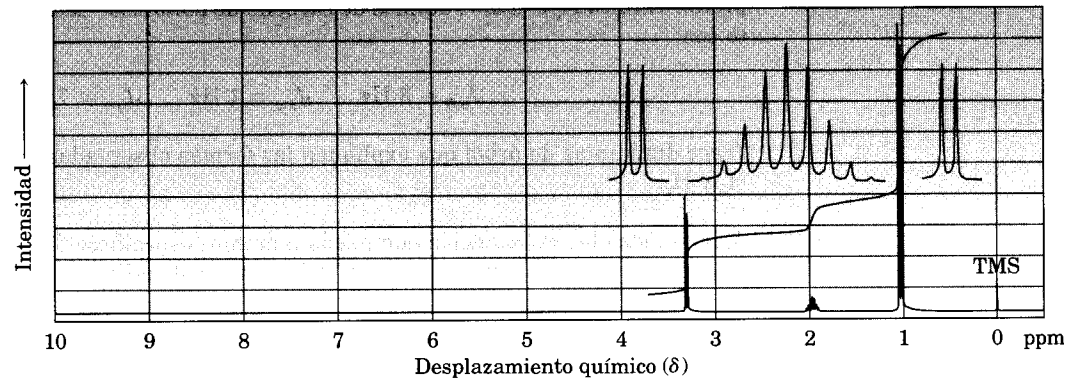
(b) $C_{10}H_{14}$
- 1.30 δ (9 H, singulete)
- 7.30 δ (5 H, singulete)

(c) C_4H_7BrO
- 2.11 δ (3 H, singulete)
- 3.52 δ (2 H, triplete, J = 6 Hz)
- 4.40 δ (2 H, triplete, J = 6 Hz)

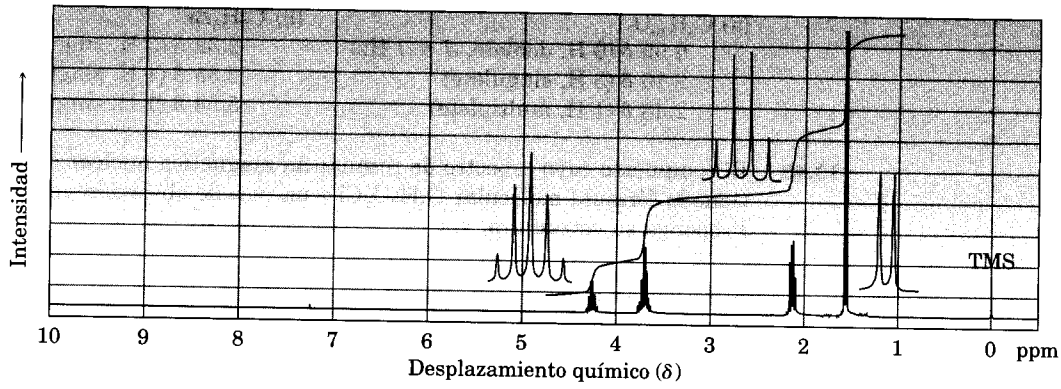
(d) $C_9H_{11}Br$
- 2.15 δ (2 H, quinteto, J = 7 Hz)
- 2.75 δ (2 H, triplete, J = 7 Hz)
- 3.38 δ (2 H, triplete, J = 7 Hz)
- 7.22 δ (5 H, singulete)

13.50 Proponga estructuras para los dos compuestos cuyos espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se ven a continuación:

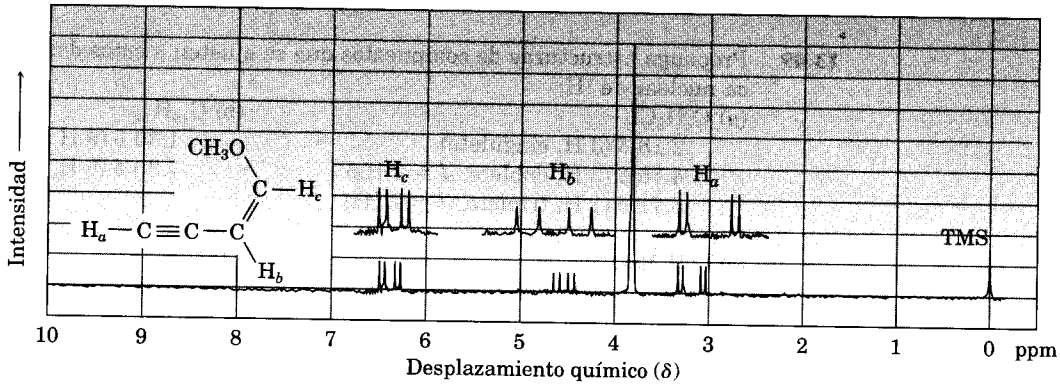
(a) C_4H_9Br



(b) $C_4H_8Cl_2$



13.51 El acoplamiento de largo alcance entre protones a más de dos átomos de carbono de distancia se observa a veces cuando intervienen enlaces π. Un ejemplo es el 1-metoxi-1-buten-3-ino, cuyo espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H se presenta en seguida:

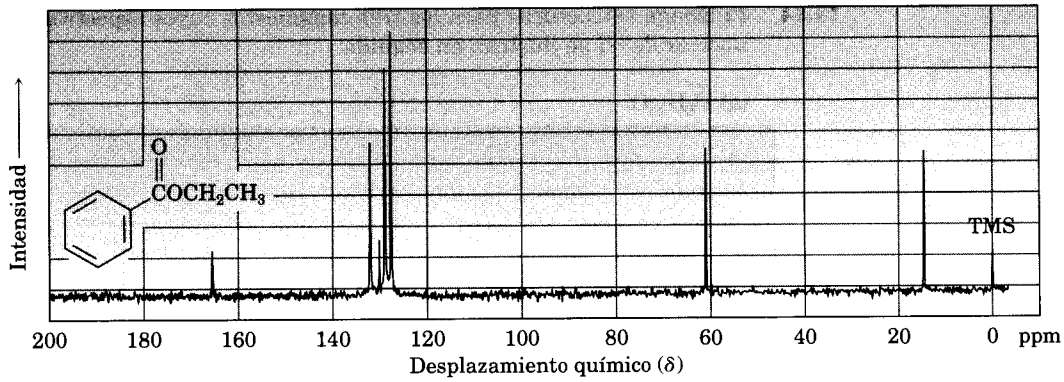


El protón de acetileno, H_a, no sólo se acopla con el protón vinílico H_b, sino también con el protón vinílico H_c a *cuatro* átomos de carbono de distancia. Las constantes de acoplamiento son:

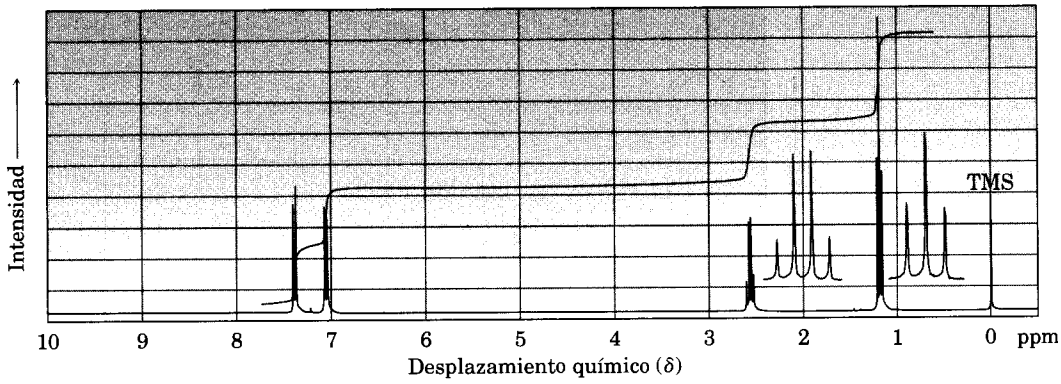
$$J_{a\text{-}b} = 3 \text{ Hz} \qquad J_{a\text{-}c} = 1 \text{ Hz} \qquad J_{b\text{-}c} = 7 \text{ Hz}$$

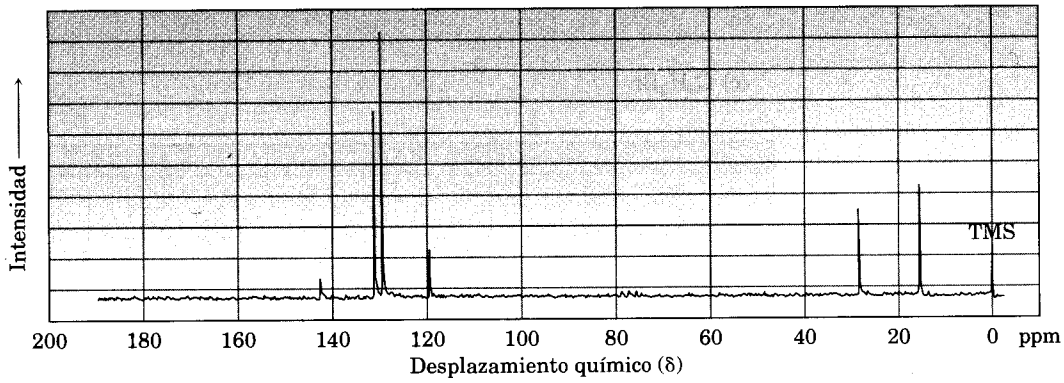
Trace diagramas de árbol que expliquen las formas observadas de desdoblamiento de H_a, H_b y H_c.

13.52 Asigne todas las resonancias que pueda a átomos específicos de carbono en el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C del benzoato de etilo.



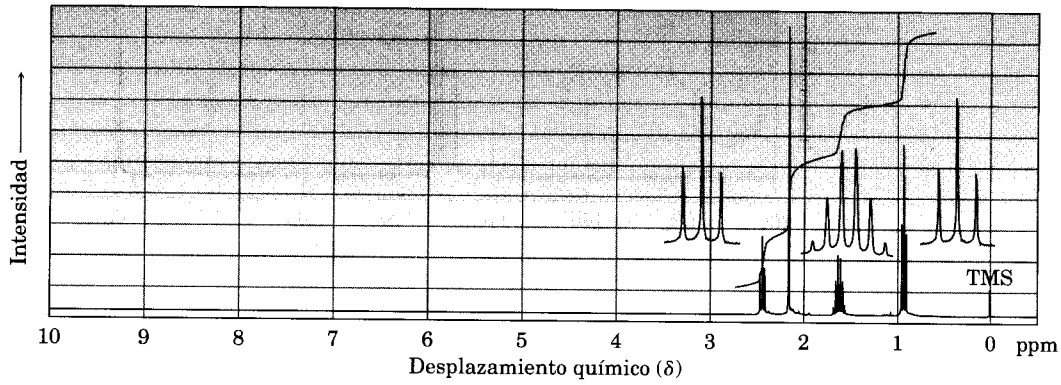
13.53 A continuación se ven los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{1}H y de ^{13}C del compuesto A, C_8H_9Br. Proponga una estructura de A y asigne los picos de los espectros a su estructura.



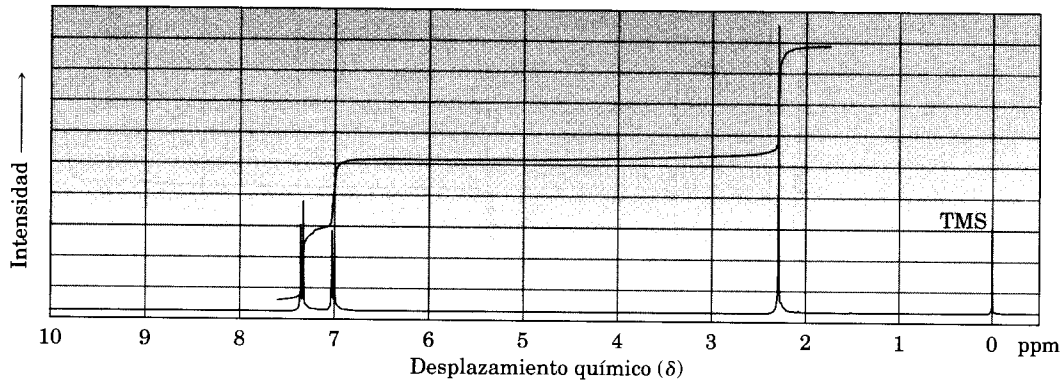


13.54 Proponga estructuras para los tres compuestos cuyos espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se ilustran en seguida:

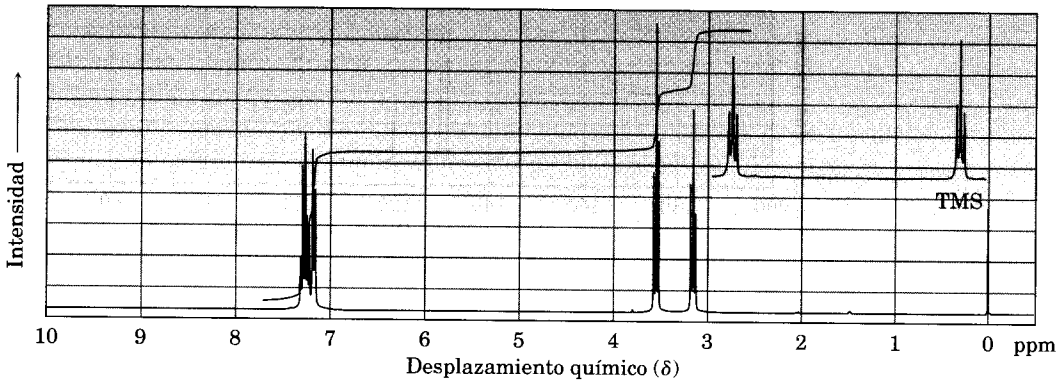
(a) $C_5H_{10}O$



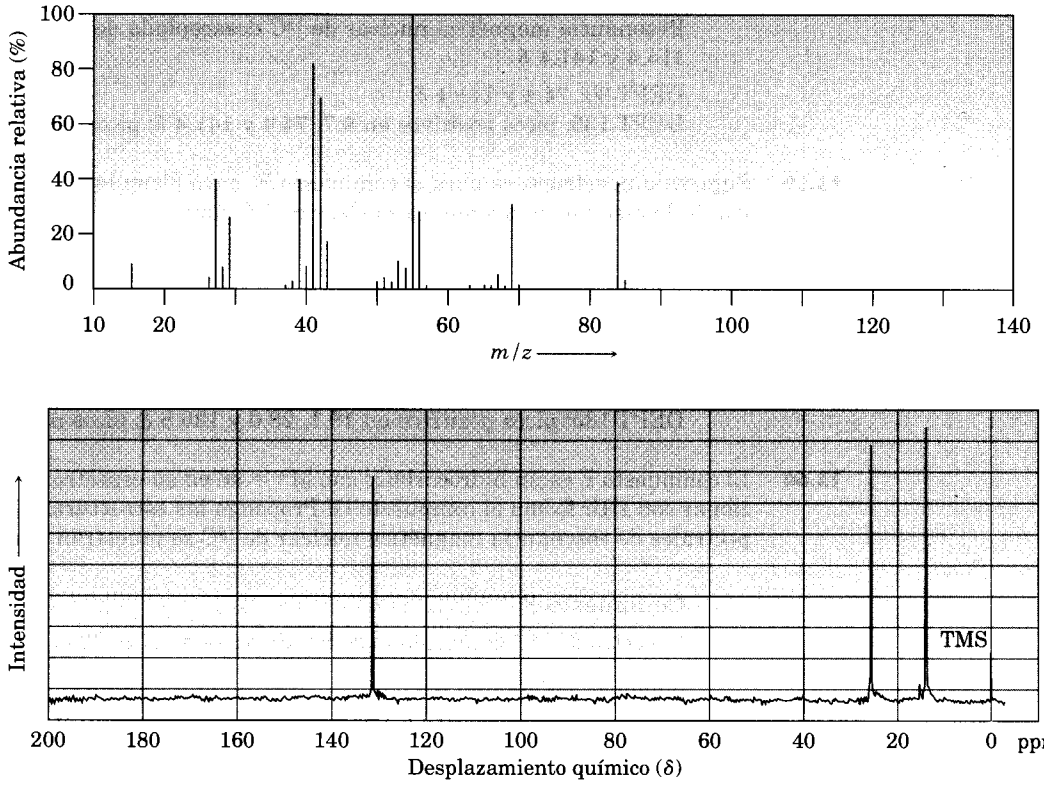
(b) C_7H_7Br



(c) C_8H_9Br



13.55 A continuación se ven los espectros de masas y de resonancia magnética nuclear de ^{13}C para un hidrocarburo. Proponga una estructura para ese hidrocarburo y explique los datos de los espectros.



13.56 El compuesto A, un hidrocarburo con $M^+ = 96$ en su espectro de masas, presenta los datos espectrales de ^{13}C que se dan a continuación. Al reaccionar con BH_3 y después de un tratamiento con H_2O_2 básica, A se convierte en B, cuyos datos espectrales de ^{13}C también aparecen abajo. Proponga estructuras para A y B.

Compuesto A
Resonancia magnética nuclear de ^{13}C desacoplada de banda amplia: 26.8, 28.7, 35.7, 106.9 y 149.7 δ
DEPT-90: sin picos
DEPT-135: sin picos positivos; picos negativos a 26.8, 28.7, 35.7 y 106.9 δ

Compuesto B
Resonancia magnética nuclear de ^{13}C desacoplada de banda amplia: 26.1, 26.9, 29.9, 40.5 y 68.2 δ
DEPT-90: 40.5 δ
DEPT-135: pico positivo en 40.5 δ; picos negativos en 26.1, 26.9, 29.9 y 68.2 δ

13.57 Proponga la estructura del compuesto C, que tiene $M^+ = 86$ en su espectro de masas, una absorción en infrarrojo a 3400 cm^{-1} y los datos espectrales de resonancia magnética nuclear de ^{13}C que siguen:

Compuesto C
Resonancia magnética nuclear de ^{13}C desacoplada de banda amplia: 30.2, 31.9, 61.8, 114.7 y 138.4 δ
DEPT-90: 138.4 δ
DEPT-135: pico positivo a 138.4 δ; picos negativos a 30.2, 31.9, 61.8 y 114.7 δ

13.58 El compuesto D es isómero del compuesto C (problema 13.57) y presenta estos datos de espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C. Proponga su estructura.

Compuesto D

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C desacoplada de banda amplia: 9.7, 29.9, 74.4, 114.4 y 141.4 δ

DEPT-90: 74.4 y 141.4 δ

DEPT-135: picos positivos en 9.7, 74.4 y 141.4 δ; picos negativos a 29.9 y 114.4 δ

13.59 Sugiera una estructura para el compuesto E, cuya fórmula es $C_7H_{12}O_2$ y sus datos espectrales de resonancia magnética nuclear de ^{13}C son:

Compuesto E

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C desacoplada de banda amplia: 19.1, 28.0, 70.5, 129.0, 129.8 y 165.8 δ

DEPT-90: 28.0 y 129.8 δ

DEPT-135: picos positivos en 19.1, 28.0 y 129.8 δ; picos negativos a 70.5 y 129.0 δ

13.60 El compuesto F es un hidrocarburo con $M^+ = 96$ en su espectro de masas. Al hacerlo reaccionar con HBr forma el compuesto G. Proponga las estructuras de F y G, cuyos datos espectrales de resonancia magnética nuclear de ^{13}C se muestran abajo:

Compuesto F

Espectro de ^{13}C desacoplado de banda amplia: 27.6, 29.3, 32.2 y 132.4 δ

DEPT-90: 132.4 δ

DEPT-135: pico positivo a 132.4 δ; picos negativos a 27.6, 29.3 y 32.2 δ

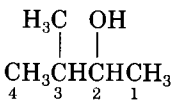
Compuesto G

Espectro de ^{13}C desacoplado de banda amplia: 25.1, 27.7, 39.9 y 56.0 δ

DEPT-90: 56.0 δ

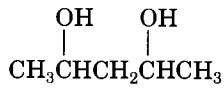
DEPT-135: pico positivo a 56.0 δ; picos negativos a 25.1, 27.7 y 39.9 δ

13.61 El 3-metil-2-butanol tiene cinco señales en su espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C, a 17.90, 18.15, 20.00, 35.05 y 72.75 δ. ¿Por qué no son equivalentes los dos grupos metilos fijos al C3? Quizá le ayude elaborar un modelo molecular.



3-Metil-2-butanol

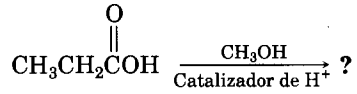
13.62 Un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C del 2,4-pentanodiol comercial muestra *cinco* picos en 23.3, 23.9, 46.5, 64.8 y 68.1 δ. Explique por qué.



2,4-Pentanodiol

Perspectiva

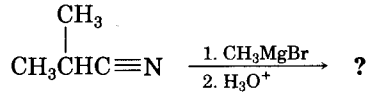
13.63 Los ácidos carboxílicos, RCOOH, reaccionan con los alcoholes, R'OH, en presencia de un catalizador ácido. El producto de la reacción de ácido propanoico con metanol tiene las propiedades espectroscópicas siguientes. Proponga una estructura del mismo. (Véase la Sec. 21.3.)



Ácido propanoico

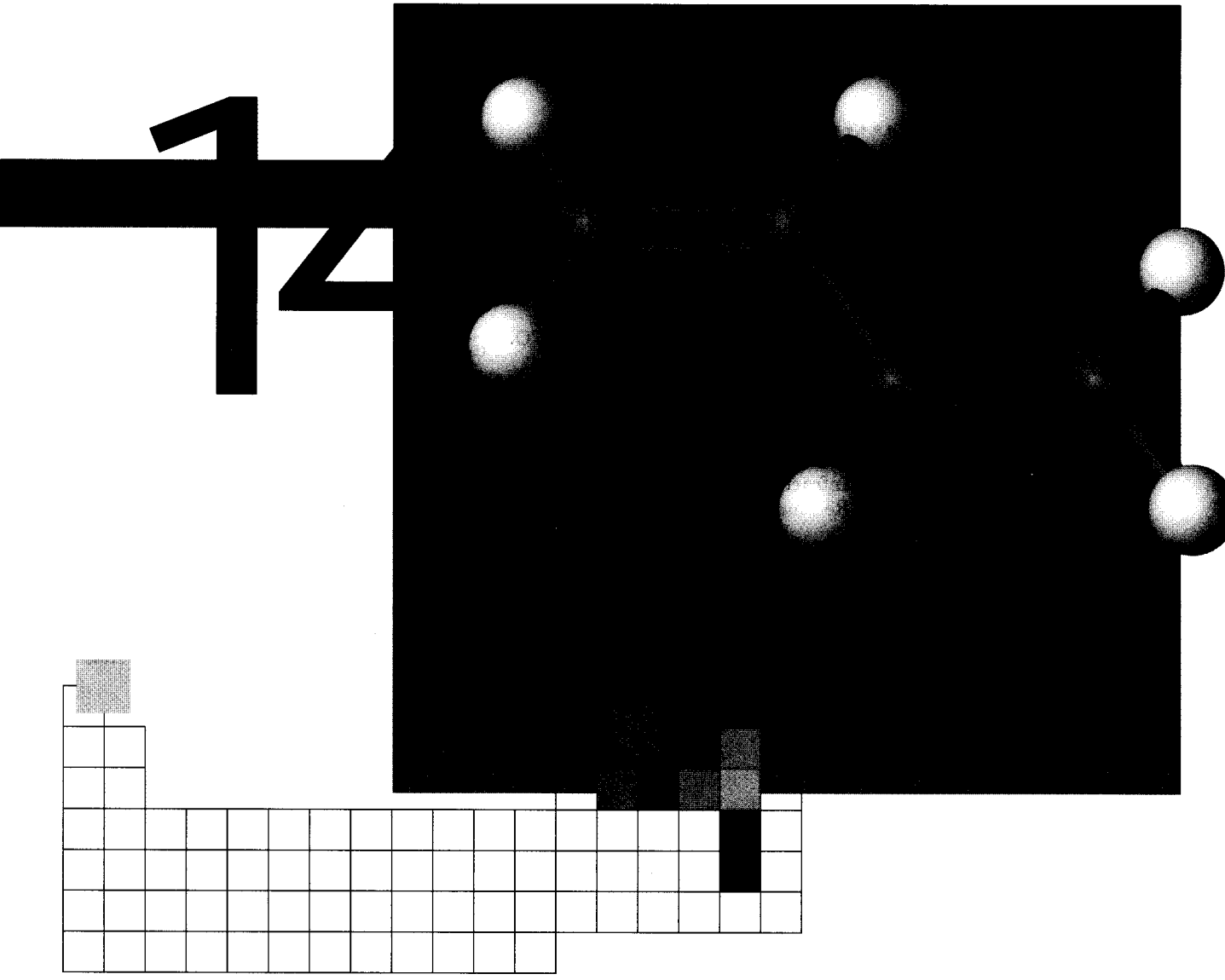
Espectro de masas: $M^+ = 88$
Infrarrojo: 1735 cm^{-1}
Resonancia magnética nuclear con ^1H: 1.11 δ (3 H, triplete, J = 7 Hz); 2.32 δ (2 H, cuadruplete, J = 7 Hz); 3.65 δ (1 H, singulete)
Resonancia magnética nuclear de ^{13}C: 9.3, 27.6, 51.4 y 174.6 δ

13.64 Los nitrilos (RC≡N) reaccionan con reactivos de Grignard (R'MgBr). El producto de la reacción entre el 2-metilpropanonitrilo y el bromuro de metilmagnesio tiene las propiedades espectroscópicas siguientes. Proponga una estructura para ese producto. (Véase la Sec. 21.8.)



2-Metilpropanonitrilo

Espectro de masas: $M^+ = 86$
Infrarrojo: 1715 cm^{-1}
Resonancia magnética nuclear de ^1H: 1.05 δ (6 H, doblete, J = 7 Hz); 2.12 δ (3 H, singulete); 2.67 δ (1 H, septeto, J = 7 Hz)
Resonancia magnética nuclear de ^{13}C: 18.2, 27.2, 41.6 y 211.2 δ



Dienos conjugados y espectroscopia en el ultravioleta

Los enlaces múltiples que alternan con enlaces sencillos se llaman **enlaces conjugados**. Así, el 1,3-butadieno es un *dieno conjugado*, y el 1,4-pentadieno, un dieno no conjugado

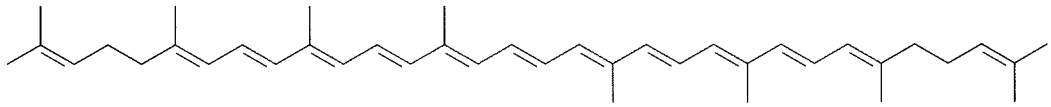
$H_2C=CH-CH=CH_2$

1,3 Butadieno (conjugado; enlaces alternados dobles y sencillos)

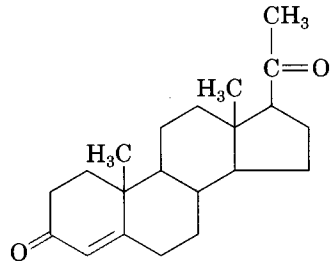
$H_2C=CH-CH_2-CH=CH_2$

1,4-Pentadieno (no conjugado; enlaces dobles y sencillos no alternados)

Muchos de los pigmentos que dan lugar a los brillantes colores de frutos y flores tienen numerosos enlaces sencillos y dobles alternados, y se dice que son *polienos* conjugados. El licopeno, el pigmento rojo de los tomates, es una de esas moléculas. Las *enonas* conjugadas (alqueno + cetona) son características estructurales comunes de moléculas de importancia biológica; por ejemplo, la progesterona, la hormona que prepara al útero para la implantación del huevo fertilizado. Las moléculas cíclicas conjugadas como el benceno son un campo importante de estudio y se consideran en detalle en el capítulo siguiente.



Licopeno, un polieno conjugado



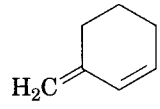
Progesterona, una enona conjugada



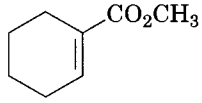
Benceno, una molécula cíclica conjugada

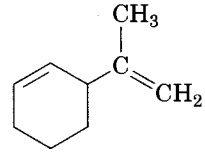
Problema 14.1 ¿Cuál de las moléculas siguientes presenta conjugación? Circule la parte conjugada en cada caso.

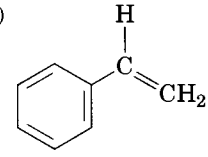
(a) 

(b) 

(c) $H_2C{=}CH{-}C{\equiv}N$

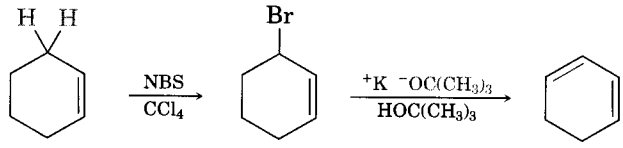
(d) 

(e) 

(f) 

14.1 Preparación de los dienos conjugados

Por lo general, los dienos conjugados se preparan siguiendo los métodos que ya explicamos para la síntesis de alquenos. La eliminación inducida de HX de un halogenuro de alquilo es una de estas reacciones.



Ciclohexeno **3-Bromociclohexeno** **1,3-Ciclohexadieno (76%)**

El 1,3-butadieno, una sustancia usada industrialmente para fabricar polímeros, se prepara mediante la pirólisis del butano sobre un catalizador de óxido de cromo/óxido de aluminio, pero este procedimiento es de poco uso en laboratorio.

$$CH_3CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{Catalizador}]{600\ ^\circ C} H_2C{=}CHCH{=}CH_2 + 2\ H_2$$

Butano **1,3-Butadieno**

Otros dienos conjugados sencillos que se utilizan en la síntesis de polímeros incluyen al cloropreno (2-cloro-1,3-butadieno) y al isopreno (2-metil-1,3-butadieno). El isopreno se ha fabricado a nivel industrial por varios métodos, que incluyen la deshidratación doble catalizada por ácido del 3-metil-1,3-butanediol.

$$CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}CH_2OH \xrightarrow[\text{Calor}]{Al_2O_3} H_2C{=}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}{-}CH{=}CH_2 + 2\ H_2O$$

3-Metil-1,3-butanediol **Isopreno (2-Metil-1,3-butadieno)**

14.2 Estabilidad de los dienos conjugados

Los dienos conjugados son semejantes a otros alquenos en gran parte de su química, pero también hay diferencias importantes. Una de éstas es su *estabilidad*. Los dienos conjugados son un poco más estables que los no conjugados.

Las pruebas de la estabilidad extra de los dienos conjugados provienen de las mediciones de los calores de hidrogenación (tabla 14.1). Al explicar la estabilidad de los alquenos (Sec. 6.7), vimos que los alquenos de patrón de sustitución semejante tienen valores muy similares de $\Delta H^\circ_{\text{hidróg}}$. Los alquenos monosustituidos como el 1-buteno tienen valores para $\Delta H^\circ_{\text{hidróg}}$ cercanos a −126 kJ/mol (−30.1 kcal/mol), mientras que en los alquenos disustituidos como el 2-metilpropeno dichos valores están cerca de −119 kJ/mol (−28.4 kcal/mol), unos 7 kJ/mol menos negativo. De estos datos concluimos que los alquenos más sustituidos son más estables que los menos sustituidos. Esto significa que los alquenos con una sustitución más elevada en su hidrogenación liberan menos calor debido a que cuentan con menos energía para empezar. Se puede concluir algo similar para los dienos conjugados.

Debido a que un alqueno monosustituido como el 1-buteno tiene $\Delta H^\circ_{\text{hidróg}} = -126$ kJ/mol, cabe esperar que un compuesto con dos dobles enlaces conjugados

TABLA 14.1 Calores de hidrogenación de algunos alquenos y dienos

Alqueno o dieno	Producto	$\Delta H°_{hidróg}$ (kJ/mol)	$\Delta H°_{hidróg}$ (kcal/mol)
$CH_3CH_2CH=CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	−126	−30.1
$CH_3C(=CH_2)CH_3$	CH_3CHCH_3	−118	−28.4
$H_2C=CHCH=CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	−236	−56.4
$H_2C=CHC(CH_3)=CH_2$	$CH_3CH_2CHCH_3$	−229	−54.7
$H_2C=CHCH_2CH=CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	−253	−60.5

tenga un $\Delta H°_{hidróg}$ de unas dos veces este valor, o –252 kJ/mol. Los dienos no conjugados, como 1,4-pentadieno ($\Delta H°_{hidróg} = -253$ kJ/mol, satisfacen esta expectativa, no así el dieno conjugado 1,3-butadieno ($\Delta H°_{hidróg} = -236$ kJ/mol). Éste es alrededor de 16 kJ/mol (3.8 kcal/mol) más estable de lo esperado.

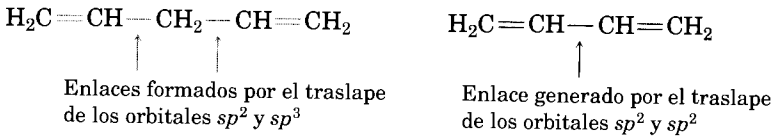
La confirmación de esta estabilidad inesperada proviene de los datos obtenidos en la hidrogenación *parcial* del 1,3-butadieno para producir 1-buteno. La cantidad de energía liberada es –110 kJ/mol, unos 16 kJ/mol menos que para el doble enlace monosustituido aislado en el 1-buteno.

	$\Delta H°_{hidróg}$ (kJ/mol)	
$H_2C=CHCH_2CH=CH_2$	$-126 + (-126) = -252$	Esperado
	-253	Observado
1,4-Pentadieno	1	Diferencia
$H_2C=CHCH=CH_2$	$-126 + (-126) = -252$	Esperado
	-236	Observado
1,3-Butadieno	-16	Diferencia
$H_2C=CHC(CH_3)=CH_2$	$-126 + (-118) = -244$	Esperado
	-229	Observado
2-Metil-1,3-butadieno	-15	Diferencia

Problema 14.2 Con los datos de la tabla 14.1 calcule el calor de hidrogenación que puede esperarse para el aleno $H_2C=C=CH_2$. El valor medido es –298 kJ/mol (−71.3 kcal/mol). Jerarquice por orden de estabilidad un dieno conjugado, un dieno no conjugado y un aleno.

14.3 Descripción del orbital molecular (OM) para el 1,3-butadieno

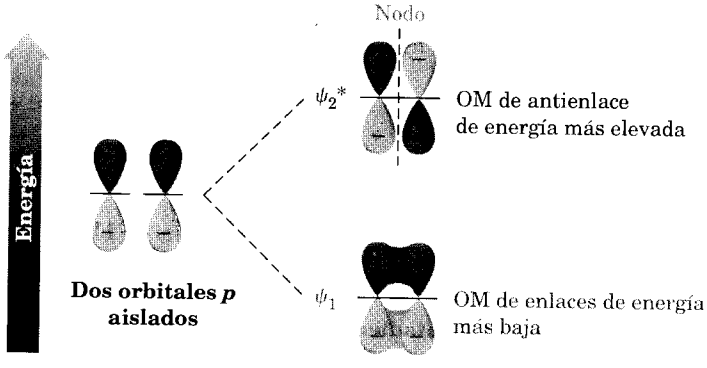
¿Por qué los dienos conjugados son tan estables? Se han adelantado dos explicaciones. Una explicación dice que la diferencia de estabilidad entre los dienos conjugados y no conjugados obedece principalmente a las diferencias de hibridación de los orbitales. En un dieno no conjugado, por ejemplo, 1,4-pentadieno, el enlace simple C–C es el resultado de un traslape σ de un orbital sp^2 en uno de los carbonos con un orbital sp^3 en el carbono vecino. En cambio, en un dieno conjugado dicho enlace resulta del traslape σ de orbitales sp^2 de ambos carbonos. Dado que los orbitales sp^2 tienen más carácter s que los orbitales sp^3, los electrones en orbitales sp^2 están más cerca del núcleo y los enlaces que establecen son ligeramente más cortos y fuertes. Así, la estabilidad "extra" de los dienos conjugados se debe a la mayor cantidad de carácter s en los orbitales que forman el enlace sencillo C–C.



La segunda explicación de la estabilidad de los dienos conjugados se enfoca en la interacción entre los orbitales π de los dos dobles enlaces. Para ver cómo surge esta interacción, revisemos brevemente la teoría de los orbitales moleculares (Secs. 1.6 y 1.9). Cuando dos orbitales atómicos p se combinan y forman un enlace π, resultan dos o más orbitales moleculares π. Uno tiene menos energía que los orbitales p de partida y, por consiguiente, es de enlace; el otro es de mayor energía, tiene un nodo entre los núcleos y es de antienlace. Ambos electrones ocupan el orbital de enlace con menor energía, lo que genera un enlace estable entre los átomos (Fig. 14.1).

FIGURA 14.1

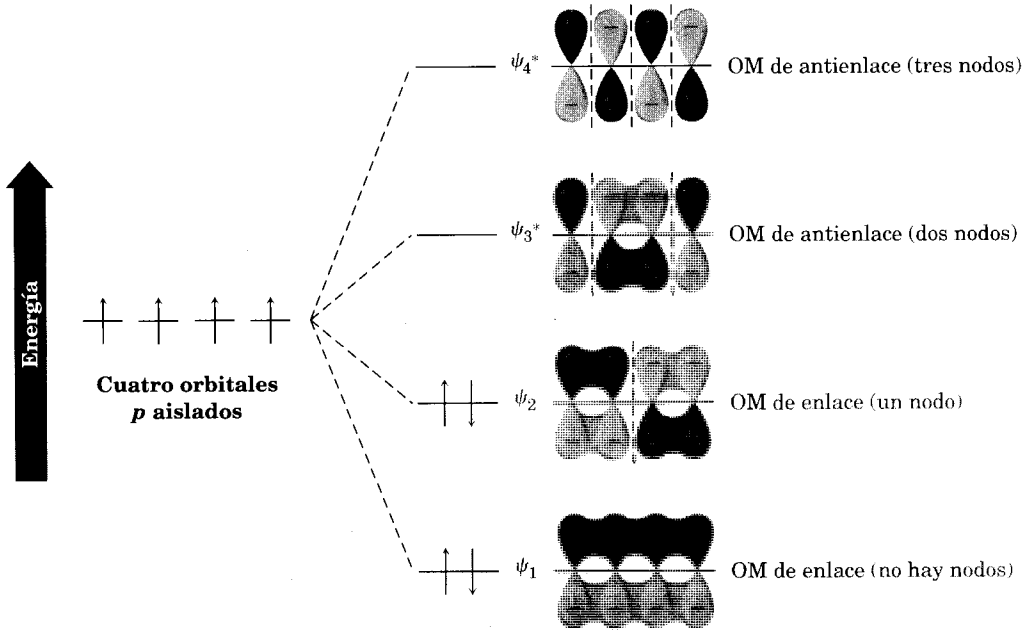
Dos orbitales *p* se combinan y dan lugar a dos orbitales moleculares π. Cuando dos electrones se encuentran en estos orbitales, ambos ocupan el orbital de enlace de menor energía. Esto ocasiona un abatimiento neto de energía y la formación de un enlace estable. El asterisco en ψ_2^* indica un orbital de antienlace.



Ahora combinemos *cuatro* orbitales atómicos adyacentes p, como ocurre en un dieno conjugado. Al hacerlo, generaremos un conjunto de cuatro orbitales moleculares π, dos de los cuales son de enlace y dos de antienlace (Fig. 14.2). Los cuatro electrones π ocupan los dos orbitales de enlace, dejando vacantes los orbitales de antienlace.

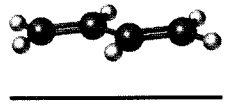
FIGURA 14.2 ▼

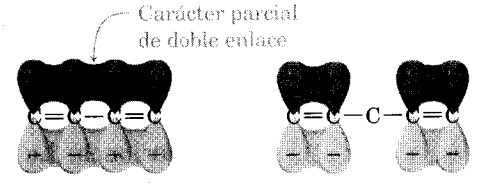
Cuatro orbitales moleculares π en el 1,3-butadieno. Note que el número de nodos entre núcleos se incrementa a medida que aumenta el nivel de energía de los orbitales.



El orbital molecular π de energía más baja (denotado con ψ_1, psi griega) es una combinación aditiva por completo y sin nodos entre los núcleos, por lo que es de enlace. El OM π del siguiente nivel de energía, ψ_2, tiene un nodo entre los núcleos y también es de enlace. Los dos orbitales moleculares de antienlace π, ψ_3^* y ψ_4^*, tienen más energía que ψ_1 y ψ_2 (los asteriscos indican orbitales de antienlace). Observe que el número de nodos entre los núcleos se incrementa conforme aumenta el nivel de energía del orbital. El orbital ψ_3^* tiene dos nodos entre los núcleos, y el ψ_4^*, el OM de energía más elevada, tres nodos entre los núcleos.

Si comparamos los orbitales moleculares π del 1,3-butadieno (dos dobles enlaces conjugados) con los del 1,4-pentadieno (dos dobles enlaces aislados), podremos apreciar por qué el dieno conjugado es más estable. En un dieno conjugado, el OM π de energía más baja (ψ_1) tiene una interacción de enlace favorable entre los C2 y C3, que no hay en un dieno no conjugado. Como resultado, existe cierta cantidad de carácter de doble enlace en el enlace C2–C3, lo que hace que el enlace sea más fuerte y estabiliza la molécula.





1,3-Butadieno, un dieno conjugado

1,4-Pentadieno, un dieno no conjugado

Al describir los orbitales moleculares del 1,3-butadieno, decimos que los electrones π están diseminados, o *deslocalizados*, sobre toda la estructura π, más que localizados entre dos núcleos específicos. La deslocalización de los electrones siempre lleva a una energía más baja y a una mayor estabilidad de la molécula.

14.4 Longitudes de enlace en el 1,3-butadieno

Una prueba posterior de la naturaleza especial de los dienos conjugados proviene de los datos sobre longitudes de enlace (tabla 14.2). Si comparamos la longitud del enlace sencillo carbono–carbono en el 1,3-butadieno (148 pm) con la del etano (154 pm), encontramos que el enlace sencillo del 1,3-butadieno es más corto por 6 pm.

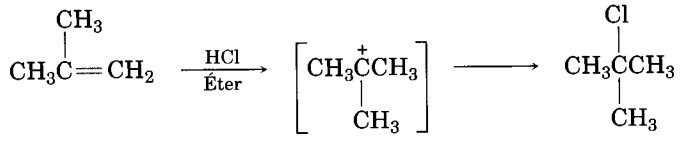
TABLA 14.2 Algunas longitudes de enlace carbono–carbono

Enlace	Longitud del enlace (pm)	Hibridación del enlace
CH_3—CH_3	154	C_{sp^3}–C_{sp^3}
H_2C=CH_2	133	C_{sp^2}–C_{sp^2}
H_2C=CH—CH_3	149	C_{sp^2}–C_{sp^3}
H_2C=CH—CH=CH_2	148	C_{sp^2}–C_{sp^2}
H_2C=CHCH=CH_2	134	C_{sp^2}–C_{sp^2}

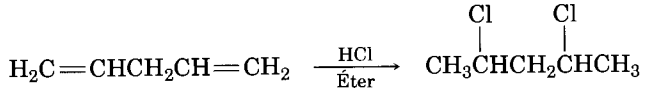
Ambas explicaciones relativas a la estabilidad de los dienos conjugados, que planteamos en la sección anterior, también aclaran el acortamiento del enlace. De acuerdo con el argumento del orbital molecular, el carácter parcial de doble enlace de la unión C2–C3 en el 1,3-butadieno da al enlace una longitud intermedia entre un enlace sencillo puro y un doble enlace puro. Otra opción es señalar que el enlace sencillo acortado es una consecuencia de la hibridación de los orbitales. El enlace C2–C3 resulta del traslape σ de dos orbitales sp^2 de carbonos, mientras que un enlace típico C–C de alcano obedece al traslape de dos orbitales sp^3 de carbonos. La mayor proporción de carácter s en el enlace sencillo del 1,3-butadieno lo hace un poco más corto y fuerte de lo usual. Ambas explicaciones son válidas y se refieren al acortamiento del enlace que se observa en el 1,3-butadieno.

14.5 Adiciones electrofílicas en dienos conjugados: carbocationes alílicos

Una de las diferencias más notables entre dienos conjugados y alquenos típicos estriba en sus reacciones electrofílicas de adición. Para revisar brevemente, la adición a un doble enlace carbono–carbono es una reacción general de los alquenos (Sec. 6.8). Se encuentra la regioquímica de Markovnikov porque un carbocatión intermediario participa como un intermediario más estable. Así, la adición de HCl al 2-metil–propeno produce 2-cloro-2-metilpropano en vez de 1-cloro-2-metilpropano, y la suma de dos mol equivalentes de HCl al dieno no conjugado 1,4-pentadieno da 2,4-dicloropentano.

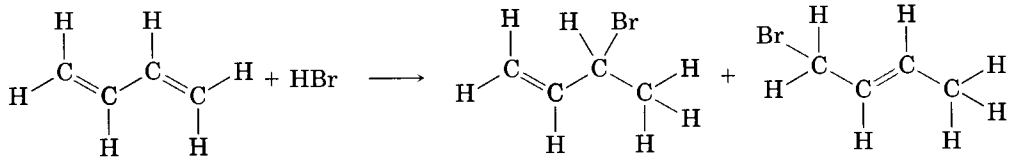


2-Metilpropeno — **Carbocatión terciario** — **2-Cloro-2-metilpropano**



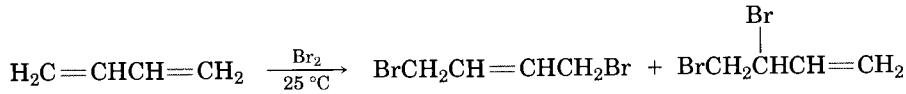
1,4-Pentadieno (no conjugado) — **2,4-Dicloropentano**

Los dienos conjugados experimentan reacciones de adición electrofílicas con facilidad, pero siempre se obtienen mezclas de productos. Por ejemplo, la adición de HBr al 1,3-butadieno produce una mezcla de dos productos (sin contar los isómeros cis–trans). El 3-bromo-1-buteno es el producto típico de la **adición 1,2** de Markovnikov, pero el 1-bromo-2-buteno es inusual. El doble enlace en este producto se ha movido a una posición entre los carbonos 2 y 3, y el HBr se ha añadido a los carbonos 1 y 4, resultado descrito como **adición 1,4.**



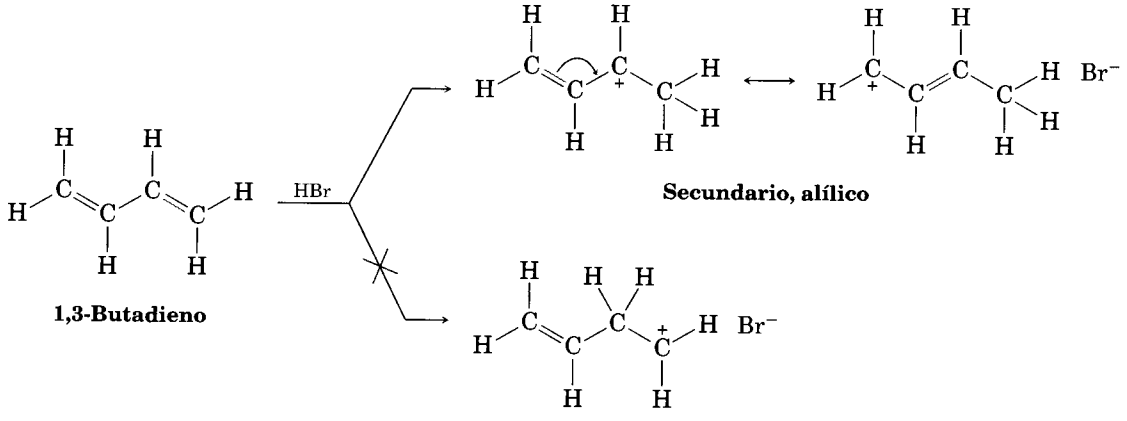
1,3-Butadieno (un dieno conjugado) — **3-Bromo-1-buteno (71%; adición 1,2)** — **1-Bromo-2-buteno (29%; adición 1,4)**

Muchos otros electrófilos además del HBr se suman a los dienos conjugados y por lo general se forman mezclas de productos. Por ejemplo, el Br_2 se añade al 1,3-butadieno y da una mezcla de 1,4-dibromo-2-buteno y 3,4-dibromo-1-buteno.



1,3-Butadieno — **1,4-Dibromo-2-buteno (45%; adición 1,4)** — **3,4-Dibromo-1-buteno (55%; adición 1,2)**

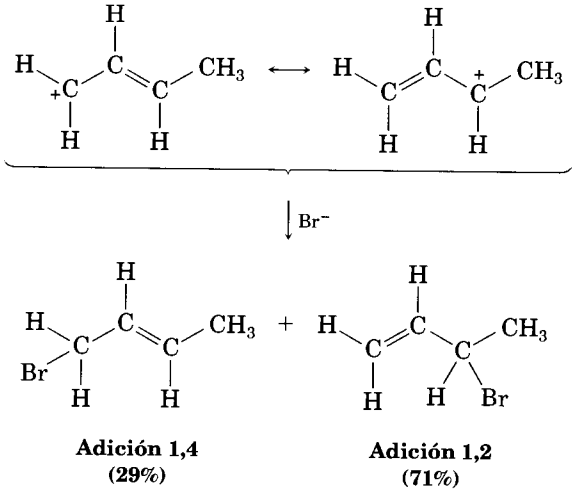
¿Cómo podemos explicar la formación de los productos adición 1,4? La respuesta es que los *carbocationes alílicos* participan como intermediarios. Cuando se protona el 1,3-butadieno, son posibles dos carbocationes intermediarios: un carbocatión primario y un catión alílico secundario (recuerde que *alílico* significa "próximo al doble enlace"). Como un catión alílico se estabiliza por resonancia entre dos formas (Sec. 11.9), es más estable y se forma con mayor rapidez que un carbocatión no alílico.

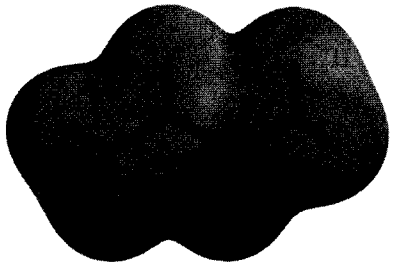


Cuando el catión alílico reacciona con Br^- para completar la reacción electrofílica de adición, el ataque puede ocurrir en el C1 o en el C3, debido a que ambos carbonos comparten la carga positiva (Fig. 14.3). Así resulta una mezcla de

FIGURA 14.3 ▼

El mapa de potencial electrostático del carbocatión producido por protonación del 1,3-butadieno muestra que los carbonos 1 y 3 comparten la carga positiva. La reacción del Br^- con el carbono más positivo (gris oscuro) da el producto de adición 1,2.





1,3 butadieno protonado

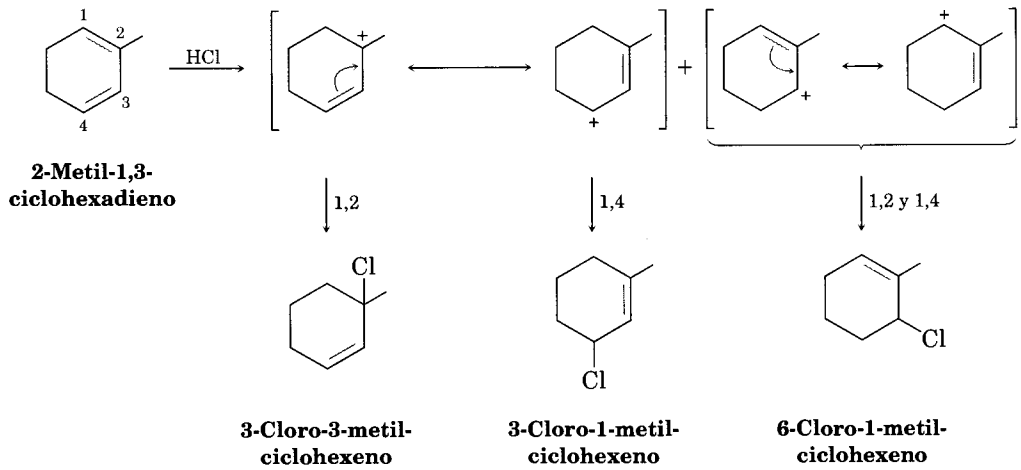
productos 1,2- y 1,4-. (Recuerde que en la sección 10.5 se encontró una mezcla similar de productos en la bromación NBS de los alquenos; se efectúa una reacción a través de un *radical* alílico.)

Problema de práctica 14.1 Dé las estructuras de los productos semejantes de la reacción de un equivalente de HCl con el 2-metil-1,3-ciclohexadieno. Muestre ambos aductos, 1,2 y 1,4.

Estrategia La adición electrofílica de HCl a un dieno conjugado de la doble unión C1–C2 produce carbocationes alílicos intermediarios. Así, la primera etapa es la protonación de los dos extremos del dieno y dibujar las formas en resonancia de los dos carbocationes alílicos que resultan. Luego, deje que cada forma en resonancia reaccione con Cl^-, lo que genera un máximo de cuatro productos posibles.

En este ejemplo, la protonación del doble enlace C1–C2 produce un carbocatión que puede reaccionar después y dar los aductos 1,2 3-cloro-3-metilciclohexeno y 1,4 3-cloro-1-metilciclohexeno. La protonación del doble enlace C3–C4 da un carbocatión simétrico cuyas formas en resonancia respectivas son equivalentes. Así los aductos 1,2 y 1,4 tienen la misma estructura: 6-cloro-1-metilciclohexeno. De las dos posibles formas de protonación, es más posible que ocurra la primera, ya que produce un catión alílico terciario en vez de un catión alílico secundario.

Solución



2-Metil-1,3-ciclohexadieno

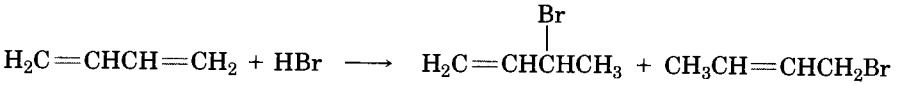
3-Cloro-3-metil-ciclohexeno **3-Cloro-1-metil-ciclohexeno** **6-Cloro-1-metil-ciclohexeno**

Problema 14.3 Proponga las estructuras de los productos posibles de la reacción de un equivalente de HCl con 1,3-pentadieno. Muestre ambos aductos, 1,2 y 1,4.

Problema 14.4 Fíjese en los posibles carbocationes intermediarios producidos durante la adición de HCl a 1,3-pentadieno (problema 14.3) y prediga cuáles aductos 1,2 y 1,4 predominan.

14.6 Control de reacciones: cinética en comparación con termodinámica

La adición electrofílica a un dieno conjugado a temperatura ambiente o menor, suele llevar a una mezcla de productos, entre los cuales predomina el aducto 1,2 sobre el aducto 1,4. Sin embargo, cuando la misma reacción se efectúa a temperaturas más elevadas, cambia la proporción de los productos y prevalece el aducto 1,4. Por ejemplo, la adición de HBr a 1,3-butadieno a 0 °C produce una mezcla 71:29 de los aductos 1,2 y 1,4, pero la misma reacción efectuada a 40 °C genera una mezcla 15:85. Además, cuando la mezcla de productos formada a 0 °C se calienta a 40 °C en presencia de HBr, la proporción de aductos cambia lentamente de 71:29 a 15:85. ¿Por qué?



	Aducto 1,2	Aducto 1,4
A 0 °C:	71%	29%
A 40 °C:	15%	85%

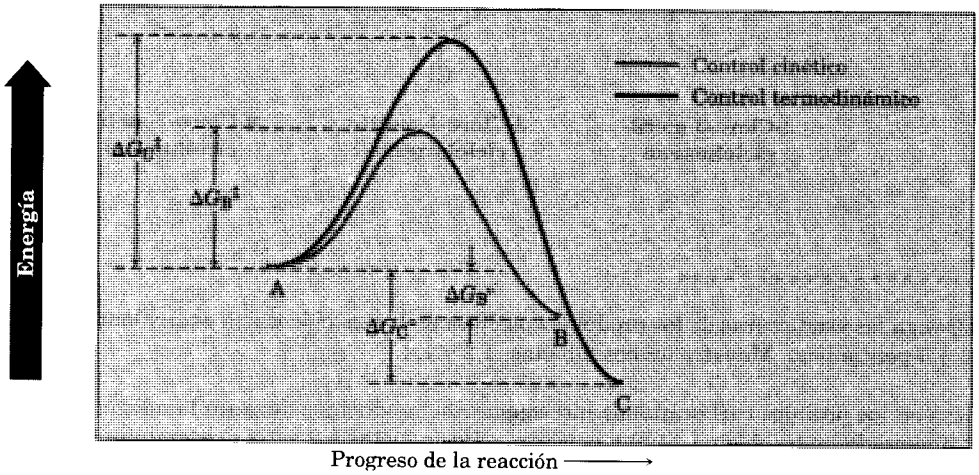
Para comprender el efecto de la temperatura sobre la distribución de los productos, revisemos brevemente lo que dijimos en la sección 5.7 sobre velocidades y equilibrios. Entonces imaginemos una reacción que puede dar un producto B o C o ambos:

$$A \longrightarrow B + C$$

Supongamos que B se forma con mayor rapidez que C (en otras palabras, $\Delta G_B^{\ddagger} < \Delta G_C^{\ddagger}$) pero que C es más estable que B (dicho de otro modo, $\Delta G_C^{\circ} > \Delta G_B^{\circ}$). Un diagrama de la energía de reacción para los dos procesos podría parecerse a la figura 14.4.

FIGURA 14.4 ▼

Diagrama de energía de reacción para las dos reacciones en competencia en la cual el producto menos estable (B) se forma con mayor rapidez que el más estable (C).



Llevemos a cabo primero la reacción a una temperatura un tanto más elevada, de suerte que ambos procesos se reviertan con facilidad y se alcance un equilibrio. Esto es, se suministra suficiente energía para que las moléculas del reactivo rebasen las barreras de ambos productos y las moléculas de éstos escalen las barreras más elevadas de regreso a los reactivos. Dado que C es más estable que B, C es el producto más importante. No interesa que C se forme más despacio que B porque están en equilibrio. *El producto de una reacción fácilmente reversible nada más depende de la estabilidad termodinámica.* Se dice que tales reacciones se encuentran en condiciones de control de equilibrio, o **control termodinámico**.

$$B \rightleftharpoons A \rightleftharpoons C$$ Control termodinámico (condiciones vigorosas, reversibles)

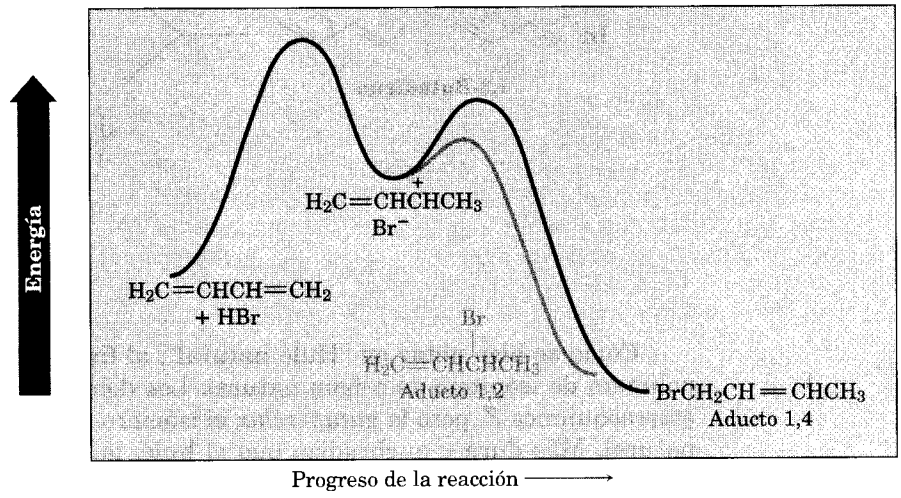
Ahora llevemos a cabo la misma reacción a una temperatura menor, de modo que ambos procesos sean *irreversibles* y no se alcance el equilibrio. Esto es, sólo se suministra la energía suficiente para que las moléculas de los reactivos superen las barreras moleculares de los productos, *pero no para que las moléculas de productos escalen las barreras más elevadas de vuelta a los reactivos.* Dado que B se forma con mayor rapidez que C, B es el producto más importante. No interesa que C sea más estable que B porque no están en equilibrio. *El producto de una reacción irreversible sólo depende de las velocidades relativas.* Se dice que tales reacciones se hallan bajo **control cinético**.

$$B \longleftarrow A \longrightarrow C$$ Control termodinámico (condiciones vigorosas; reversibles)

Ahora podemos explicar el efecto de la temperatura sobre las reacciones electrofílicas de adición de los dienos conjugados. A temperatura baja (0 °C), el HBr se añade al 1,3-butadieno bajo control cinético y da una mezcla de productos 71:29 donde predomina el aducto 1,2, que se forma más rápido. Puesto que estas condiciones suaves no permiten que la reacción alcance el equilibrio, domina el producto que se forma con mayor rapidez. Sin embargo a temperaturas más elevadas (40 °C), la reacción se efectúa bajo control termodinámico y da una mezcla de productos 15:85, con predominio del aducto 1,4 que es más estable. La temperatura más alta hace que la adición sea un proceso reversible y resulte una mez-

FIGURA 14.5 ▼

Diagrama de la energía de reacción para la adición electrofílica de HBr al 1,3-butadieno. El aducto 1,2 es el producto cinético porque se forma más rápido; el aducto 1,4 es el producto termodinámico porque es más estable.



cla de productos en equilibrio. En la figura 14.5 se muestra la situación en un diagrama de la energía de reacción.

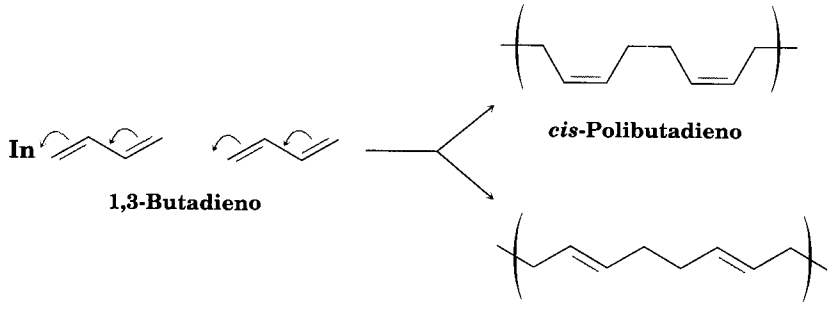
La adición electrofílica de HBr al 1,3-butadieno es un buen ejemplo de cómo un cambio en las condiciones experimentales puede modificar el producto de una reacción. El concepto del control termodinámico en relación con el control cinético es valioso porque con frecuencia podemos aprovecharlo en laboratorio.

Problema 14.5 Los aductos 1,2 y 1,4 formados por reacción de HBr con 1,3-butadieno están en equilibrio a 40 °C. Proponga un mecanismo por el cual se presente la interconversión de productos. (Véase la Sec. 11.6.)

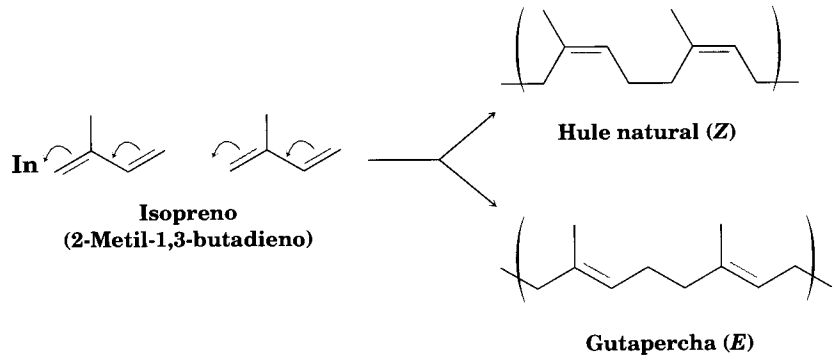
Problema 14.6 ¿Por qué supone que los aductos 1,4 del 1,3-butadieno suelen ser más estables que los aductos 1,2?

14.7 Polímeros de dienos: hules naturales y sintéticos

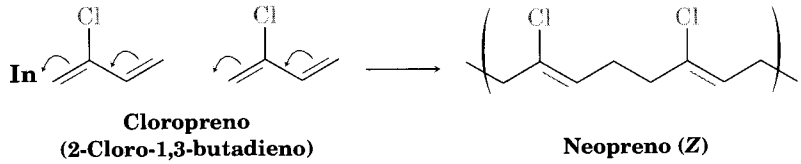
Los dienos conjugados pueden polimerizarse como los alquenos simples (Sec. 7.10). Sin embargo, los polímeros de dienos son más complejos en cuanto estructura que los polímeros de alquenos sencillos porque los dobles enlaces permanecen cada cuatro átomos de carbono a lo largo de la cadena. Esto origina la posibilidad de isómeros cis–trans. El iniciador (**In**) de la reacción puede ser un radical, como ocurre en la polimerización del etileno, o un ácido. Note que la polimerización es una adición 1,4 de la cadena en crecimiento a un monómero dieno conjugado.



Como se hizo notar en "Hule natural", al final del capítulo 7, el hule es un polímero de isopreno de origen natural. Los dobles enlaces del hule tienen una estereoquímica *Z*, pero la *gutapercha*, el isómero *E* del hule, también es de origen natural. Más dura y quebradiza que el hule, la gutapercha tiene una variedad menor de aplicaciones, que incluyen su uso ocasional como recubrimiento de las pelotas de golf.



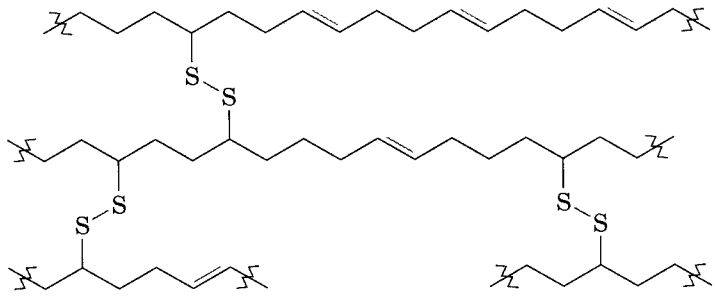
Se producen comercialmente varios hules sintéticos por polimerización de dienos. Se pueden elaborar poliisoprenos *cis* y *trans*. El hule sintético así producido es similar al material natural. El cloropreno (2-cloro-1,3-butadieno) se polimeriza para producir neopreno, un excelente —aunque costoso— hule sintético con buena resistencia a la intemperie. Entre otros usos el neopreno se utiliza en la producción de mangueras y guantes industriales.



Ambos hules, el natural y el sintético, son suaves y pegajosos, a menos que se endurezcan por **vulcanización**. Descubierta en 1839 por Charles Goodyear, la vulcanización comprende el calentamiento del polímero crudo con un bajo porcentaje de azufre en peso. El azufre forma puentes, o enlaces entrecruzados, entre las cadenas de polímeros, manteniendo juntas las cadenas en moléculas inmensas que no pueden deslizarse unas sobre otras (Fig. 14.6). El resultado es un hule mucho más duro y mayor resistencia al desgaste por abrasión.

FIGURA 14.6 ▼

Cadenas entrecruzadas con azufre resultantes de la vulcanización del poli-1,3-butadieno.

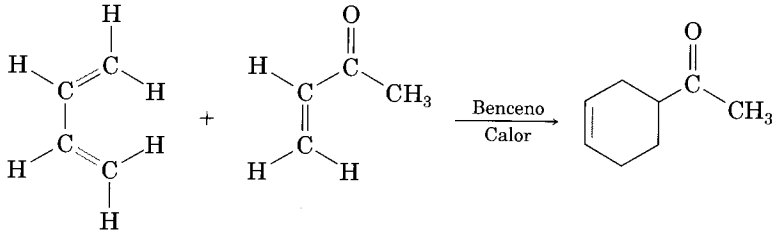


Problema 14.7 Trace un segmento del polímero que se puede preparar a partir del 2-fenil-1,3-butadieno.

Problema 14.8 Muestre el mecanismo de la polimerización, catalizada con un ácido, del 1,3-butadieno.

14.8 Reacción de cicloadición de Diels-Alder

Otra diferencia importante entre los dienos conjugados y no conjugados es que los primeros presentan una reacción de adición con los alquenos, la cual da productos de sustitución del ciclohexeno. Por ejemplo, el 1,3-butadieno y la 3-buteno-2-ona producen 3-ciclohexenil metil cetona.



1,3-Butadieno **3-Buteno-2-ona** **3-Ciclohexenil metil cetona (96%)**

Otto Paul Hermann Diels

Nació en 1876 en Hamburgo, Alemania, y recibió su doctorado en la Universidad de Berlín, cuando trabajaba con Emil Fischer. Fue profesor de química en la Universidad de Berlín (1906-1916) y en Kiel (1916-1948). Su descubrimiento más importante fue la reacción de Diels-Alder, la cual desarrolló con uno de sus estudiantes de investigación y por la cual recibió el Premio Nobel de Química en 1950. Muere en 1954.

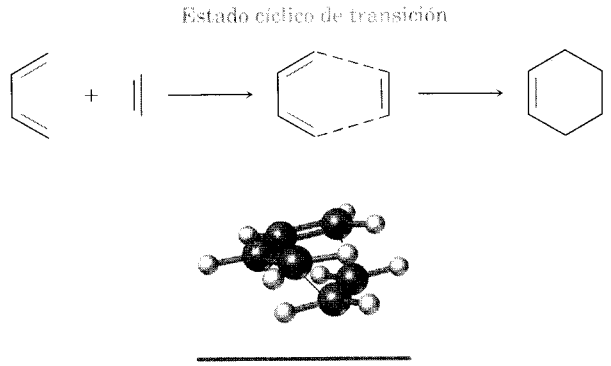
Este proceso, denominado **reacción de cicloadición de Diels-Alder**, en honor a sus descubridores, es de suma utilidad en la síntesis orgánica porque forma dos enlaces carbono–carbono en una etapa y es uno de los pocos métodos disponibles para formar moléculas cíclicas. (Como se puede esperar, en una reacción de *cicloadición* dos reactivos se *suman* y dan un producto *cíclico*.) En 1950 se otorgó el Premio Nobel de Química a Diels y Alder en reconocimiento de la importancia de su descubrimiento.

El mecanismo de la cicloadición de Diels-Alder es diferente al de otras reacciones que ya hemos estudiado, ya que no es polar ni por radicales, sino un proceso *pericíclico*. Las reacciones pericíclicas —que explicaremos con más detalle en el capítulo 30— tienen lugar en un paso mediante la redistribución cíclica de los electrones de enlace. Los dos reactivos se unen por medio de un estado de transición cíclico en que se establecen dos nuevos enlaces carbono–carbono al mismo tiempo.

Podemos representar una adición de Diels-Alder como si ocurriera por un traslape de cabeza (σ) de los dos orbitales p de los dos alquenos con los dos orbitales p de los carbonos 1 y 4 del dieno (Fig. 14.7). Ésta es, desde luego, una orientación *cíclica* de los reactivos.

FIGURA 14.7

Mecanismo de la reacción de cicloadición de Diels-Alder. La reacción se efectúa en una etapa por medio de un estado de transición cíclico, en el cual se forman simultáneamente los dos nuevos enlaces carbono–carbono.



Kurt Alder

Nació en 1902 en Königshütte, Prusia, y se mudó a Alemania después de la Primera Guerra Mundial. Recibió su doctorado en 1926 en Kiel, mientras trabajaba con Otto Diels. Primero laboró en la I. G. Farben en la fabricación de plásticos, pero se convirtió en profesor de la Universidad de Colonia (1940-1958). Compartió el Premio Nobel de Química de 1950 con su mentor, Otto Diels. Alder falleció en 1958.

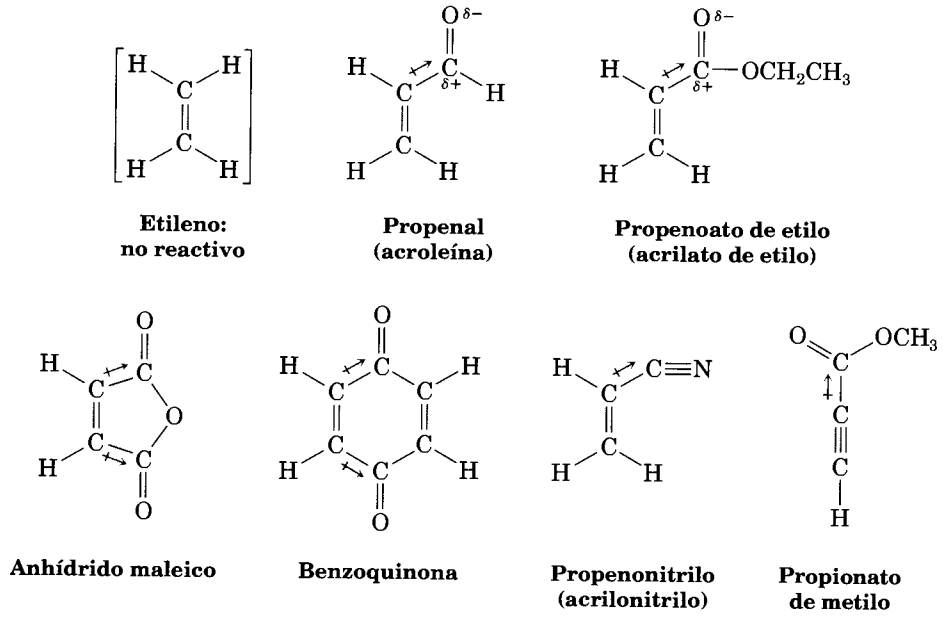
En el estado de transición de Diels-Alder, los dos carbonos del alqueno y los carbonos 1 y 4 del dieno experimentan una rehibridación de sp^2 a sp^3 y originan dos enlaces sencillos. Los carbonos 2 y 3 del dieno permanecen con hibridación sp^2 y establecen otro enlace doble en el ciclohexeno producido. En el capítulo 30 estudiaremos este mecanismo con más amplitud; por ahora nos concentraremos en aprender más acerca de la química de la reacción de Diels-Alder.

14.9 Características de la reacción de Diels-Alder

El dienófilo

La reacción de cicloadición de Diels-Alder se efectúa con mayor rapidez y mejor rendimiento si el componente alqueno, o **dienófilo** ("que ama al dieno"), tiene un grupo sustituyente electrófilo. Así, el etileno reacciona despacio, pero el propenal, el propenoato de etilo, el anhídrido maleico, la benzoquinona, el propenonitrilo y

Algunos dienófilos de Diels-Alder



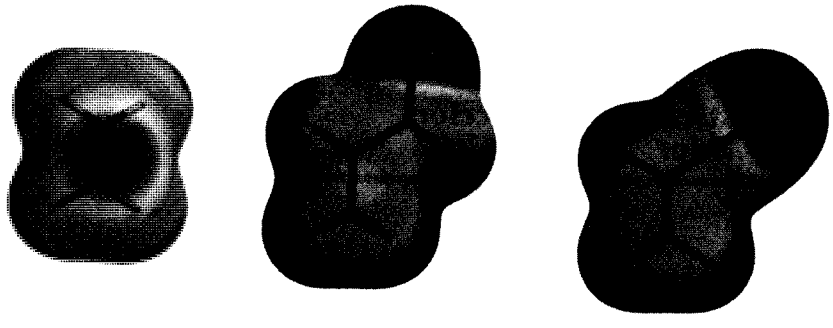
otros son muy reactivos. Observe que también los alquinos, como el propionato de metilo, pueden actuar como dienófilo de Diels-Alder.

En todos los casos anteriores, el doble o triple enlace del dienófilo está enseguida del carbono polarizado positivamente de un sustituyente carente de electrones. Los mapas de potencial electrónico del propenal y del propenonitrilo, por ejemplo, muestran que los carbonos del doble enlace son menos negativos en estas sustancias que en el etileno (Fig. 14.8).

Una de las características de mayor utilidad de la reacción de Diels-Alder es que es **estereoespecífica**: la estereoquímica del dienófilo del que se parte se mantiene durante la reacción y resulta un solo producto estereoisómero. Si efectuamos la cicloadición con un dienófilo cis —por ejemplo, el *cis*-2-butenoato de

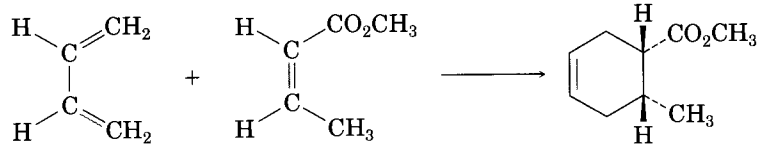
FIGURA 14.8 ▼

Mapas de potencial electrostático del etileno, propenal y propenonitrilo que muestran que los grupos que atraen electrones hacen que los carbonos del doble enlace sean menos negativos.

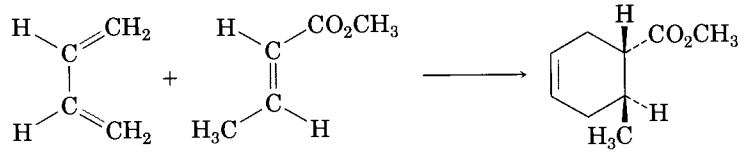


Etileno Propenal Propenonitrilo

metilo— sólo se forma el producto del ciclohexeno sustituido cis. A la inversa, la reacción de Diels-Alder con *trans*-2-butenoato de metilo nada más produce el compuesto sustituido trans del ciclohexeno.

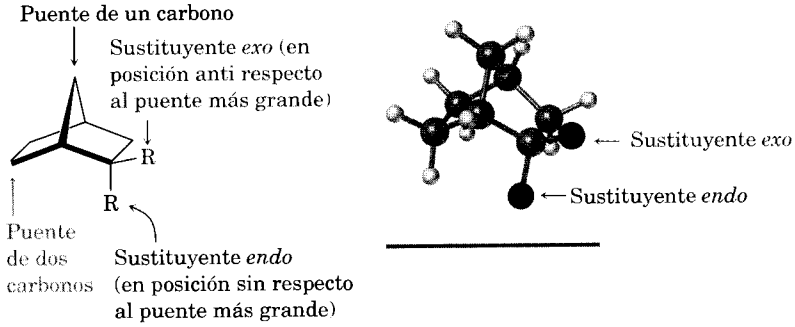


1,3-Butadieno **(*Z*)-2-Butenoato de metilo** **Producto cis**

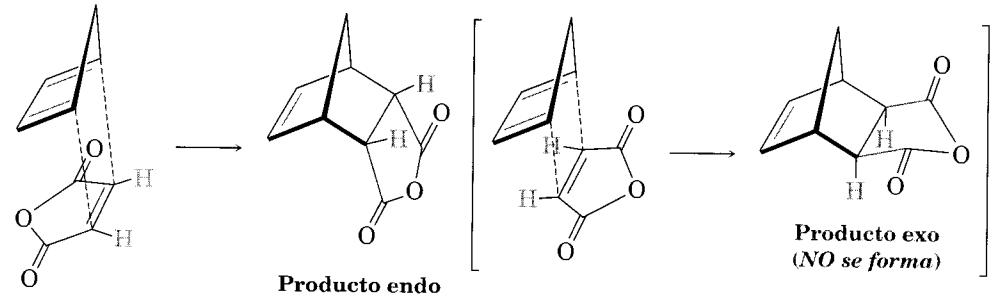


1,3-Butadieno **(*E*)-2-Butenoato de metilo** **Producto trans**

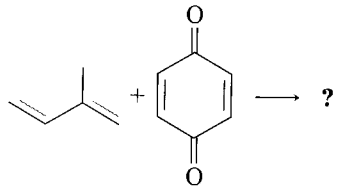
Otra característica estereoquímica de la reacción de Diels-Alder es que los participantes dieno y dienófilo se alinean de modo que se forma el producto *endo* en vez del producto alterno *exo*. Los vocablos *endo* y *exo* se emplean para indicar la estereoquímica relativa, cuando se refiere a estructuras bicíclicas como los norbornanos sustituidos (Sec. 4.15). Se dice que un sustituyente en un puente es *exo* si está en posición anti (trans) en relación con el mayor de los otros dos puentes, o *endo* si está en posición sin (cis) respecto al mayor de los otros dos puentes.



Los productos endo resultan de las reacciones de Diels-Alder debido a que la magnitud del traslape de orbitales entre el dieno y el dienófilo es superior cuando los reactivos quedan arriba uno del otro, de modo que el sustituyente electrofílico en el dienófilo queda abajo del dieno. En la reacción del 1,3-ciclopentadieno con el anhídrido maleico, por ejemplo, se obtiene el resultado siguiente:

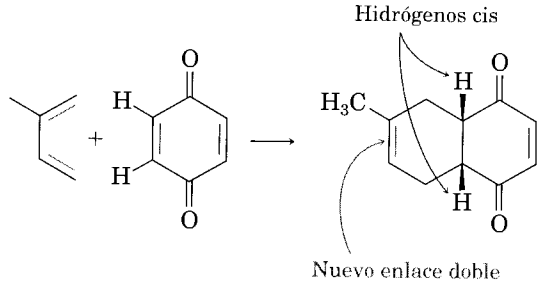


Problema de práctica 14.2 Prediga el producto de la reacción de Diels-Alder siguiente:

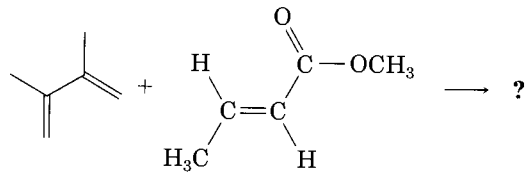


Estrategia Dibuje el dieno de modo que los extremos de los dos dobles enlaces estén cerca del doble enlace del dienófilo. Luego trace dos enlaces simples entre los participantes y convierta los tres dobles enlaces en un enlace nuevo. Note que, debido a que el doble enlace del dienófilo es cis al principiar, los dos hidrógenos unidos deben quedar cis en el producto.

Solución

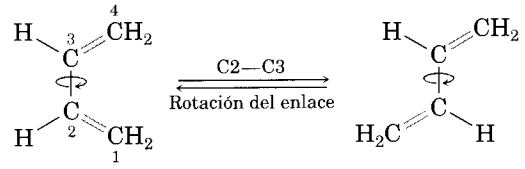


Problema 14.9 Prediga el producto de la reacción de Diels-Alder siguiente:

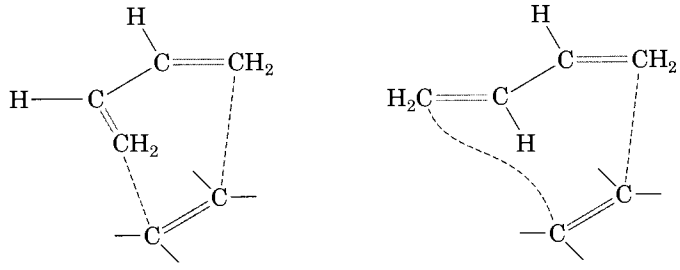


El dieno

Un dieno debe adoptar la *conformación s-cis* ("semejante a cis" respecto al enlace sencillo) para presentar la reacción de Diels-Alder. Nada más en la conformación *s*-cis los carbonos 1 y 4 del dieno están lo bastante cerca para reaccionar por medio de un estado de transición cíclico. En la conformación alterna *s*-trans, los extremos del dieno participante están demasiado alejados para traslaparse con los orbitales *p* del dienófilo.



Conformación *s*-cis **Conformación *s*-trans**

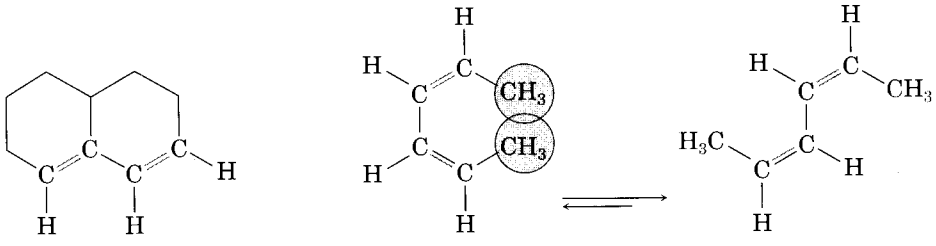


Reacción exitosa **No hay reacción (los extremos están demasiado separados)**

En la figura 14.9 se muestran dos ejemplos de dienos que no pueden adoptar una conformación *s*-cis y, por consiguiente, no pueden tener reacciones de Diels-Alder. En el dieno bicíclico, los dos dobles enlaces están rígidamente fijos en una disposición *s*-trans por las restricciones geométricas de los anillos. En el (2*Z*,4*Z*)-hexadieno, la tensión estérica entre los dos grupos metilo evita que la molécula adopte una geometría *s*-cis.

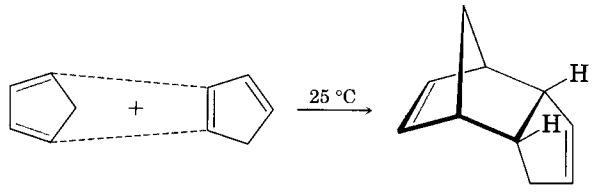
FIGURA 14.9 ▼

Dos dienos que no pueden tomar la conformación *s*-cis ni presentar reacciones de Diels-Alder.



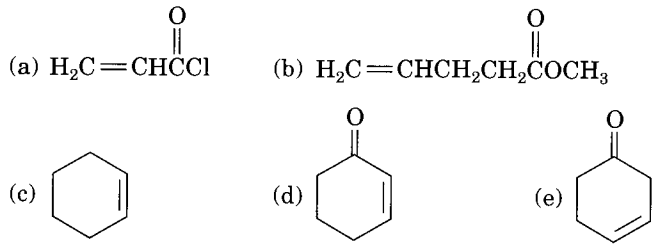
Dieno bicíclico (dieno rígido *s*-trans) **Fuerte tensión estérica en la forma *s*-cis** **(2*Z*, 4*Z*)-hexadieno (*s*-trans, más estable)**

En contraste con los dienos no reactivos que no pueden lograr la conformación *s*-cis, otros dienos *sólo* están fijos en la geometría correcta *s*-cis, por lo que son sumamente reactivos en la reacción de cicloadición de Diels-Alder. Por ejemplo, el ciclopentadieno es tan reactivo que reacciona con él mismo. A temperatura ambiente, el ciclopentadieno se *dimeriza*: una molécula actúa como dieno y otra reacciona como dienófilo en una autorreacción de Diels-Alder.

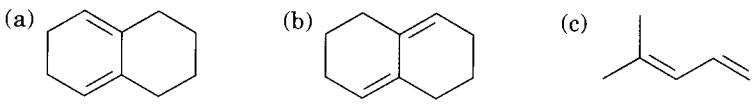


1,3-Ciclopentadieno (*s*-cis) **Biciclopentadieno**

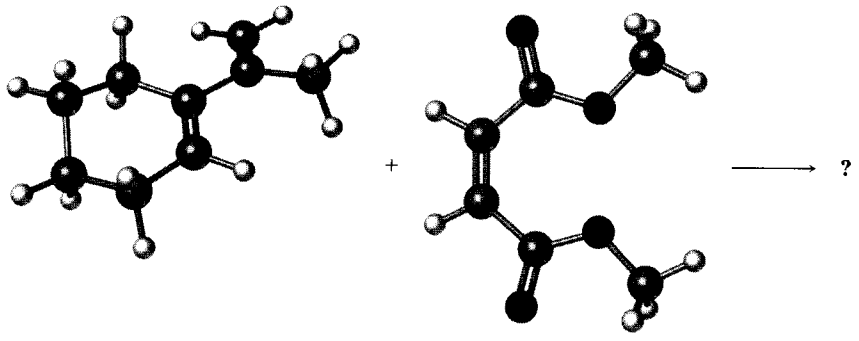
Problema 14.10 ¿Cuál de estos alquenos espera que sea un buen dienófilo Diels-Alder?



Problema 14.11 ¿Cuál(es) de los dienos que siguen tiene una conformación *s*-cis, y cuál(es) una conformación *s*-trans? De los dienos *s*-trans, ¿cuáles pueden rotar con facilidad a *s*-cis?



Problema 14.12 Prediga el producto de esta reacción de Diels-Alder:



14.10 Determinación de la estructura en sistemas conjugados: espectroscopia en el ultravioleta

La espectroscopia de masa, la espectroscopia en el infrarrojo (IR) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son técnicas para la determinación de estructuras, aplicables a todas las moléculas orgánicas. Además de estos tres métodos generalmente útiles, hay un cuarto: la **espectroscopia en el ultravioleta (UV),** que sólo es aplicable a los sistemas conjugados.

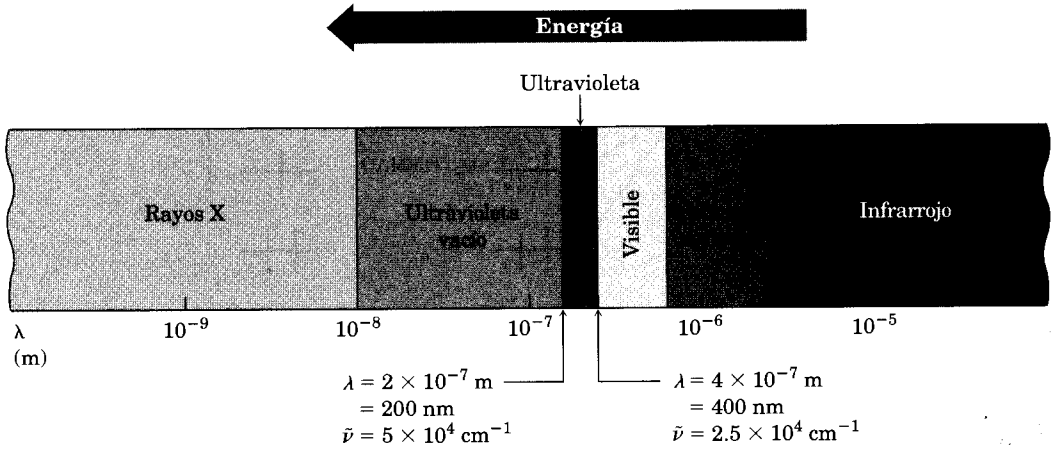
Espectrometría de masas	Tamaño molecular y fórmula
Espectroscopia infrarroja	Grupos funcionales existentes
Espectroscopia de RMN	Estructura carbono–hidrógeno
Espectroscopia en el ultravioleta	Naturaleza del sistema de electrones π conjugados.

La espectroscopia en el ultravioleta se utiliza con menos frecuencia que los otros tipos de técnicas espectroscópicas debido a la información especializada que da. Por ello sólo la estudiaremos brevemente.

La región ultravioleta del espectro electromagnético se extiende del extremo de longitud de onda baja en la región visible (4×10^{-7} m) a 10^{-8} m, pero el intervalo angosto de 2×10^{-7} m a 4×10^{-7} m es la porción de mayor interés para los químicos. Las absorciones en esta región suelen medirse en nanómetros (nm), donde 1 nm = 10^{-9} m. Así, el intervalo ultravioleta de interés va de 200 a 400 nm (Fig. 14.10).

FIGURA 14.10 ▼

Región ultravioleta (UV) del espectro electromagnético.



En la sección 12.5 vimos que cuando se irradia una molécula orgánica con energía electromagnética, la radiación pasa a través de la muestra o es absorbida, dependiendo de su energía. Con la irradiación IR, la energía absorbida corresponde a la cantidad necesaria para incrementar la flexión molecular y las vibra-

ciones de estiramiento. Con la radiación UV, la energía absorbida corresponde a la cantidad necesaria para promover un electrón de un orbital a otro. Veremos qué significa esto fijándonos en el 1,3-butadieno.

Problema 14.13 Calcule el intervalo de energía de la radiación electromagnética en la región UV del espectro de 200 a 400 nm. Recuerde la ecuación

$$E = \frac{N_A hc}{\lambda} = \frac{1.20 \times 10^{-4}\ \text{kJ/mol}}{\lambda(\text{m})}$$

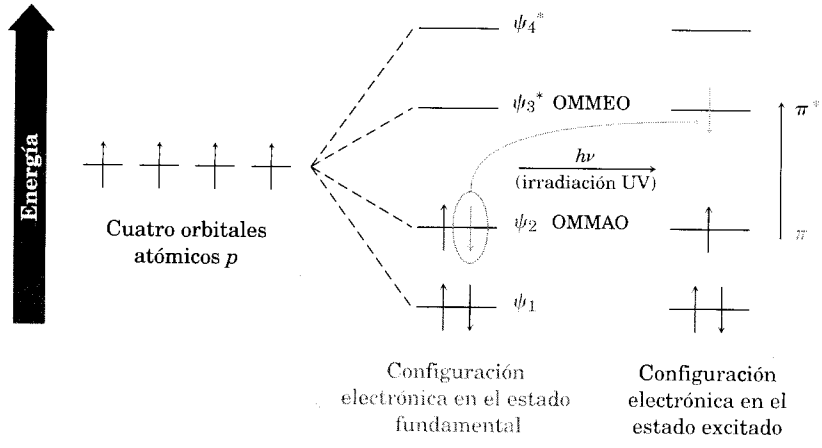
Problema 14.14 ¿Cómo se compara la energía que calculó en el problema 14.13 para la radiación UV con los valores ya calculados para la espectroscopia en el IR y de RMN?

14.11 Espectro en el ultravioleta del 1,3-butadieno

El 1,3-butadieno tiene cuatro orbitales moleculares π (Sec. 14.3). Los dos OM de enlace de menor energía están ocupados en el estado fundamental, y los dos OM de antienlace de mayor energía están desocupados (Fig. 14.11).

FIGURA 14.11

La excitación ultravioleta del 1,3-butadieno promueve un electrón del orbital molecular de mayor ocupación ψ_2 (OMMAO u HOMO, por sus siglas en inglés) al orbital molecular de menor ocupación ψ_3 (OMMEO o LUMO, por sus siglas en inglés).



Por irradiación con luz ultravioleta ($h\nu$), el 1,3-butadieno absorbe energía y un electrón π pasa del **orbital molecular de mayor ocupación** al **orbital molecular de menor ocupación**. Dado que el electrón es promovido de un orbital molecular de enlace π a un orbital molecular de antienlace π^*, denominamos a esto excitación $\pi \longrightarrow \pi^*$. La diferencia en energía entre el OMMAO y el OMMEO

en el 1,3-butadieno es tal, que se requiere luz UV de 217 nm de longitud de onda para lograr la transición electrónica de $\pi \longrightarrow \pi^*$.

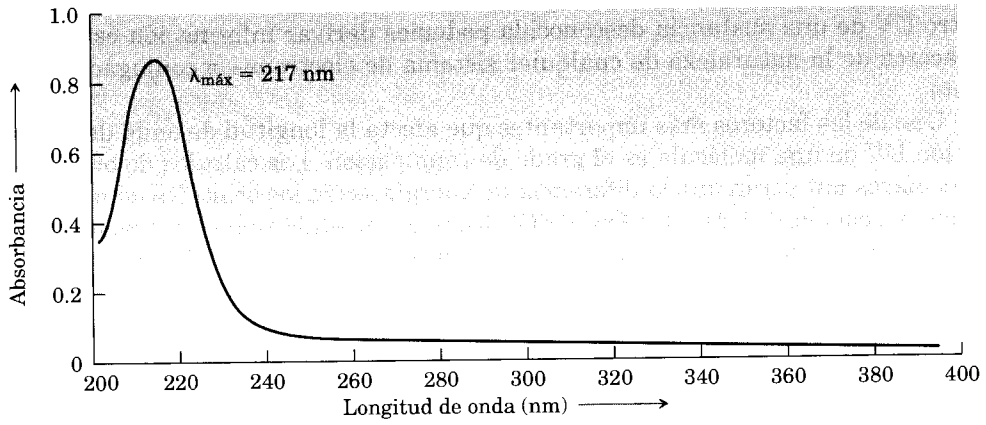
En la práctica, se registra un espectro ultravioleta cuando se irradia la muestra con luz UV de longitud de onda de variación continua. Cuando la longitud de onda corresponde al nivel de energía requerido para excitar un electrón a un nivel más elevado, la energía es absorbida. Esta absorción se detecta y expresa en una gráfica trazada con la longitud de onda en comparación con la *absorbancia* (A), definida como

$$A = \log \frac{I_0}{I}$$

donde I_0 es la intensidad de la luz incidente e I es la intensidad de la luz transmitida a través de la muestra. Observe que los espectros UV difieren de los espectros IR en la forma en que se presentan. Los espectros IR suelen ilustrarse de modo que la línea base, que corresponde a una absorción cero corra a través de la parte alta de la gráfica y un valle indica la absorción. Los espectros UV se expresan con la línea base en el fondo de la gráfica, de suerte que un pico indica la absorción (Fig. 14.12).

FIGURA 14.12 ▼

Espectro ultravioleta del 1,3-butadieno, $\lambda_{máx}$ = 217 nm.



La cantidad exacta de luz UV absorbida se expresa como la **absortividad molar** de la muestra (ε), definida por la ecuación

$$\text{Absortividad molar } \varepsilon = \frac{A}{C \times l}$$

donde A = Absorbancia
C = Concentración en mol/l
I = Longitud de la trayectoria de la muestra en cm

La absortividad molar es una constante física, característica de la sustancia particular en observación y así específica del sistema de electrones π de la molécula.

Los valores típicos para los dienos conjugados están en el intervalo ε = 10 000 a 25 000.

A diferencia de los espectros IR y de RMN, los cuales muestran muchas absorciones para una molécula dada, los espectros UV usualmente son muy sencillos —con frecuencia sólo un pico—. Sin embargo, por lo general el pico es ancho y podemos identificar su posición anotando la longitud de onda en la parte más alta del pico ($\lambda_{máx}$, se lee "lambda max").

Problema 14.15 En bioquímica es de suma importancia conocer las absortividades molares. En este caso, la espectroscopia UV se convierte en un método extremadamente sensible de análisis. Por ejemplo, imagine que desea determinar la concentración de vitamina A en una muestra. Si la vitamina A pura tiene $\lambda_{máx}$ = 325 (ε = 50 100), ¿cuál es la concentración de vitamina A en una muestra cuya absorbancia a 325 nm es A = 0.735 en una celda con una longitud de trayectoria de 1.00 cm?

14.12 Interpretación en el espectro ultravioleta: efecto de la conjugación

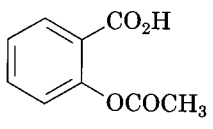
La longitud de onda exacta necesaria para efectuar la transición $\pi \longrightarrow \pi^*$ en una molécula conjugada depende de la diferencia de energía entre OMMAO y OMMEO, la cual depende de la naturaleza del sistema conjugado. Así, al medir el espectro UV de una sustancia desconocida podemos derivar información estructural acerca de la naturaleza de cualquier sistema de electrones π conjugados que exista.

Uno de los factores más importantes que afecta la longitud de onda de la absorción UV de una molécula es el grado de conjugación. Los cálculos de orbitales moleculares muestran que la diferencia de energía entre los orbitales de mayor y menor ocupación (OMMAO y OMMEO) decrece a medida que se incrementa el grado de conjugación. Así, el 1,3-butadieno absorbe a $\lambda_{máx}$ = 217 nm; el 1,3,5-hexatrieno, a $\lambda_{máx}$ = 258 nm, y el 1,3,5,7-octatetraeno, a $\lambda_{máx}$ = 290 nm. (*Recuerde*: una longitud de onda más grande significa menos energía.)

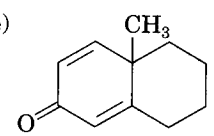
Otras clases de sistemas conjugados —por ejemplo, las dienonas conjugadas y los anillos aromáticos— también tienen absorciones UV características que son útiles en la determinación de la estructura. En la tabla 14.3 se presenta la absorción máxima de UV de algunas moléculas conjugadas representativas.

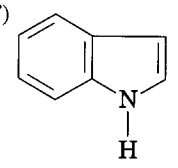
Problema 14.16 ¿Cuál de los compuestos siguientes esperaría que mostrara absorciones al ultravioleta en el intervalo de 200-400 nm?

(a) 1,4-Ciclohexadieno (b) 1,3-Ciclohexadieno (c) $H_2C{=}CH{-}C{\equiv}N$

(d) 

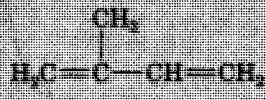
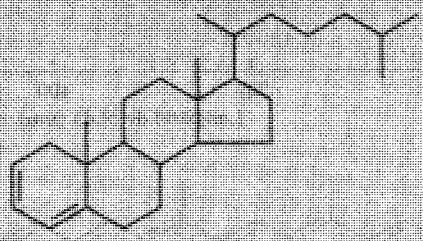
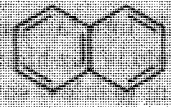
Aspirina

(e) 

(f) 

Indol

TABLA 14.3 Absorción ultravioleta de algunas moléculas conjugadas

Nombre	Estructura	$\lambda_{máx}$ (nm)
2-Metil-1,3-butadieno		220
1,3-Ciclohexadieno		256
1,3,5-Hexatrieno	$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$	258
1,3,5,7-Octatetraeno	$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$	290
2,4-Colestadieno		275
3-Buteno-2-ona		219
Benceno		254
Naftaleno		275

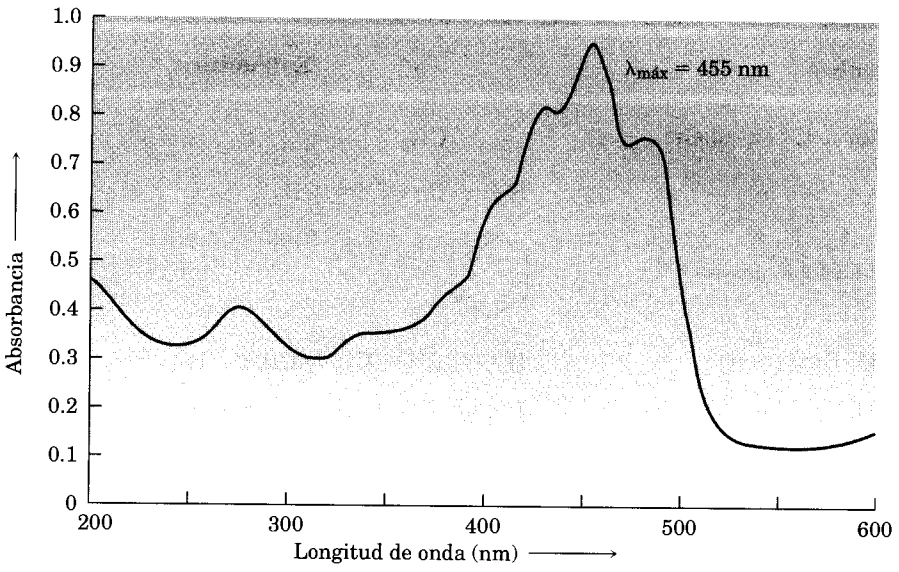
14.13 Compuestos orgánicos coloridos

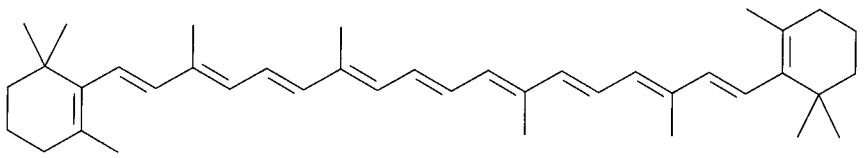
¿Por qué algunos compuestos orgánicos son coloridos y otros no? ¿Por qué el β-caroteno (el pigmento de la zanahoria) es de color naranja, en tanto que el benceno es incoloro? En las respuestas se incluye tanto la estructura de las moléculas coloridas como la manera en que perciben la luz.

La región visible del espectro electromagnético es adyacente a la región ultravioleta y se extiende aproximadamente de 400 a 800 nm. Los compuestos coloridos tienen sistemas de conjugación tan extendidos que sus absorciones "UV" se extienden dentro de la región visible. Por ejemplo, el β-caroteno tiene 11 dobles enlaces en conjugación y su absorción ocurre a $\lambda_{máx}$ = 455 nm (Fig. 14.13).

FIGURA 14.13 ▼

Espectro en el ultravioleta del β-caroteno, una molécula conjugada con 11 dobles enlaces. La absorción ocurre en la región visible.





β-Caroteno

La luz "blanca" del sol o de una lámpara consta de todas las longitudes de onda en la región visible. Cuando la luz blanca choca con el β-caroteno, las longitudes de onda de 400 a 500 nm (azules) son absorbidas, en tanto que las otras longitudes de onda son transmitidas y pueden llegar a nuestros ojos. Por consiguiente, vemos la luz blanca sin el azul y percibimos el color amarillo-naranja del β-caroteno.

Lo que es cierto para el β-caroteno también lo es para el resto de los compuestos orgánicos coloridos: todos tienen un sistema extendido de conjugación de electrones π que da origen a una absorción en la región visible del espectro electromagnético.

QUÍMICA EN ACCIÓN

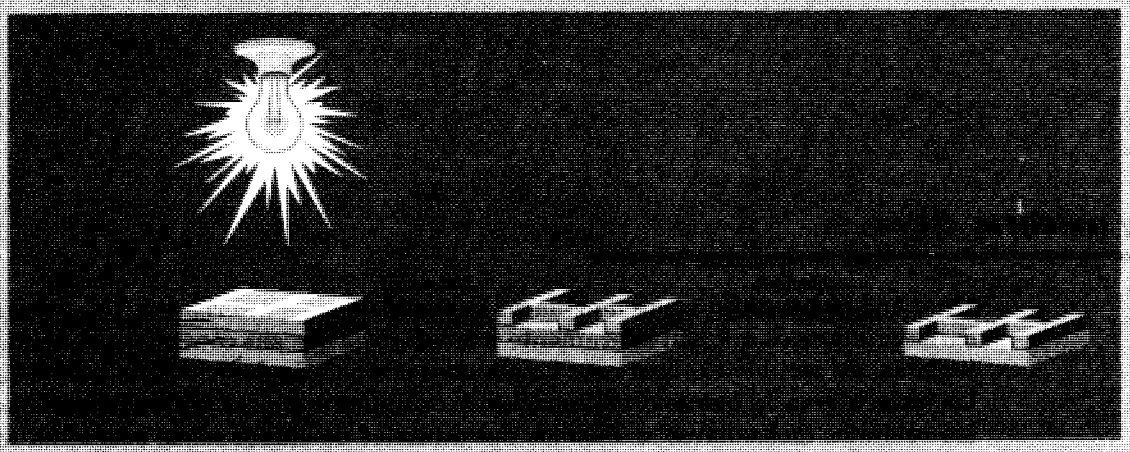
Recubrimientos para circuitos integrados

Hace veinticinco años, quienes tenían interés en poseer una computadora debían pagar unos 150 000 dólares por una memoria de 16 megabytes de acceso aleatorio que podría ocupar el espacio de un pequeño escritorio. Ahora, cualquiera puede adquirir una computadora con memoria de 16 MB por menos de 50 dólares y guardar los chips en el bolsillo de su camisa. La diferencia se debe a las mejoras en la *fotolitografía*, el proceso con que se fabrican los chips de circuito integrado.

La fotolitografía se inicia recubriendo con una capa de SiO_2 una pastilla de silicio que luego se recubre con una delgada película (0.5-1.0 μm) de un polímero orgánico sensible a la luz que se llama *resist*. Luego se aplica una *cubierta* para cubrir las partes del chip que se convertirán en un circuito y la pastilla se somete a irradiación con luz UV. Las secciones descubiertas del polímero sufren un cambio químico que las vuelve más solubles que las secciones cubiertas, no irradiadas. Al lavar con un disolvente el chip irradiado, se elimina el polímero solubilizado de las áreas irradiadas y expone el SiO_2 que estaba debajo. Luego, este SiO_2 se suprime con métodos químicos mediante una reacción con ácido fluorhídrico. Esto deja un patrón de SiO_2 recubierto por el polímero. Lavados posteriores eliminan el polímero restante y dejan una imagen positiva de la cubierta en la forma de bordes de SiO_2 expuestos (Fig. 14.14). Luego de algunos ciclos más de recubrimiento, protección y eliminación se tienen los chips terminados.

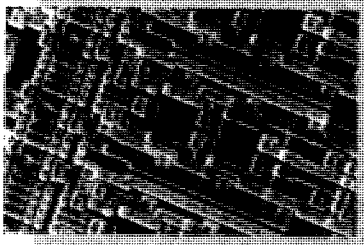
FIGURA 14.14 ▼

Esquema del proceso de fotolitografía para producir chips de circuito integrados.

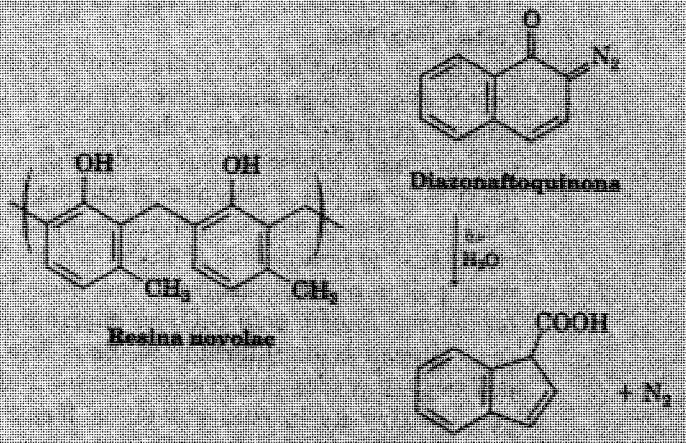


(continúa) ▶

El recubrimiento de polímero que se usa en la actualidad para fabricar chips se basa en el *sistema de dos componentes diazoquinona-novolac*. La resina novolac es un polímero suave, de peso molecular un tanto bajo, elaborado a partir de metilfenol y formaldehído; la diazoquinona es una molécula bicíclica (dos anillos) con un grupo diazo (=N=N) adyacente al carbonilo cetónico (C=O). La mezcla diazoquinona-novolac es relativamente insoluble cuando es reciente, pero por exposición a la luz ultravioleta y vapor de agua, el componente diazoquinona reacciona y produce N_2 y un ácido carboxílico, el cual se elimina lavando con una base diluida. La tecnología novolac-diazoquinona tiene capacidad para producir detalles de 0.5 μm (5×10^{-7} m). Pero aún se esperan mejoras en la miniaturización, las cuales provendrán de los materiales aislantes que están en desarrollo.



La fabricación de circuitos ultradelgados en este chip de computadora depende de las reacciones químicas orgánicas de polímeros especiales.



Resumen y palabras clave

Un dieno **conjugado** contiene enlaces dobles y simples alternados. Una de sus características es que son ligeramente más estables que sus contrapartes no conjugadas. Es factible explicar esta estabilidad inesperada describiendo los orbitales moleculares en que se combinan cuatro orbitales atómicos *p* para formar cuatro orbitales moleculares π. Sólo los dos orbitales de enlace están ocupados; los dos orbitales de antienlace están vacantes. Una interacción de enlace π introduce cierto carácter parcial de doble enlace entre los carbonos 2 y 3, lo cual refuerza el enlace C2–C3 y estabiliza la molécula.

PALABRAS CLAVE

absortividad molar (ε), 545
adición 1,2, 529
adición 1,4, 529
cicloadición de Diels-Alder, 536
conjugado, 522
control cinético, 533
control termodinámico, 533
dienófilo, 537
espectroscopia ultravioleta (UV), 543
estereoespecífico, 538
HOMO, 544
OMMEO, 544
vulcanización, 535

Los dienos conjugados experimentan dos reacciones no observadas para los dienos no conjugados. La primera es una **adición 1,4** de electrófilos. Cuando un dieno conjugado se trata con un electrófilo —por ejemplo HCl—, se originan **aductos 1,2** y **1,4**. Ambos productos se forman a partir del mismo carbocatión alílico intermediario estabilizado por resonancia y se producen en cantidades variables que dependen de las condiciones de reacción. Por lo general el aducto 1,2 se forma más rápido y se dice que es el producto del **control cinético**. El aducto 1,4 suele ser más estable y se dice que es el producto del **control termodinámico.**

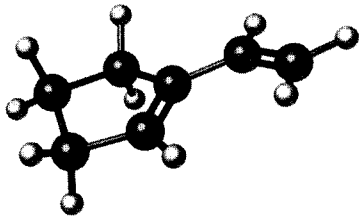
La segunda reacción, exclusiva de los dienos conjugados, es la **cicloadición de Diels-Alder**. Los dienos conjugados reaccionan con alquenos pobres en electrones (**dienófilos**) en una etapa a través de un estado de transición cíclico y forman un producto ciclohexeno. La reacción sólo puede llevarse a cabo si el dieno es capaz de adoptar una *conformación s-cis.*

La **espectroscopia en el ultravioleta (UV)** es un método para determinar las estructuras, aplicable específicamente a los sistemas conjugados. Cuando se irradia una molécula conjugada con luz ultravioleta, hay absorción de energía y un electrón π pasa del **orbital molecular de mayor ocupación (OMMAO)** al **orbital molecular de menor ocupación (OMMEO)**. Para el 1,3-butadieno se requiere radiación de $\lambda_{máx}$ = 217 nm. Como una regla general, mientras mayor sea el grado de conjugación, menor será la energía necesaria (esto es, mayor la longitud de onda de la radiación que se requiere).

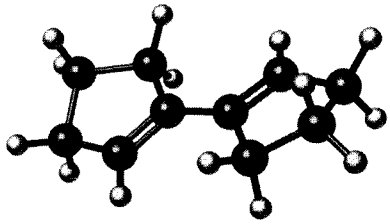
Visualización de la química

(*Los problemas 14.1 a 14.16 están incluidos en el desarrollo del capítulo.*)

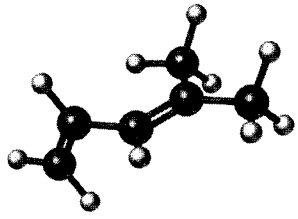
14.17 Escriba las estructuras de todos los aductos posibles del dieno siguiente con un equivalente de HCl.



14.18 Anote el producto de la reacción de Diels-Alder del dieno siguiente con la 3-buteno-2-ona, $H_2C{=}CHCOCH_3$. Asegúrese de conocer toda la estereoquímica del producto de reacción.



14.19 La ilustración siguiente del 4-metil-1,3-pentadieno representa una conformación de alta energía más que una conformación de baja energía. Explique el motivo.



Problemas adicionales

14.20 Dé los nombres IUPAC de los alquenos siguientes:

(a) $CH_3CH{=}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}CH{=}CHCH_3$

(b) $H_2C{=}CHCH{=}CHCH{=}CHCH_3$

(c) $CH_3CH{=}C{=}CHCH{=}CHCH_3$

(d) $CH_3CH{=}\overset{\displaystyle CH_2CH_2CH_3}{\overset{|}{C}}CH{=}CH_2$

14.21 ¿Qué productos espera obtener de la reacción del 1,3-ciclohexadieno con cada uno de éstos?:

(a) Un mol de Br_2 en CH_2Cl_2
(b) O_3 seguido de Zn
(c) Un mol de HCl en éter
(d) Un mol de DCl en éter
(e) 3-buteno-2-ona ($H_2C{=}CHCOCH_3$)
(f) Exceso de OsO_4, seguido de $NaHSO_3$

14.22 Dibuje y dé el nombre de los seis posibles isómeros dieno de fórmula C_5H_8. ¿Cuáles de los seis son dienos conjugados?

14.23 El tratamiento del 3,4-dibromohexano con una base fuerte lleva a la pérdida de dos equivalentes de HBr y la formación de un producto con la fórmula C_6H_{10}. Son posibles tres productos, dé el nombre de cada uno y diga cómo usaría la espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C como apoyo para identificarlos. ¿Cómo utilizaría la espectroscopia UV?

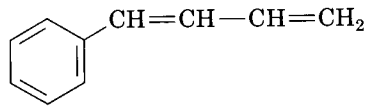
14.24 La adición electrofílica de Br_2 al isopreno produce esta mezcla de sustancias:

$$H_2C{=}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}CH{=}CH_2 \xrightarrow{Br_2} \underset{\textbf{(3\%)}}{H_2C{=}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}CHBrCH_2Br} + \underset{\textbf{(21\%)}}{BrCH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}BrCH{=}CH_2} + \underset{\textbf{(76\%)}}{BrCH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CHCH_2Br}$$

De los productos de adición 1,2, explique por qué predomina el 3,4-dibromo-3-metil-1-buteno (21%) sobre el 3,4-dibromo-2-metil-1-buteno (3%).

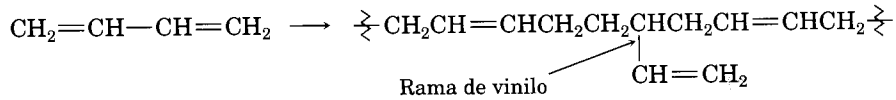
14.25 Proponga una estructura para un dieno conjugado que dé el mismo producto a partir de la adición 1,2 y 1,4 de HBr.

14.26 Dibuje los productos que puedan resultar de la adición de un equivalente de HCl a 1-fenil-1,3-butadieno. ¿Cuál espera que predomine y por qué?



1-Fenil-1,3-butadieno

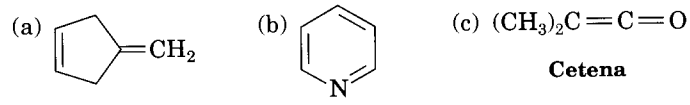
14.27 Los polímeros de dienos contienen ramas vinilo ocasionales a lo largo de la cadena. ¿Cómo considera que surgen estas ramas?



14.28 Las llantas cuyas paredes laterales están hechas de hule natural tienden a romperse y desgastarse más rápido en áreas urbanas con altos niveles de ozono y otros contaminantes industriales. Explique la razón.

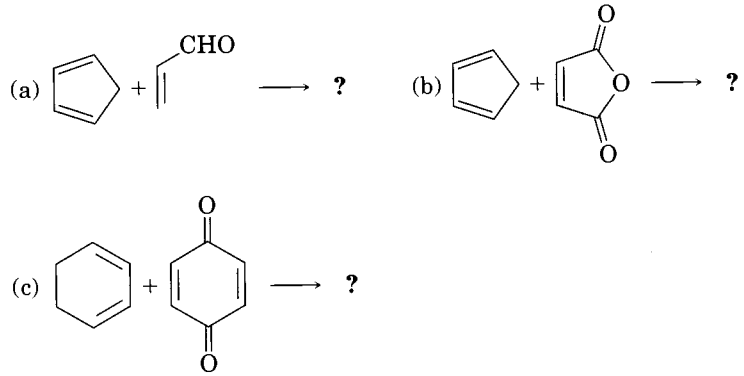
14.29 ¿Esperaría que el aleno, $H_2C{=}C{=}CH_2$ muestre absorción UV en el intervalo 200-400 nm? Explique su respuesta.

14.30 ¿Cuál de estos compuestos espera que tenga una absorción UV $\pi \longrightarrow \pi^*$ en el intervalo de 200-400 nm?



Piridina **Cetena**

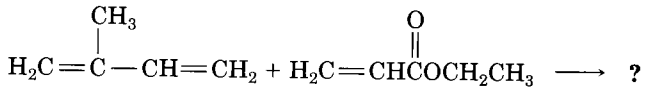
14.31 Prediga los productos de esta reacción de Diels-Alder:



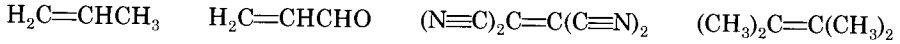
14.32 ¿Cómo explica que el *cis* 1,3-pentadieno es mucho menos reactivo que el *trans*-1,3-pentadieno en la reacción de Diels-Alder?

14.33 ¿Esperaría que un diino conjugado, como el 1,3-butadiino presente la reacción de Diels-Alder con un dienófilo? Explique su respuesta.

14.34 La reacción del isopreno (2-metil-1,3-butadieno) con propenoato de etilo da una mezcla de dos aductos de Diels-Alder. Muestre la estructura de cada uno y explique por qué se forma una mezcla.



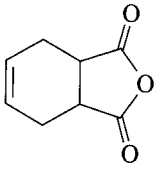
14.35 Clasifique los dienófilos siguientes según la reactividad que se espera de ellos en la reacción de Diels-Alder. Explique su respuesta.



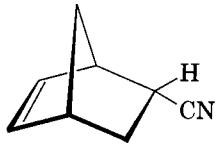
14.36 El ciclopentadieno es muy reactivo en la cicloadición de Diels-Alder, el 1,3-ciclohexadieno es menos reactivo y el 1,3-cicloheptadieno casi es inerte. Explique su respuesta. (Los modelos moleculares ayudan.)

14.37 ¿Cómo utilizaría las reacciones de Diels-Alder para preparar los productos siguientes? Muestre el dieno y los dienófilos de partida en cada caso.

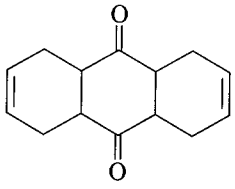
(a)



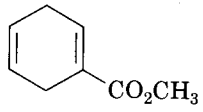
(b)



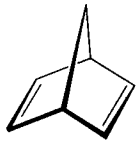
(c)



(d)



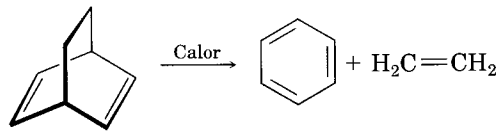
14.38 El aldrin, un insecticida clorado cuyo uso está prohibido en Estados Unidos, se puede fabricar a partir de la reacción de Diels-Alder del hexacloro-1,3-ciclopentadieno con norbornadieno. ¿Cuál es la estructura del aldrin?



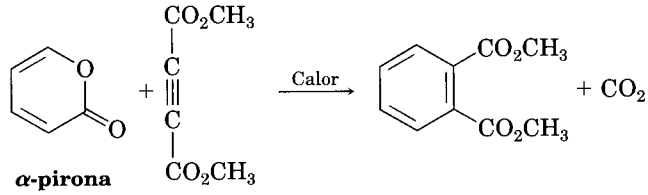
Norbornadieno

14.39 El norbornadieno (problema 14.38) se puede elaborar mediante la reacción del cloroetileno con ciclopentadieno, seguida por el tratamiento del producto con etóxido de sodio. Escriba el esquema general e identifique dos clases de reacciones.

14.40 Hemos visto que la reacción de cicloadición de Diels-Alder es un proceso pericíclico en una etapa, el cual se efectúa a través de un estado de transición cíclico. Proponga un mecanismo para la reacción siguiente:

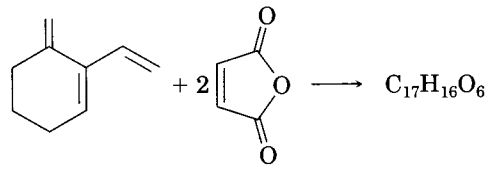


14.41 Sugiera un mecanismo para explicar la reacción siguiente (véase el problema 14.40).



α-pirona

14.42 El trieno que se muestra en seguida reacciona con *dos* equivalentes de anhídrido maleico y produce $C_{17}H_{16}O_6$. Prediga una estructura para el producto.



Anhídrido maleico

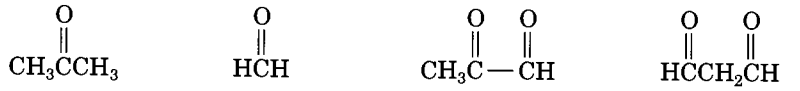
14.43 Se han medido los siguientes máximos de absorción en el ultravioleta:

	$\lambda_{máx}$ (nm)
1,3-Butadieno	217
2,Metil-1,3-butadieno	220
1,3-Pentadieno	223
2,3-Dimetil-1,3-butadieno	226
2,4-Hexadieno	227
2,4-Dimetil-1,3-pentadieno	232
2,5-Dimetil-2,4-hexadieno	240

¿Qué conclusión puede sacar del efecto de la sustitución por alquilos en la absorción UV? Aproximadamente, ¿qué efecto tiene cada grupo alquilo que se suma?

14.44 El 1,3,5- hexatrieno tiene $\lambda_{máx}$ = 258 nm. De acuerdo con su respuesta al problema 14.43, aproximadamente ¿dónde espera que absorba el 2,3-dimetil-1,3,5-hexatrieno? Explique su respuesta.

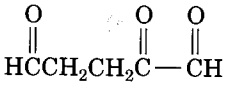
14.45 El β-ocimeno es un hidrocarburo de olor agradable que se encuentra en las hojas de ciertas plantas herbáceas. Tiene una fórmula molecular de $C_{10}H_{16}$ y presenta un máximo de absorción UV a 232 nm. Mediante la hidrogenación con un catalizador de paladio se obtiene 2,6-dimetiloctano. La ozonólisis del β-ocimeno, seguida por tratamiento con zinc y ácido acético, produce cuatro fragmentos: acetona, formaldehído, piruvaldehído y malonaldehído:



Acetona **Formaldehído** **Piruvaldehído** **Malonaldehído**

(a) ¿Cuántos dobles enlaces tiene el β-ocimeno?
(b) ¿El β-ocimeno es conjugado o no conjugado?
(c) Proponga una estructura para el β-ocimeno.
(d) Formule las reacciones que muestren el material de partida y los productos.

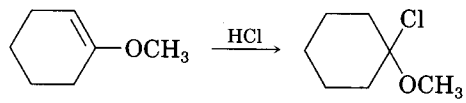
14.46 El mirceno, $C_{10}H_{16}$, se encuentra en el aceite de las hojas de laurel y es isómero del β-ocimeno (véase el problema 14.45). Muestra una absorción ultravioleta a 226 nm y se puede hidrogenar por medios catalíticos para producir 2,6-dimetiloctano. Por ozonólisis, seguida por el tratamiento con zinc/ácido acético, el mirceno produce formaldehído, acetona y 2-oxopentanodial:



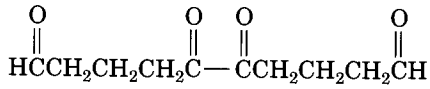
2-Oxopentanodial

Proponga una estructura para el mirceno y plantee las reacciones que muestren el material de partida y los productos.

14.47 La adición de HCl al 1-metoxiciclohexeno da 1-cloro-1-metoxiciclohexano como único producto. ¿Por qué no se forma alguno de los otros regioisómeros?

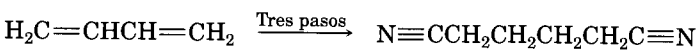


14.48 El hidrocarburo A, $C_{10}H_{14}$, tiene una absorción UV a $\lambda_{máx}$ = 236 nm y por hidrogenación catalítica produce el hidrocarburo B, $C_{11}0H_{18}$. La ozonólisis de A, seguida por tratamiento con zinc/ácido acético produce este diceto dialdehído:



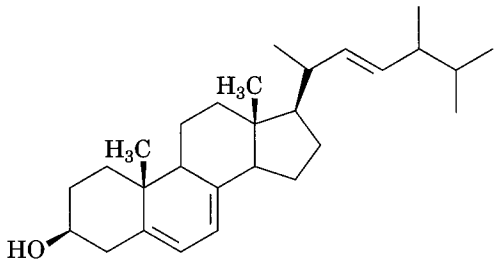
(a) Proponga dos estructuras posibles para A.
(b) El hidrocarburo A reacciona con anhídrido maleico y da un aducto de Diels-Alder. ¿Cuál de las estructuras que usted plantea es correcta para A?
(c) Formule las reacciones que muestren el material de partida y los productos.

14.49 Adiponitrilo, una materia prima que se utiliza en la fabricación del nailon, puede prepararse en tres etapas a partir del 1,3-butadieno. ¿Cómo efectuaría esta síntesis?



Adiponitrilo

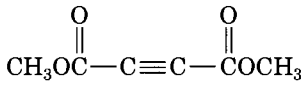
14.50 El ergosterol, un precursor de la vitamina D, tiene una $\lambda_{máx}$ = 282 nm y una absortividad molar ε = 11 900. ¿Cuál es la concentración de ergosterol en una solución cuya absorbancia A = 0.065 y una longitud de trayectoria de la muestra l = 1.00 cm?



Ergosterol ($C_{28}H_{44}O$)

14.51 El ciclopentadieno se polimeriza lentamente a temperatura ambiente y da un polímero sin dobles enlaces. Por calentamiento, éste se rompe y el ciclopentadieno se regenera. Proponga una estructura para el producto.

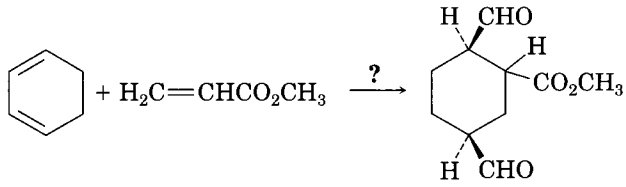
14.52 El butinodioato de dimetilo experimenta una reacción de Diels-Alder con (2*E*,4*E*)-hexadieno. Muestre la estructura y la estereoquímica del producto.



Butinodioato de dimetilo

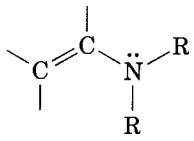
14.53 El butinodioato de dimetilo también sufre una reacción de Diels-Alder con (2*E*,4*Z*)hexadieno, pero la estereoquímica del producto es diferente de la del isómero (2*E*,4*E*), problema 14.52. Explique el motivo.

14.54 ¿Cómo efectuaría la síntesis siguiente? (Se requiere más de un paso.) ¿Qué relaciones estereoquímicas entre el grupo $-CO_2CH_3$ unido al anillo de ciclohexano y los grupos –CHO puede producir su síntesis?



Perspectiva

14.55 El doble enlace de una *enamina* (alqueno + *amina*) es mucho más nucleofílico que un doble enlace típico de un alqueno. Suponga que el átomo de nitrógeno en una enamina es hibridado sp^2, dibuje el diagrama del orbital de una enamina y explique por qué el doble enlace es rico en electrones. (Véase la Sec. 23.12.)



Enamina

14.56 El benceno tiene una absorción ultravioleta a $\lambda_{máx}$ = 204 nm, y la *para*-toluidina tiene una $\lambda_{máx}$ = 235 nm. ¿Cómo explica esta diferencia? (Véase las Secs. 16.5 y 16.6.)

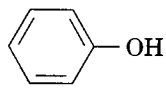


Benceno
($\lambda_{máx}$ = 204 nm)

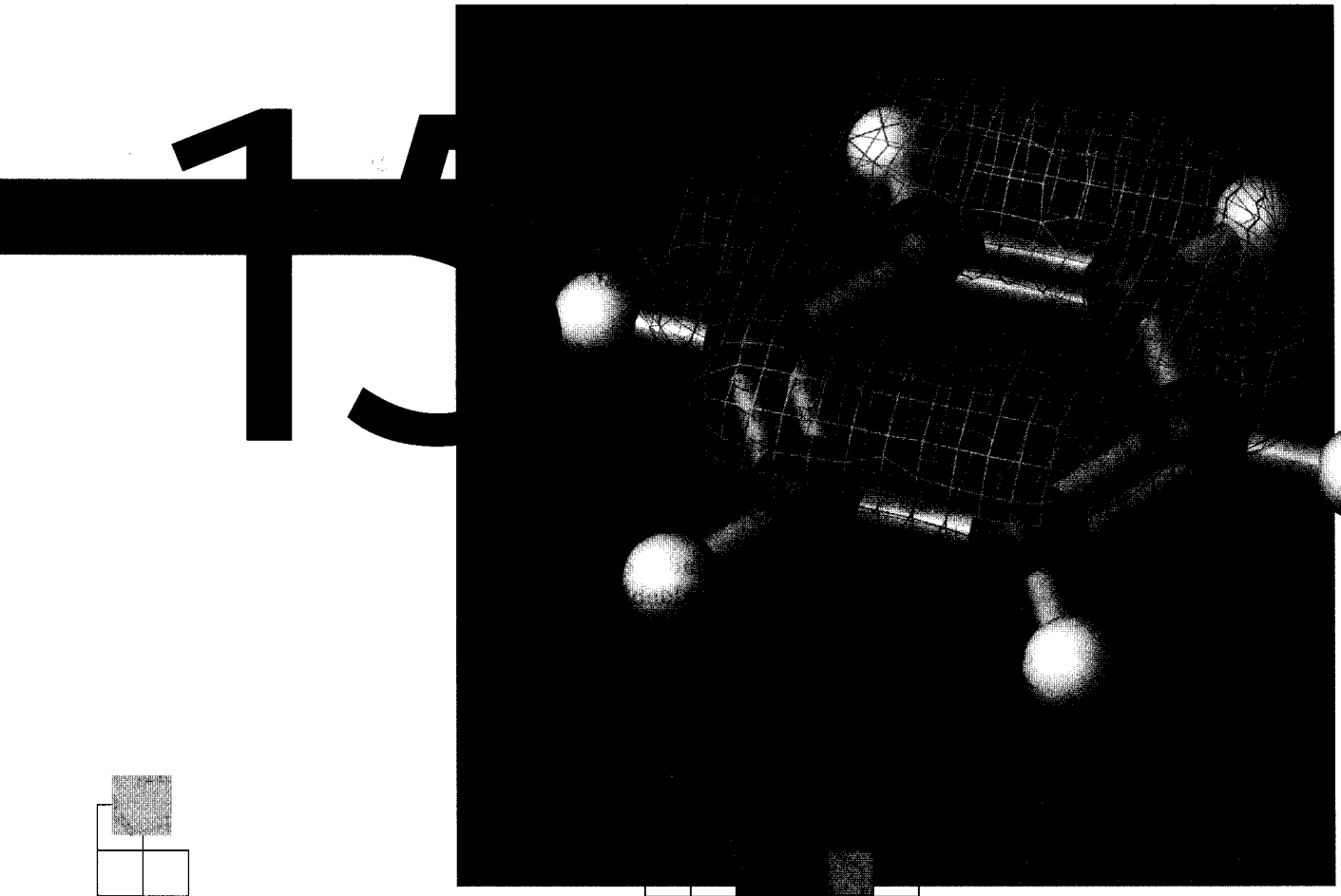


***para*-Toluidina**
($\lambda_{máx}$ = 235 nm)

14.57 El fenol, un ácido débil con pK_a = 10.0, tiene una absorción UV a $\lambda_{máx}$ = 210 nm en solución en etanol. Cuando se añade NaOH diluido, la absorción se incrementa a $\lambda_{máx}$ = 235 nm. Explique el motivo. (Véase la Sec. 17.3.)

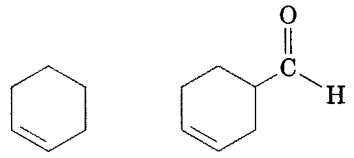


Fenol



Benceno y aromaticidad

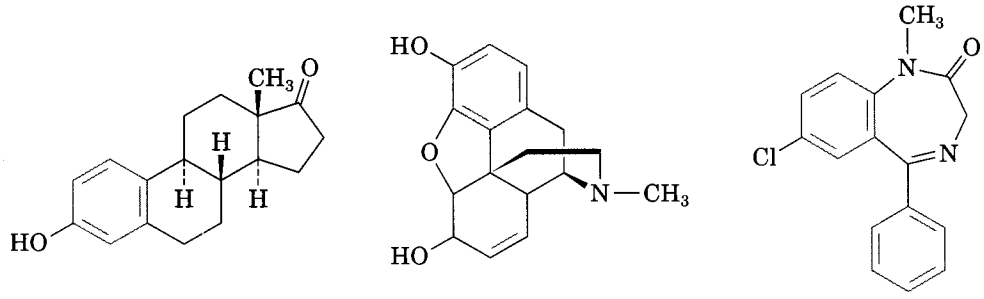
En los primeros años de la química orgánica, la palabra *aromático* se utilizaba para describir sustancias fragantes como el benzaldehído (de las cerezas, los duraznos, y las almendras), el tolueno (del bálsamo de Tolú) y el benceno (del destilado del alquitrán). Pero pronto se comprobó que las sustancias agrupadas como aromáticas diferían de la mayor parte de los otros compuestos orgánicos en su comportamiento químico.



Benceno **Benzaldehído** **Tolueno**

Ahora se utiliza el vocablo **aromático** para referirse al benceno y los compuestos relacionados estructuralmente. Veremos en este capítulo y en el siguiente que los compuestos aromáticos muestran un comportamiento bien distinto del de los compuestos alifáticos que ya hemos estudiado. Así, los químicos de comienzos del siglo XIX tenían razón respecto a que había diferencias químicas entre los compuestos aromáticos y otros; pero la asociación de aromaticidad con la fragancia se ha perdido.

Muchos compuestos aislados de fuentes naturales son aromáticos en parte. Además del benceno, el benzaldehído y el tolueno, compuestos como la hormona esteroidal estrona y la morfina, analgésico bien conocido, tienen anillos aromáticos. Muchos fármacos sintéticos también son aromáticos en parte; el tranquilizante diacepam (Valium) es un ejemplo.



Estrona **Morfina** **Diacepam (Valium)**

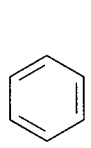
Se ha encontrado que el benceno causa depresión de la médula ósea y la consiguiente leucopenia (disminución de la cuenta de células blancas de la sangre) por exposición prolongada. Por tanto, deben tomarse precauciones cuando se usa benceno en el laboratorio.

15.1 Fuentes de hidrocarburos aromáticos

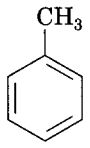
Los hidrocarburos aromáticos simples provienen de dos fuentes principales: hulla y petróleo. La primera es una mezcla muy compleja, formada principalmente por grandes arreglos de anillos semejantes al benceno unidos. Se efectúa una ruptura térmica de la hulla cuando se calienta a 1000 °C en ausencia de aire y se obtiene una mezcla llamada *alquitrán de hulla* formada por productos volátiles que destilan. La destilación fraccionada del alquitrán de hulla produce benceno, tolueno, xileno (dimetilbenceno), naftaleno y otros varios compuestos aromáticos (Fig. 15.1).

FIGURA 15.1 ▼

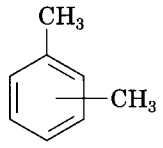
Algunos hidrocarburos aromáticos encontrados en el alquitrán de hulla.



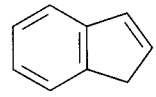
Benceno
(p. eb. 80 °C)



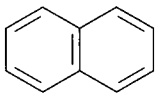
Tolueno
(p. eb. 111 °C)



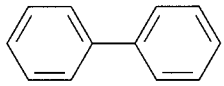
Xileno
(p. eb. orto, 144 °C; meta, 139 °C; para, 138 °C)



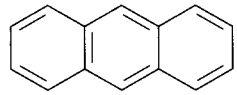
Indeno
(p. eb. 182 °C)



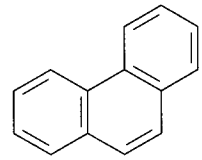
Naftaleno
(p. f. 80 °C)



Bifenilo
(p. f. 71 °C)



Antraceno
(p. f. 216 °C)



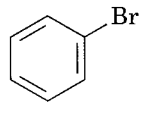
Fenantreno
(p. f. 101 °C)

El petróleo, a diferencia de la hulla, contiene pocos compuestos aromáticos y consiste principalmente en alcanos (véase el apartado referente a la gasolina a partir del petróleo, al final del capítulo 3). En la refinación del petróleo, se forman moléculas aromáticas cuando los alcanos pasan sobre un catalizador aproximadamente a 500 °C o bajo presión elevada. Por ejemplo, el heptano (C_7H_{16}) se convierte en tolueno (C_7H_8) por deshidrogenación y ciclación.

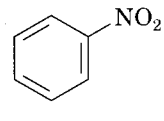
15.2 Nomenclatura de los compuestos aromáticos

Los compuestos aromáticos, más que cualquier otra clase de compuestos orgánicos, han adquirido un gran número de nombres no sistemáticos. Aunque hay que evitar el uso de tales nombres, las reglas de la IUPAC permiten conservar algunos de los más difundidos (tabla 15.1). Así, el metilbenceno se conoce como *tolueno*; el hidroxibenceno, como *fenol*; el aminobenceno, como *anilina*, y así hay varios.

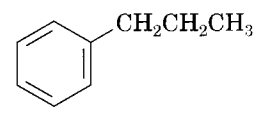
Los derivados monosustituidos del benceno se nombran en la misma forma que otros hidrocarburos, tomando *-benceno* como nombre progenitor. Así C_6H_5Br es bromobenceno, $C_6H_5NO_2$ es nitrobenceno y $C_6H_5CH_2CH_2CH_3$ es propilbenceno.



Bromobenceno

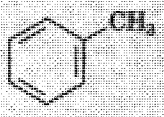
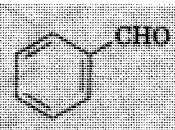
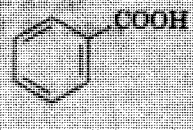
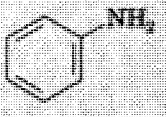
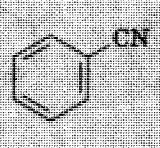
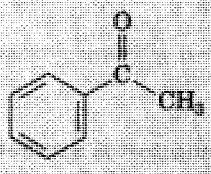
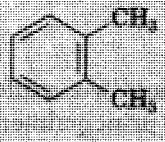
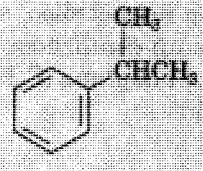


Nitrobenceno

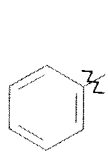


Propilbenceno

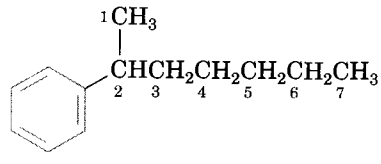
TABLA 15.1 Nombres comunes de algunos compuestos aromáticos

Fórmula	Nombre	Fórmula	Nombre
	Tolueno (p. eb. 111 °C)		Benzaldehído (p. eb. 178 °C)
	Fenol (p. f. 43 °C)		Ácido benzoico (p. f. 122 °C)
	Anilina (p. eb. 184 °C)		Benzonitrilo (p. eb. 191 °C)
	Acetofenona (p. f. 21 °C)		*Orto*-xileno (p. eb. 144 °C)
	Cumeno (p. eb. 152 °C)		Estireno (p. eb. 145 °C)

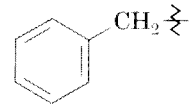
Los bencenos alquil-sustituidos, denominados algunas veces **arenos,** reciben su nombre de diferentes maneras, según el tamaño del grupo alquilo. Si el sustituyente alquilo tiene seis o menos carbonos, el areno se nombra como un benceno alquil sustituido. Si el sustituyente alquilo tienen más de seis carbonos, se usa una nomenclatura similar a la de un alcano fenil-sustituido. El nombre **fenilo** o **fenil**, a veces se abrevia Ph o ϕ (la letra fi griega) para representar la unidad $-C_6H_5$, cuando el anillo de benceno se considera un sustituyente. La palabra deriva del griego *feno* ("llevo la luz"), en conmemoración de que el benceno fue descubierto por Michael Faraday en 1825 del residuo oleoso dejado por el gas de iluminación en las lámparas de las calles de Londres. Ya antes se mencionó que el grupo $C_6H_5CH_2-$ se llama **bencilo.**



Grupo fenilo



2-Fenilheptano

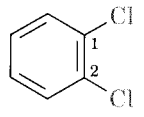


Grupo bencilo

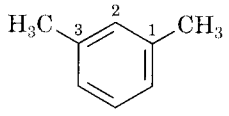
Michael Faraday

Nació en 1791 en Newington Butts, Surrey, Inglaterra, hijo de un herrero. A pesar de que tuvo una corta escolaridad formal, fue uno de los más grandes científicos del siglo XIX. Cuando todavía era joven, en 1812, se convirtió en asistente de laboratorio de sir Humphry Davy en la Royal Institution, donde estudió química como parte de su aprendizaje. Hacia 1820 se decía que sabía más química que ninguna otra persona viviente; hacia 1825, fue director de un laboratorio en la Royal Institution; para 1833 era profesor de tiempo completo de química. Se le recuerda más por sus trabajos sobre electricidad y magnetismo. Falleció en 1867.

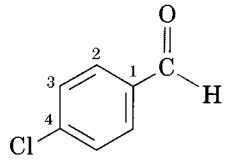
Los bencenos disustituidos se nombran utilizando los prefijos ***orto (o), meta (m)*** o ***para (p)***. Un benceno orto-disustituido tiene sus dos sustituyentes en una relación 1,2 en el anillo; en un benceno meta-disustituido los dos sustituyentes están en una relación 1,3, y en un benceno para-disustituido, en una relación 1,4.



Orto-**diclorobenceno**
1,2 disustituido

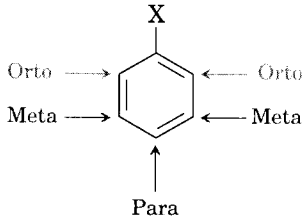


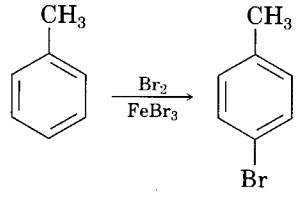
Meta-**xileno**
1,3 disustituido



Para-**clorobenzaldehído**
1,4 disustituido

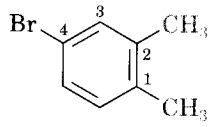
El sistema de nomenclatura orto, meta y para también es de utilidad cuando se explican las reacciones. Por ejemplo, podemos describir la reacción del bromo con el tolueno de esta forma: "La reacción se efectúa en la posición para"; en otras palabras, en la posición para respecto al grupo metilo presente en el anillo.



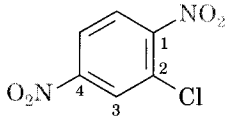


Tolueno ***p*-Bromotolueno**

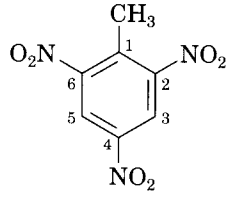
Los bencenos con más de dos sustituyentes se nombran numerando la posición de cada sustituyente de modo que se utilicen los números más pequeños posibles. Los sustituyentes se listan en orden alfabético cuando se escribe el nombre.



4-Bromo-1,2-dimetilbenceno

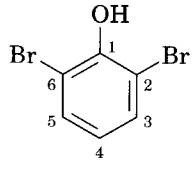


2-Cloro-1,4-dinitrobenceno

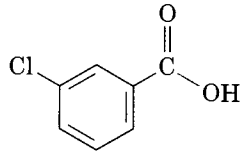


2,4,6-Trinitrotolueno (TNT)

Note en el tercer ejemplo que se utiliza *-tolueno* como el nombre progenitor en vez de *-benceno*. Cualquiera de los compuestos monosustituidos mostrados en la tabla 15.1 puede servir de nombre progenitor, suponiendo que el sustituyente principal ($-CH_3$ en el tolueno) esté en C1. Los dos ejemplos siguientes ilustran esta práctica:

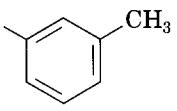


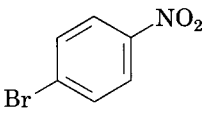
2,6-Dibromo*fenol*

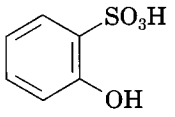


***Ácido m*-clorobenzoico**

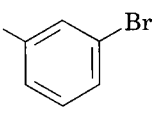
Problema 15.1 Diga si los compuestos siguientes son orto, meta o para disustituidos:

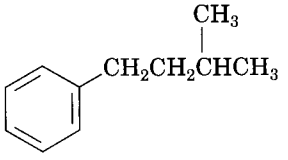
(a) 

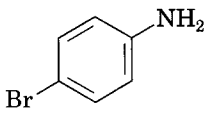
(b) 

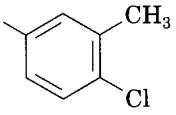
(c) 

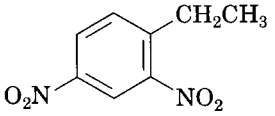
Problema 15.2 Dé los nombres IUPAC para los compuestos siguientes:

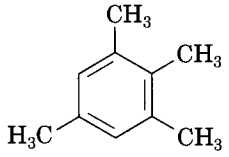
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

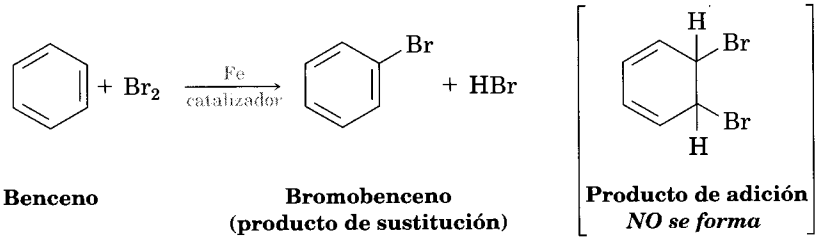
(e) 

(f) 

Problema 15.3 Dibuje las estructuras correspondientes de los siguientes nombres IUPAC:
(a) *p*-Bromoclorobenceno (b) *p*-Bromotolueno
(c) *m*-Cloroanilina (d) 1-Cloro-3,5-dimetilbenceno

15.3 Estructura y estabilidad del benceno

Aunque es obvio que el benceno es insaturado, es mucho más estable que otros alquenos y no experimenta las reacciones típicas de los alquenos. Por ejemplo, el ciclohexeno reacciona rápidamente con Br_2 y da el producto de adición 1,2-dibromociclohexano; pero el benceno reacciona despacio y da el producto de sustitución C_6H_5Br. Como resultado, se mantiene la conjugación cíclica del benceno.



Benceno **Bromobenceno (producto de sustitución)** **Producto de adición *NO se forma***

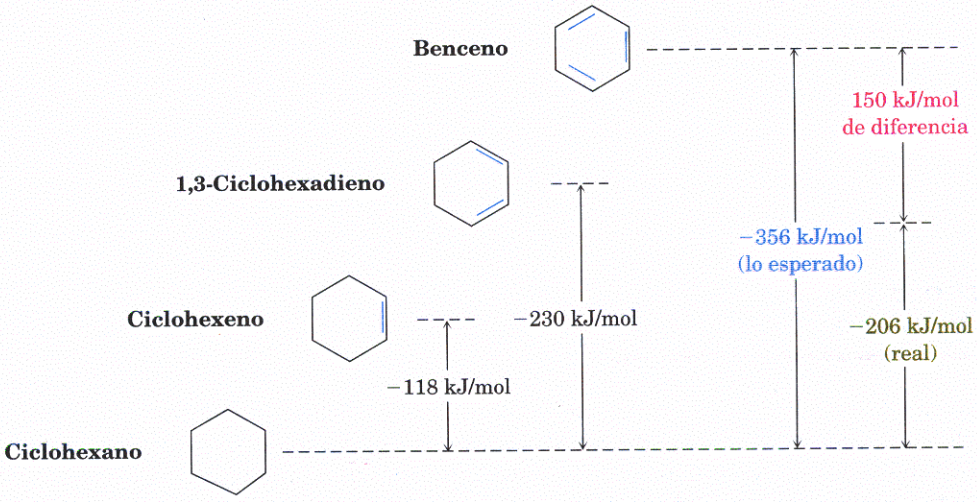
Podemos obtener una idea cuantitativa de la estabilidad del benceno por medio de los calores de hidrogenación. El ciclohexeno, un alqueno aislado, tiene $\Delta H°_{\text{hidróg}} = -118$kJ/mol ($-28.2$ kcal/mol), y el 1,3-ciclohexadieno, un dieno conjugado, $\Delta H°_{\text{hidróg}} = -230$ kJ/mol (-55.0 kcal/mol). Como se esperaba, este valor pa-

ra el 1,3-ciclohexadieno es un poco menor al doble del que corresponde al ciclohexeno porque los dienos conjugados son más estables que los aislados (Sec. 14.2).

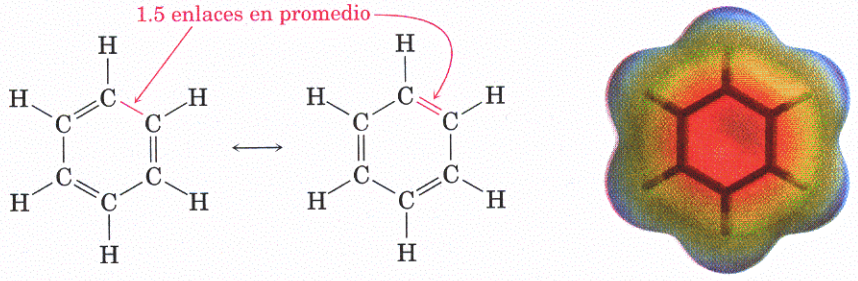
Al continuar con el proceso una etapa más, podemos esperar que $\Delta H^\circ_{\text{hidróg}}$ para el "ciclohexatrieno" (benceno) sea un poco menor a –356 kJ/mol, o tres veces el valor del ciclohexeno; pero el valor real es –206 kJ/mol, como 150 kJ/mol (36 kcal/ mol menos de lo esperado). Como se liberan 150 kJ/mol menos del calor esperado durante la hidrogenación del benceno, el benceno debe tener 150 kJ/mol menos energía que la esperada. En otras palabras, el benceno tiene una estabilidad de 150 kJ/mol "extra" (Fig. 15.2).

FIGURA 15.2 ▼

Comparación de los calores de hidrogenación del ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y benceno. El benceno es 150 kJ/mol (36 kcal/mol) más estable de lo que podría esperarse para el "ciclohexatrieno".

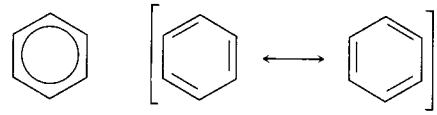


Una evidencia posterior de la naturaleza inusual del benceno es que todos sus enlaces carbono–carbono tienen la misma longitud —139 pm—, intermedia entre un típico enlace sencillo (154 pm) y uno doble (134 pm). Además, el mapa de potencial electrostático muestra que la densidad electrónica en todos los enlaces carbono–carbono es idéntica.



La teoría de la resonancia (Secs. 2.4-2.5) explica la estabilidad y las propiedades del benceno describiéndolo como un híbrido de resonancia de dos formas equivalentes. Ninguna forma es correcta en sí misma; la estructura verdadera del benceno se encuentra entre ambas; pero es imposible dibujarla con nuestras convenciones usuales. Muchos químicos representan al benceno dibujando un círculo en medio para indicar la equivalencia de los enlaces carbono–carbono. Sin embargo, esta clase de representación debe utilizarse con cuidado porque no indica el número de electrones π en el anillo. (¿Cuántos electrones representa un círculo?) En este libro, representaremos el benceno y otros compuestos aromáticos mediante una estructura de una sencilla línea por enlace. En esta forma podemos conservar la cuenta de los electrones π, pero debemos estar conscientes de las limitaciones del dibujo.

Diversas representaciones del benceno. La representación con un "círculo" se debe usar con cuidado, ya que no indica el número de electrones π en el anillo.



15.4 Descripción del orbital molecular del benceno

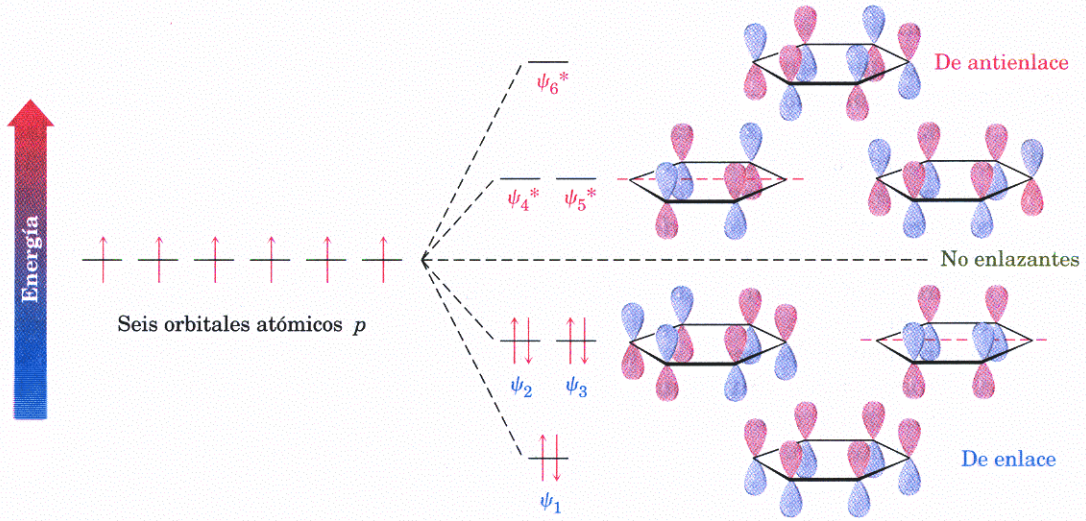
Ya que hemos descrito la resonancia del benceno, veamos las opciones de la descripción de los orbitales moleculares. Una representación de los orbitales del benceno hace clara la conjugación cíclica de la molécula del benceno con la forma de un hexágono regular. Todos los ángulos de valencia C–C–C son de 120°, los seis átomos de carbono tienen hibridación sp^2, y cada carbono tiene un orbital p perpendicular al lado del anillo de seis miembros.

Como los seis átomos de carbono y los seis orbitales p son equivalentes, es imposible definir tres enlaces π localizados, en los cuales un orbital p dado sólo se traslape con el orbital p vecino. Más bien, cada orbital p se traslapa igualmente bien con *ambos* orbitales p vecinos, lo que lleva a una representación en que los seis electrones π están deslocalizados por completo alrededor del anillo.

Podemos construir los orbitales moleculares π para el benceno como lo hicimos para el 1,3-butadieno en la sección 14.3. Si se combinan seis orbitales atómicos p en una forma cíclica, resultan seis orbitales moleculares (Fig. 15.3). Los tres orbitales moleculares de baja energía, ψ_1, ψ_2 y ψ_3, son combinaciones enlazantes y los tres orbitales de alta energía son de antienlace. Observe que dos de los orbitales de enlace, ψ_2 y ψ_3, tienen la misma energía, al igual que los orbitales de antienlace ψ_4^* y ψ_5^*. Cuando esto ocurre se dice que los orbitales están **degenerados**. Note también que dos de los orbitales, ψ_3 y ψ_4^*, tienen nodos que cruzan dos de los átomos de carbono del anillo, con lo que no dejan densidad de electrones π en estos carbonos. Los seis electrones p del benceno ocupan los tres orbitales moleculares de enlace y están deslocalizados sobre el sistema conjugado. Esto produce la estabilización observada del benceno de 150 kJ/mol.

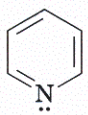
FIGURA 15.3 ▼

Los seis orbitales moleculares π del benceno. Los orbitales enlazantes ψ_2 y ψ_3 tienen la misma energía y se dice que están degenerados, como lo están los orbitales de antienlace ψ_4^* y ψ_5^*. Los orbitales ψ_3 y ψ_4^* no tienen densidad de electrones π en los dos carbonos debido a que un nodo pasa a través de estos átomos.



Seis orbitales moleculares del benceno

Problema 15.4 La piridina es una molécula hexagonal, plana, con ángulos de valencia de 120°. Presenta sustitución electrofílica en vez de adición y suele comportarse como el benceno. Ilustre los orbitales de la piridina y explique sus propiedades. Compruebe su respuesta en la sección 15.7.



Piridina

15.5 Aromaticidad y regla de Hückel 4*n* + 2

Ideas clave ▶ Revisemos lo que hemos aprendido acerca del benceno y, por extensión, de otras moléculas aromáticas semejantes:

- Es una molécula conjugada cíclica.
- Es inusualmente estable; tiene un calor de hidrogenación de 150 kJ/mol menos negativo de lo que esperaríamos para un trieno.

Erich Hückel

Nació en 1896 en Stuttgart, Alemania, y recibió su doctorado en la Universidad de Göttingen con Peter Debye. Fue profesor de física, primero en Stuttgart y después en Marburg (1937-1961). Falleció en 1980.

- Es plano y tiene la forma de un hexágono regular. Todos los ángulos de valencia son de 120° y todos los enlaces carbono-carbono tienen una longitud de 139 pm.
- Presenta reacciones de sustitución que retienen la conjugación cíclica, en lugar de reacciones de adición electrofílicas que podrían destruir la conjugación.
- Es un híbrido de resonancia cuya estructura es intermedia entre dos estructuras de líneas de enlace.

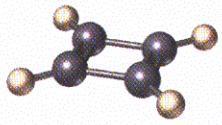
Aunque estos factores podrían darnos una buena descripción del benceno y de otras moléculas aromáticas, no bastan. Se necesita algo más, llamada **regla de Hückel de $4n + 2$**, para tener una descripción completa de la aromaticidad. De acuerdo con una teoría diseñada por el físico alemán Erich Hückel en 1931, una molécula es aromática solamente si tiene un sistema plano, monocíclico de conjugación con *un total de* $4n + 2$ *electrones* π, donde n es un número entero ($n = 0, 1, 2, 3, \ldots$). En otras palabras, sólo las moléculas con 2, 6, 10, 14, 18,... electrones π pueden ser aromáticas. Las moléculas con $4n$ electrones π (4, 8, 12, 16,...) *no pueden* ser aromáticas, aun cuando puedan ser cíclicas y aparentemente conjugadas. De hecho, se dice que las moléculas planas y conjugadas con $4n$ electrones π son **antiaromáticas**, debido a que están *desestabilizadas* por la deslocalización de sus electrones π.

Veamos algunos ejemplos para apreciar cómo funciona la regla de Hückel de $4n + 2$.

- El *ciclobutadieno* tiene cuatro electrones π y es antiaromático:

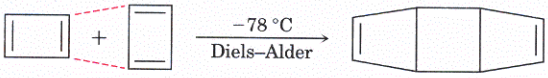


Dos dobles enlaces, cuatro electrones π



Ciclobutadieno

El ciclobutadieno es sumamente reactivo y no presenta una sola de las propiedades asociadas con la aromaticidad. De hecho, no se pudo preparar sino hasta 1965, cuando Rowland Pettit —de la Universidad de Texas— fue capaz de hacerlo a una temperatura baja. Aun a –78 °C, el ciclobutadieno es tan reactivo que se dimeriza por una autorreacción de Diels-Alder. Una molécula se comporta como un dieno y la otra como un dienófilo:



Rowland Pettit

Nació en 1927 en Port Lincoln, Australia. Recibió dos grados doctorales, uno en la Universidad de Adelaida en 1952 y el segundo en la Universidad de Londres en 1956, trabajando con Michael Dewar. Se convirtió en profesor de química en la Universidad de Texas, Austin en 1957 y ocupó el cargo hasta 1981, año en que murió.

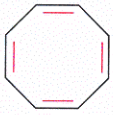
- El *benceno* tiene seis electrones π ($4n + 2 = 6$, cuando $n = 1$) y es aromático:



Tres dobles enlaces, seis electrones π

Benceno

- El *ciclooctatetraeno* tiene ocho electrones π y no es aromático:



Cuatro dobles enlaces, ocho electrones π

Ciclooctatetraeno

Richard Willstätter

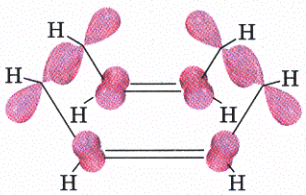
Nació en 1872 en Karlsruhe, Alemania, y obtuvo su doctorado en la Technische Hochshule, Munich (1895). Fue profesor de química en las universidades de Zurich, Berlín y después Munich (1916-1924). En 1925 ganó el Premio Nobel en química por su trabajo sobre la dilucidación de la estructura de la clorofila. A pesar de ello, por su origen étnico, fue sometido a la presión antisemítica que hizo que renunciara a su posición en Munich en 1924. Continuó trabajando en forma privada. Murió en 1942.

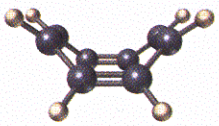
A principios de 1900 los químicos creían que el único requisito para la aromaticidad era la presencia de un sistema conjugado cíclico. Por ello se esperaba comprobar que el ciclooctatetraeno, análogo cercano del benceno, era inusualmente estable. Sin embargo, los hechos comprobaron lo contrario. Cuando el químico alemán Richard Willstätter preparó por primera vez el ciclooctatetraeno en 1911, se encontró que no era muy estable y que se asemejaba en su reactividad a un polieno de cadena abierta.

El ciclooctatetraeno reacciona con facilidad con Br_2, $KMnO_4$ y HCl, al igual que otros alquenos. Ahora sabemos que no presenta una conjugación uniforme. Su forma es tubular, más que planar, y no tiene conjugación cicílica porque los orbitales *p* vecinos carecen del necesario alineamiento paralelo para traslaparse (Fig. 15.4). Los electrones π se localizan en cuatro enlaces discretos C=C, en lugar de estar deslocalizados alrededor del anillo. Los estudios con rayos X muestran que los enlaces sencillos C–C tienen 147 pm de longitud, y los dobles enlaces, 134 pm de longitud. Además, el espectro de ^{1}H RMN muestra una sola línea definida de resonancia a 5.7 δ, un valor característico de un alqueno más que de una molécula aromática (Sec. 15.10).

FIGURA 15.4 ▼

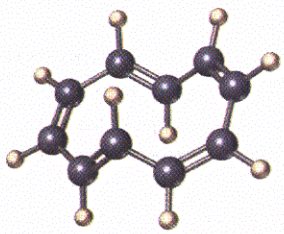
El ciclooctatetraeno es una molécula de forma tubular sin conjugación cíclica debido a que sus orbitales *p* no están alineados apropiadamente para traslaparse.





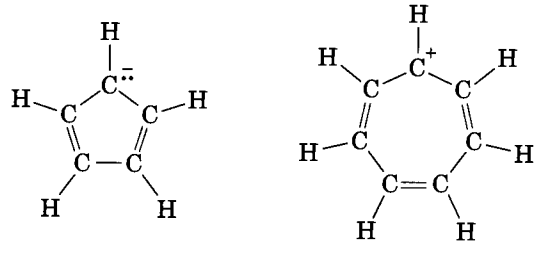
Problema 15.5 Para que una molécula sea aromática debe tener $4n + 2$ electrones π y poseer conjugación cíclica. El ciclodecapentaeno que se muestra en seguida satisface uno de estos criterios, pero no el otro y ha resistido todos los intentos de síntesis. Explique por qué.

Ciclodecapentaeno



15.6 Iones aromáticos

De acuerdo con los criterios de Hückel referentes a la aromaticidad, descritos en la sección anterior, una molécula debe ser cíclica, conjugada (esto es, casi planar y con un orbital *p* en cada carbono) y tener $4n + 2$ electrones π. Nada en esta definición dice que el número de orbitales *p* y de electrones π deba ser el mismo. En efecto, pueden ser diferentes. La regla de $4n + 2$ es aplicable a muchas clases de moléculas, no sólo a los hidrocarburos neutros. Por ejemplo, tanto el *anión* ciclopentadienilo como el *catión* cicloheptatrienilo son aromáticos.



Anión ciclopentadienilo **Catión cicloheptatrienilo**

Seis electrones π; iones aromáticos

Veamos primero al anión ciclopentadienilo. El ciclopentadieno mismo no es aromático debido a que no está conjugado por completo. El carbono $-CH_2-$ en el anillo tiene hibridación sp^3, lo que evita una conjugación cíclica completa. Imaginemos que quitamos un hidrógeno del grupo saturado CH_2 y dejamos que el carbono se convierta en un híbrido sp^2. La especie resultante tendrá cinco orbitales *p*, uno en cada uno de los cinco carbonos, y podría estar conjugada en su totalidad.

Hay tres formas de imaginar la eliminación del hidrógeno (Fig. 15.5).

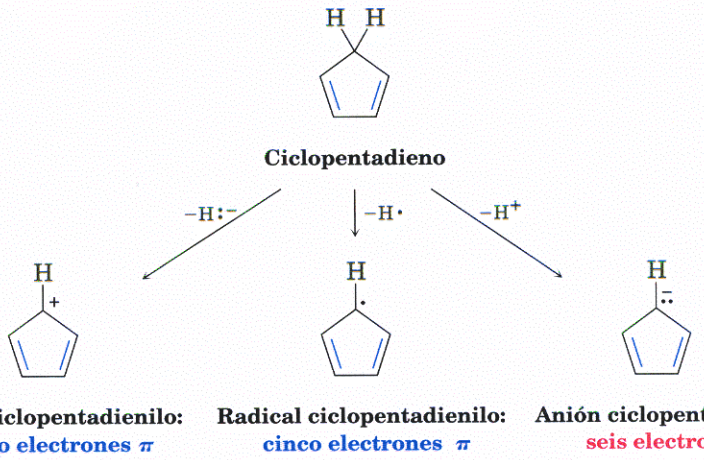
- Podríamos suprimir el átomo de hidrógeno y *ambos* electrones ($H:^-$) del enlace C–H, dejando un catión ciclopentadienilo.
- Podríamos eliminar el átomo de hidrógeno y *un* electrón ($H\cdot$) del enlace C–H, dejando un radical ciclopentadienilo.
- Podríamos quitar un ion hidrógeno y *no* los electrones (H^+), dejando un anión ciclopentadienilo.

Aunque pueden dibujarse cinco estructuras equivalentes en resonancia para las tres especies, la regla de Hückel predice que *sólo el anión con seis electrones π podría ser aromático.* Se asegura que el carbocatión ciclopentadienilo de cuatro electrones π y el radical ciclopentadienilo con cinco electrones π son inestables y antiaromáticos.

En la práctica, el catión ciclopentadienilo y el radical son muy reactivos y difíciles de preparar. Ninguno muestra signo alguno de la estabilidad esperada para un sistema aromático. En cambio, es fácil preparar el anión ciclopentadienilo de seis electrones π y es muy estable. En efecto, el ciclopentadieno es uno de

FIGURA 15.5 ▼

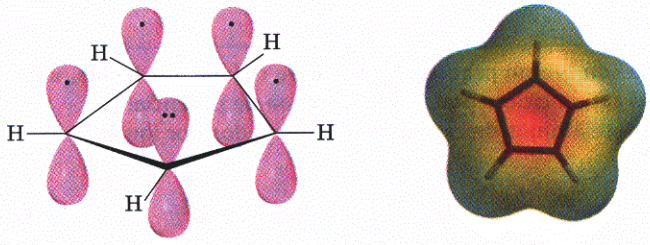
Formación del catión ciclopentadienilo y del anión mediante la eliminación de un hidrógeno del ciclopentadieno.



los hidrocarburos más ácidos que se conocen. Aunque la mayor parte de los hidrocarburos tiene un pK_a > 45, el ciclopentadieno posee un pK_a = 16, un valor comparable al del agua. El ciclopentadieno es ácido porque el anión formado por la pérdida de H^+ es muy estable (Fig. 15.6).

FIGURA 15.6 ▼

Orbitales del anión aromático ciclopentadienilo; muestra la conjugación cíclica y seis electrones π en cinco orbitales *p*. El mapa de potencial electrostático indica que el ion es simétrico y que los cinco carbonos son ricos en electrones.

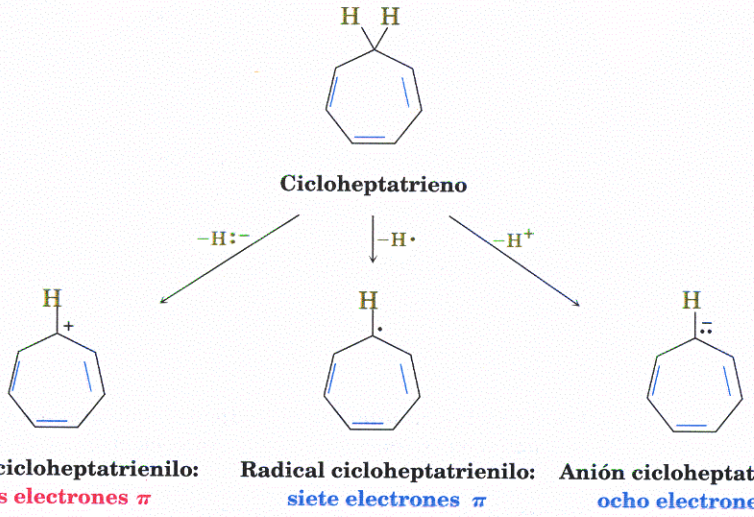


Anión aromático ciclopentadienilo con seis electrones π

Pueden utilizarse argumentos similares para predecir las estabilidades relativas del catión, el radical y el anión que derivan del cicloheptatrienilo. Al quitar un hidrógeno del cicloheptatrieno se genera un catión con seis electrones π, el radical de siete electrones π o el anión de ocho electrones π (Fig. 15.7). De nuevo, las tres especies tienen numerosas formas en resonancia pero, según la regla de Hückel, sólo el catión cicloheptatrienilo de seis electrones π puede ser aromático. El radical cicloheptatrienilo de siete electrones π y el anión de ocho electrones π son antiaromáticos.

FIGURA 15.7

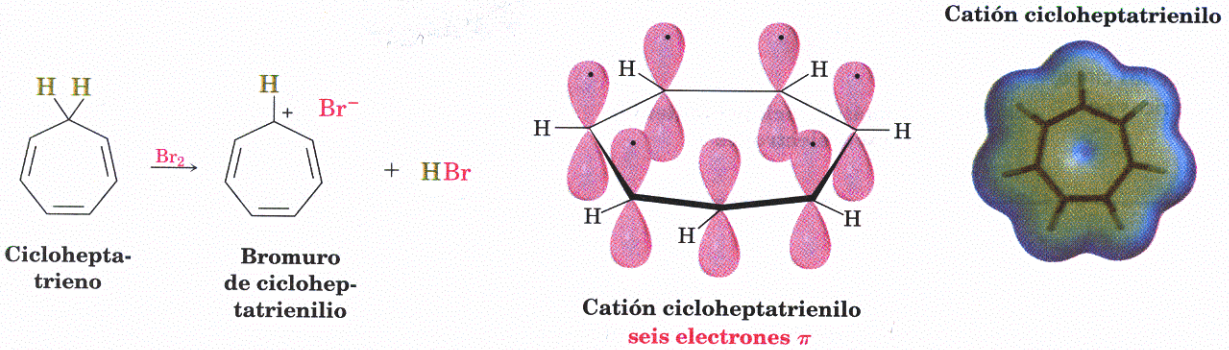
Formación del catión, radical y anión del cicloheptatrienilo. Sólo el catión con seis electrones π es aromático.



Tanto el radical como el anión cicloheptatrienilo son reactivos y difíciles de preparar. Sin embargo, el catión de seis electrones π presenta una estabilidad extraordinaria. De hecho, el catión cicloheptatrienilo se preparó por primera vez hace un siglo por reacción de Br_2 con cicloheptatrieno (Fig. 15.8), aunque su estructura no se reconoció entonces.

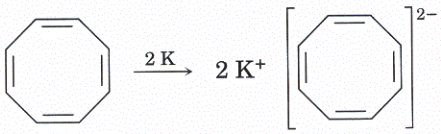
FIGURA 15.8

La reacción del cicloheptatrieno con bromo produce bromuro de cicloheptatrienilio, una sustancia iónica que contiene el catión cicloheptatrienilo. El mapa de potencial electrostático muestra que los siete átomos de carbono están cargados por igual.



Problema 15.6 Trace las cinco estructuras en resonancia del anión ciclopentadienilo. ¿Todos los enlaces carbono–carbono son equivalentes? ¿Cuántas líneas de absorción espera ver en los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN del anión?

Problema 15.7 El ciclooctatetraeno reacciona fácilmente con el potasio metálico para formar el dianión ciclooctatetraeno, $C_8H_8^{2-}$. ¿A qué atribuye que esta reacción ocurra con tal facilidad? ¿Qué geometría espera para el dianión ciclooctatetraeno?



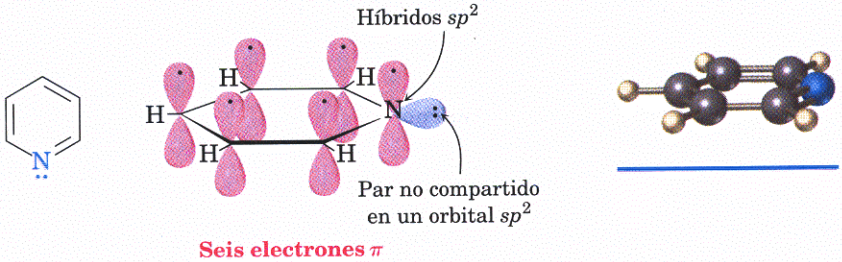
15.7 Piridina y pirrol: dos heterociclos aromáticos

Regresemos a nuestra definición de aromaticidad (Sec. 15.6): "... una molécula cíclica, conjugada, que contiene $4n + 2$ electrones π". En esta definición no hay nada que diga que todos los átomos del anillo deben ser *carbono*. En efecto, los compuestos *heterocíclicos* también pueden ser aromáticos. Un **heterociclo** es un compuesto cíclico que contiene un átomo o átomos diferentes al carbono en su anillo. Con frecuencia el heteroátomo con frecuencia es nitrógeno u oxígeno, pero también se encuentran azufre, fósforo y otros elementos. Por ejemplo, la piridina es un heterociclo de seis miembros, con un átomo de nitrógeno en su anillo.

La piridina es muy parecida al benceno en su estructura de electrones π. Cada uno de los cinco carbonos, con hibridación sp^2, tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, y en cada orbital p contiene un electrón π. El átomo de nitrógeno también tiene hibridación sp^2, y un electrón en un orbital p, con lo cual se completan los seis electrones π. El par de electrones no compartidos del nitrógeno está en un orbital sp^2 en el plano del anillo y no participa con el sistema aromático π (Fig. 15.9).

FIGURA 15.9 ▼

La piridina, un heterociclo aromático, tiene una disposición de electrones π muy parecida a la del benceno.

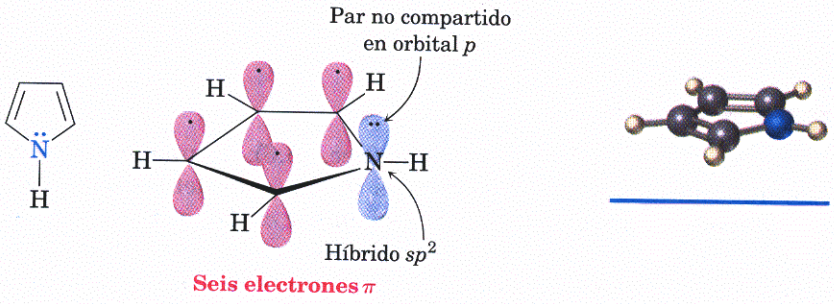


El pirrol, otro ejemplo de sustancia aromática, es un heterociclo de cinco miembros y tiene un sistema de electrones π similar al del anión ciclopentadienilo. Cada uno de los cuatro carbonos con hibridación sp^2 posee un orbital p per-

pendicular al anillo y cada uno contribuye con un electrón π. El átomo de nitrógeno también presenta hibridación sp^2 y su par de electrones no compartidos ocupa un orbital p. Así hay un total de seis electrones π, que hacen del pirrol una molécula aromática. En la figura 15.10 se muestra un diagrama de los orbitales del pirrol.

FIGURA 15.10 ▼

El pirrol, un heterociclo de cinco miembros, tiene una disposición de electrones π muy semejante a la del anión ciclopentadienilo.



Observe que los átomos de nitrógeno tienen funciones diferentes en la piridina y el pirrol, aun cuando ambos son aromáticos. En la piridina, el átomo de nitrógeno tiene un doble enlace; por consiguiente, sólo contribuye con *un* electrón π al sexteto aromático, igual que un átomo de carbono en el benceno. Pero en el pirrol el átomo de nitrógeno no tiene doble enlace. Como uno de los carbonos en el anión ciclopentadienilo, el átomo de nitrógeno en el pirrol contribuye al sexteto aromático con *dos* electrones π (los electrones del par solitario).

La piridina, el pirrol y otros heterociclos aromáticos son cruciales en muchos procesos bioquímicos. Explicaremos su química con más detalle en el capítulo 28.

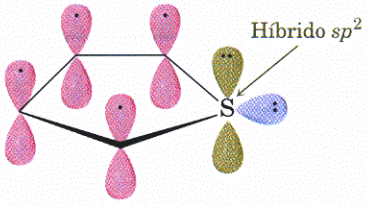
Problema de práctica 15.1 El tiofeno, un heterociclo con azufre, experimenta reacciones típicas de sustitución aromáticas en vez de reacciones de adición. Explique la causa de que sea aromático.



Tiofeno

Estrategia Recuerde cuáles son los requerimientos para que haya aromaticidad —molécula plana, cíclica, conjugada, con $4n + 2$ electrones π— y compruebe si son aplicables al tiofeno.

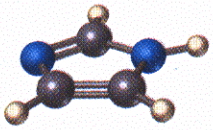
Solución El tiofeno es el análogo de azufre del pirrol. El átomo de azufre tiene hibridación sp^2 y tiene un par de electrones solitarios en un orbital p perpendicular al plano del anillo, como se ve enseguida. (El azufre también posee un segundo par de electrones secundarios en el plano del anillo.)



Tiofeno

Problema 15.8 El heterociclo aromático de cinco miembros imidazol es importante para muchos procesos biológicos. Uno de sus átomos de nitrógeno es semejante al de la piridina porque contribuye con un electrón π al sexteto aromático; el otro nitrógeno es similar al del pirrol, pues contribuye con dos electrones π. Dibuje una representación del imidazol que explique su aromaticidad. ¿Cuál es el átomo parecido al de la piridina y cual es parecido al pirrol?

Imidazol



Problema 15.9 Ilustre los orbitales del furano; muestre por qué la molécula es aromática.



Furano

15.8 ¿Por qué 4*n* + 2?

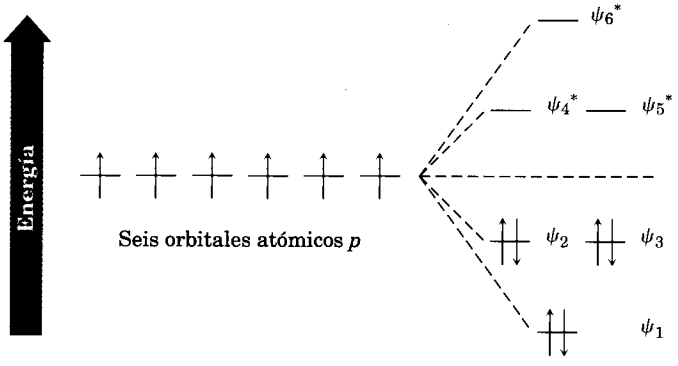
¿Qué hay de especial acerca de $4n + 2$ electrones π? ¿Por qué 2, 6, 10, 14, ... electrones π llevan a la estabilidad aromática, mientras que otras cantidades de electrones no tienen ese efecto? La respuesta está en la teoría de los orbitales moleculares.

Cuando se calculan los niveles de energía de los orbitales moleculares (OM) para las moléculas conjugadas cíclicas, el resultado es que siempre hay un OM *único* que queda abajo, sobre el cual los orbitales moleculares se acomodan en *pares* degenerados. Así, cuando los electrones llenan los diversos orbitales moleculares, se necesitan: dos (un par) para llenar el orbital que está en el nivel inferior y cuatro (dos pares) para cada uno de los n niveles sucesivos de energía, un total de $4n + 2$. Cualquier otro número dejará un nivel de energía semilleno .

Los seis orbitales moleculares π del benceno se mostraron en la figura 15.3 y sus energías relativas se presentan de nuevo en la figura 15.11. El OM de menor energía, ψ_1, se encuentra solo y contiene dos electrones. Los siguientes dos orbitales con menor energía, ψ_2 y ψ_3, están degenerados, por lo que se requieren cuatro electrones para llenarlos. El resultado es una molécula aromática estable con seis electrones π con los orbitales de enlace llenos.

FIGURA 15.11 ▼

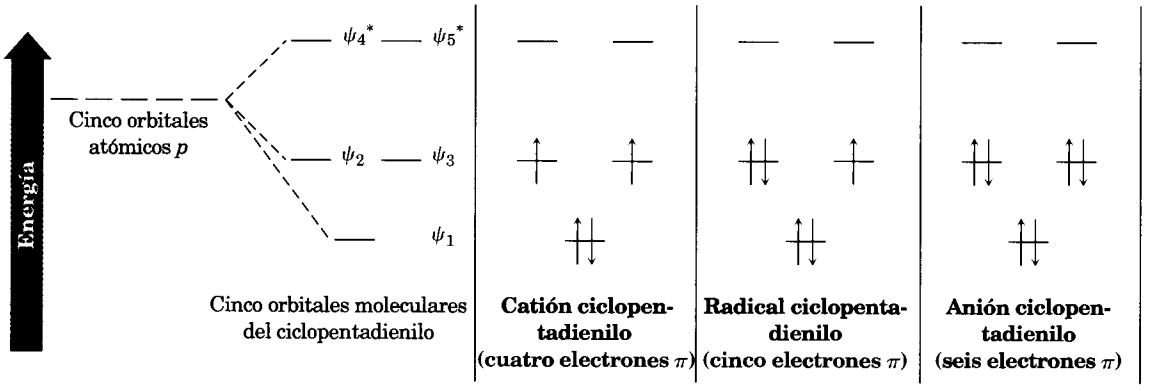
Niveles de energía de los seis orbitales moleculares π del benceno. En el nivel inferior está un orbital solo sobre el cual se encuentran los pares degenerados.



Una línea similar de razonamiento respecto al catión, al radical y al anión ciclopentadienilo se ilustra en la figura 15.12. Los cinco orbitales atómicos p se combinan para dar cinco orbitales moleculares π, entre los cuales hay un orbital solo de baja energía y pares de orbitales degenerados ricos en energía. En los cuatro electrones del catión hay dos electrones en ψ_1 pero sólo un electrón en ψ_2 y ψ_3. Así, el catión tiene dos orbitales que sólo están semillenos, por lo que es antiaromático. En el radical de cinco electrones π, ψ_1 y ψ_2 están llenos, pero ψ_3 aún está medio lleno. Sólo en el anión ciclopentadienilo todos los orbitales de enlace están llenos. Se puede efectuar un análisis similar para las otras especies aromáticas.

FIGURA 15.12 ▼

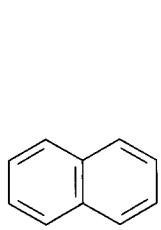
Niveles de energía de los cinco orbitales moleculares del ciclopentadienilo. Sólo el anión ciclopentadienilo de seis electrones π tiene una configuración de capas llenas que lo llevan a la aromaticidad.



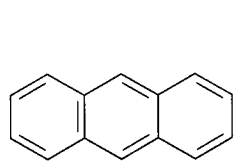
Problema 15.10 Demuestre los niveles de energía relativa de los siete orbitales moleculares π del sistema cicloheptatrienilo. Indique cuáles de los siete orbitales están llenos en el catión, el radical y el anión, y explique la aromaticidad del catión cicloheptatrienilo.

15.9 Naftaleno: un compuesto aromático policíclico

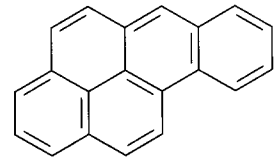
La regla de Hückel sólo se aplica a compuestos *monocíclicos*; pero el concepto general de aromaticidad se puede ampliar más allá de los compuestos monocíclicos simples para incluir los **compuestos aromáticos policíclicos**. El naftaleno con dos anillos fusionados parecidos al benceno, el antraceno, el 1,2-benzopireno y el coroneno son compuestos bien conocidos. El benzo[a]pireno es de particular interés debido a que es una de las sustancias cancerígenas que se han aislado del humo del tabaco.



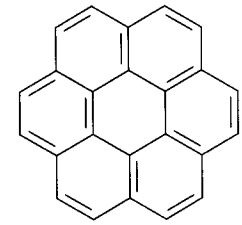
Naftaleno



Antraceno

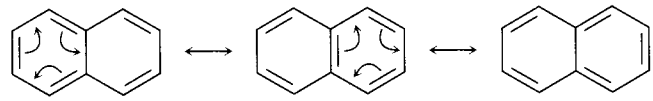


Benzo[a]pireno



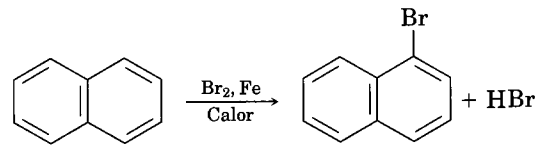
Coroneno

Todos los hidrocarburos aromáticos policíclicos se pueden representar con varias formas en resonancia. Por ejemplo, el naftaleno tiene tres:



Al igual que con las dos formas de resonancia equivalente del benceno, no hay una estructura individual que represente con exactitud al naftaleno; su estructura verdadera es un híbrido de las tres formas en resonancia.

Éste y otros hidrocarburos aromáticos policíclicos presentan muchas de las propiedades químicas asociadas con la aromaticidad. Así, las mediciones del calor de hidrogenación muestran una energía de estabilización aromática de unos 250 kJ/mol (60 kcal/mol). Además, el naftaleno reacciona despacio con los electrófilos, como el Br_2, y da productos de sustitución en vez de productos de adición al doble enlace.

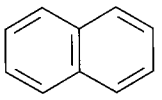


Naftaleno **1-Bromonaftaleno (75%)**

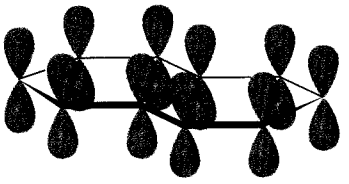
La aromaticidad del naftaleno se explica por la representación de orbitales de la figura 15.13. Tiene un sistema cíclico, conjugado de electrones π, con traslape de los orbitales p alrededor de la periferia de los diez carbonos de la molécula y a través del enlace central. Debido a que diez electrones π es un número de Hückel, existe una deslocalización de electrones π y la consecuente aromaticidad del naftaleno.

FIGURA 15.13 ▼

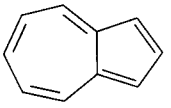
Esta representación de los orbitales del naftaleno muestra que los diez electrones π están deslocalizados por completo entre los dos anillos.



Naftaleno

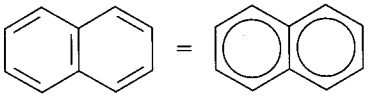


Problema 15.11 El azuleno, un bello hidrocarburo de color azul, es un isómero del naftaleno. ¿Es aromático? Dibuje una segunda forma de resonancia del azuleno, además de la que se muestra.



Azuleno

Problema 15.2 Algunas veces el naftaleno se dibuja con círculos en cada anillo para representar la aromaticidad:



¿Cuántos electrones π hay en cada círculo?

15.10 Espectroscopia de compuestos aromáticos

Espectroscopia en el infrarrojo

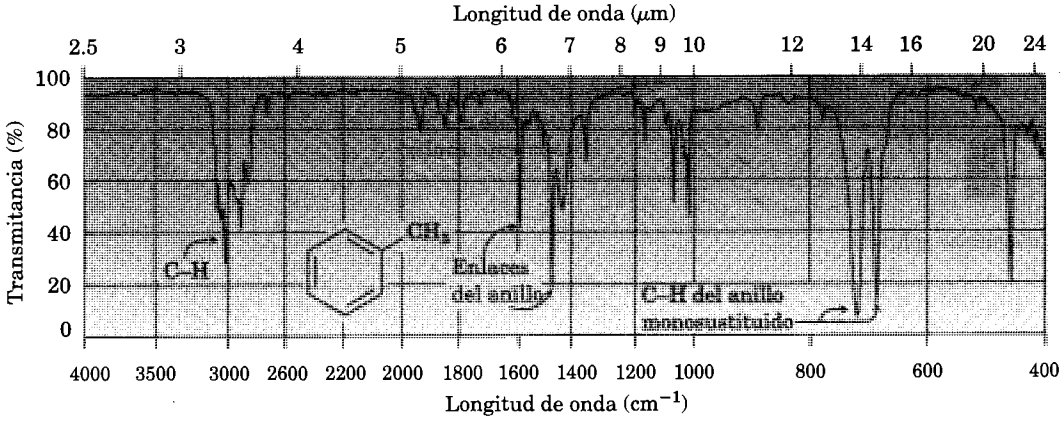
Los anillos aromáticos muestran una absorción característica de estiramiento a 3030 cm^{-1} y una serie típica de picos en el intervalo de 1450-1600 cm^{-1} del espectro infrarrojo. La banda aromática C–H a 3030 cm^{-1} suele tener baja intensidad y se presenta a la izquierda de una banda C–H típica saturada. A veces se observan hasta cuatro absorciones en la región de 1450-1600 cm^{-1} debido a los movimientos moleculares complejos del anillo. Por lo general, las más intensas son dos bandas, una a 1500 cm^{-1} y una a 1600 cm^{-1}; los compuestos aromáticos muestran absorciones débiles en la región de 1660-2000 cm^{-1} y absorciones fuertes en el intervalo de 690-900 cm^{-1} debido a la flexión de C–H fuera del plano. La posición exacta de ambos conjuntos de absorciones es un diagnóstico del patrón de sustitución del anillo aromático.

Monosustituidos:	690-710 cm^{-1} 730-770 cm^{-1}	*m*-Disustituidos: 690-710 cm^{-1} 810-850 cm^{-1}
o-Disustituidos:	735-770 cm^{-1}	*p*-Disustituidos: 810-840 cm^{-1}

En la figura 15.14 se muestran estas características del espectro IR del tolueno.

FIGURA 15.14 ▼

Espectro infrarrojo del tolueno.



Espectroscopia en el ultravioleta

Los anillos aromáticos se pueden detectar por espectroscopia ultravioleta, ya que contienen un sistema conjugado de electrones π. En general, los compuestos aromáticos presentan una serie de bandas, con una absorción bastante intensa cercana a los 205 nm y menos intensa en el intervalo de 255-275 nm. La presencia de estas bandas en el espectro ultravioleta de una molécula cuya estructura se desconoce, es una indicación segura de un anillo aromático.

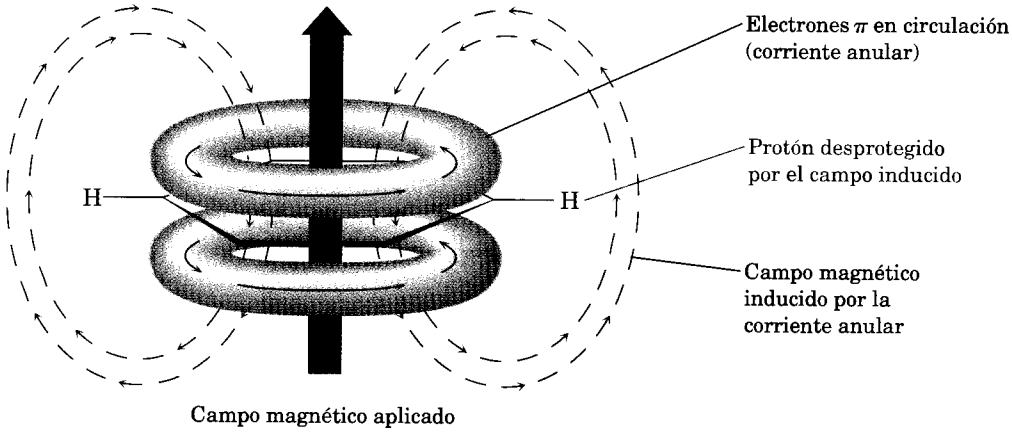
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los hidrógenos unidos directamente a un anillo aromático pueden identificarse con facilidad en el espectro ^1H RMN. Los hidrógenos aromáticos están desprotegidos por el anillo y absorben entre 6.5 y 8.0 δ. Con frecuencia, los espines de protones aromáticos no equivalentes en anillos sustituidos se acoplan para originar patrones de ruptura espín-espín. Tales patrones pueden dar información acerca del patrón de sustitución del anillo.

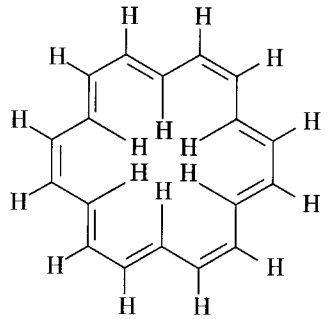
Gran parte de la diferencia en el corrimiento químico entre protones aromáticos (6.5-8.0 δ) y protones vinílicos (4.5-6.5 δ) se debe a una propiedad de los anillos aromáticos, denominada **corriente anular**. Cuando un anillo aromático está orientado en dirección perpendicular a un campo magnético fuerte, los electrones π deslocalizados circulan alrededor del anillo y producen un pequeño campo magnético. Este campo inducido *se opone* al campo aplicado en la parte media del anillo, pero *refuerza* el campo aplicado fuera del mismo (Fig. 15.15). En consecuencia, los protones aromáticos experimentan un campo magnético efectivo mayor que el campo aplicado y entran en resonancia con un campo inferior aplicado.

FIGURA 15.15 ▼

Origen de la corriente anular aromática. Los protones aromáticos quedan desprotegidos por el campo magnético inducido por los electrones π que circulan en los orbitales moleculares del anillo aromático.



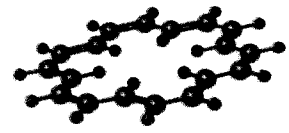
Note que la corriente anular aromática produce efectos diferentes en el interior y el exterior del anillo. Si el anillo fuera lo suficientemente grande para tener protones "dentro" y "fuera", los protones del exterior se desprotegerían y absorberían en un campo menor a lo normal, pero los protones del interior estarían *protegidos* y absorberían a un campo más alto que el normal. Esta predicción se ha comprobado con estudios en el [18] anuleno, un polieno conjugado cíclico de 18 electrones π que contiene un número de Hückel de electrones ($4n + 2 = 18$ cuando $n = 4$). Los seis protones interiores del anuleno [18] están muy protegidos por la corriente del anillo aromático y absorben a $-3.0\ \delta$ [esto es, 3.0 ppm *campo arriba* del TMS (tetrametil silano)]; en cambio, los 12 protones del exterior están marcadamente desprotegidos y absorben en la región aromática típica a 9.3 ppm campo debajo del TMS.



Anuleno [18]

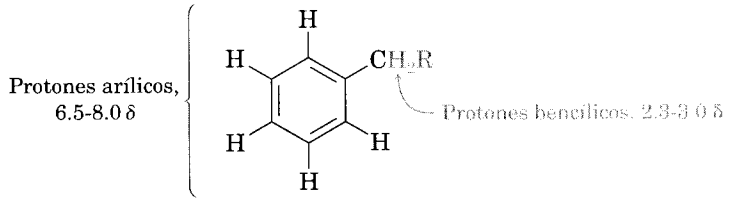
H interior: $-3.0\ \delta$

H exterior: $9.3\ \delta$



La presencia de una corriente anular es una característica de todas las moléculas aromáticas de Hückel y es una buena prueba de aromaticidad. Por ejemplo, el benceno, una molécula aromática de seis electrones π, absorbe a 7.37 δ, pero el ciclooctatetraeno, una molécula no aromática de ocho electrones π, absorbe a 5.78 δ.

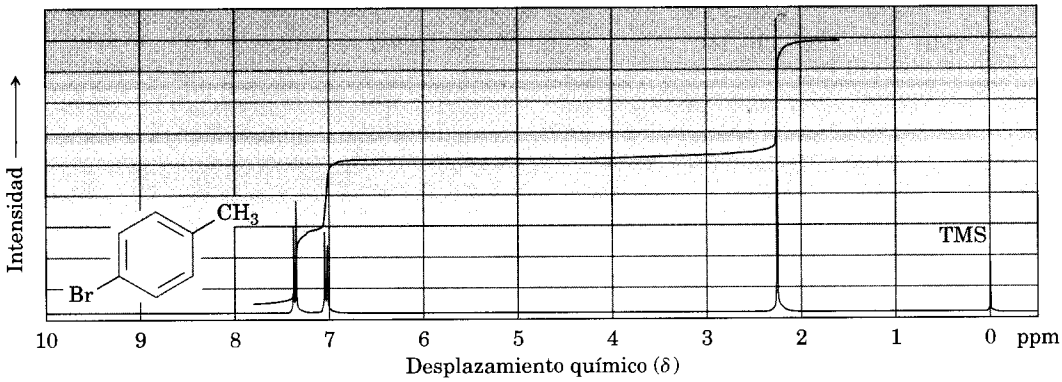
Los hidrógenos en el carbono siguiente a los anillos aromáticos también presentan absorciones distintivas en el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN). Los protones bencílicos absorben normalmente campo debajo de otros protones de alcano en la región de 2.3 a 3.0 δ.



El espectro ^{1}H RMN del *p*-bromotolueno (Fig. 15.16) presenta muchas de las características que hemos explicado. Los protones aromáticos aparecen como dos dobletes a 7.02 y 7.45 δ y los protones del metilo bencílico absorben en un singulete definido a 2.29 δ. La integración del espectro muestra la relación esperada 2:2:3 de áreas pico.

FIGURA 15.16 ▼

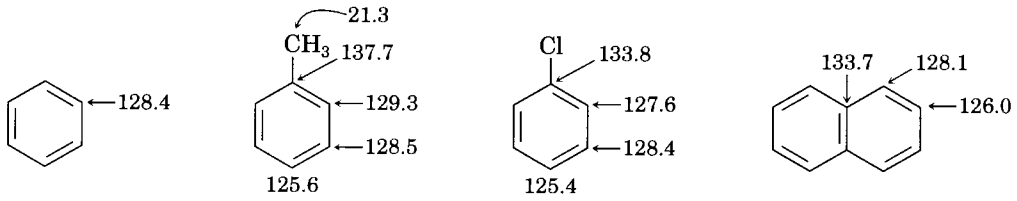
Espectro ^{1}H RMN del *p*-bromotolueno.



Los átomos de carbono de un anillo aromático absorben en el intervalo de 110-140 δ en el espectro ^{13}C RMN, como se indica en los ejemplos de la figura 15.17. Estas sustancias se distinguen fácilmente de los carbonos de alcanos, pero se presentan en el mismo intervalo que los carbonos de alquenos. Así, la presencia de absorciones de ^{13}C a 110-140 δ no basta para establecer la presencia de un anillo aromático. Se necesita evidencia que lo confirme a partir de los espectros infrarrojo, ultravioleta o ^{1}H RMN.

FIGURA 15.17 ▼

Algunas absorciones de ^{13}C de RMN de compuestos aromáticos (unidades δ).



Benceno **Tolueno** **Clorobenceno** **Naftaleno**

En la tabla 15.2 se resumen los tipos de información que pueden obtenerse de las diferentes técnicas de espectroscopia.

TABLA 15.2 Resumen de información espectroscópica de compuestos aromáticos

Clase de espectroscopia	Posición de la absorción	Interpretación
Infrarrojo (cm^{-1})	3030	Estiramiento C–H arílico
	1500 y 1600	Dos absorciones debidas a movimientos del anillo
	690-900	Flexión intensa de C–H fuera del plano
Ultravioleta (nm)	205	Absorción intensa
	255-275	Absorción débil
^1H RMN (δ)	2.3-3.0	Protones bencílicos
	6.5-8.0	Protones arílicos
^{13}C RMN (δ)	110-140	Carbonos del anillo aromático

QUÍMICA EN ACCIÓN

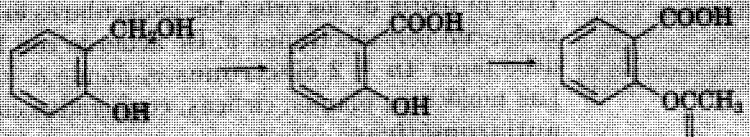
Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroidales

Sea en "el codo del tenista", las torceduras de tobillo o las molestias en la rodilla, dolor e inflamación aparecen juntos; sin embargo, su origen es muy diferente y se dispone de fármacos poderosos para tratarlos por separado. Por ejemplo, la codeína es un *analgésico* potente que se utiliza en el tratamiento del dolor, en tanto que la cortisona y los esteroides relacionados con ella son agentes *antiinflamatorios* potentes que se emplean contra la artritis y otras inflamaciones paralizantes. Cuando son dolores e inflamaciones menores, ambos problemas se tratan al mismo tiempo con un medicamento común, de venta

(continúa) ▶

libre, conocido como *NSAID* (por las siglas en inglés de *fármaco antiinflamatorio no esteroidal*).

El antiinflamatorio no esteroidal más común es la aspirina, o ácido acetilsalicílico, cuyo uso se remonta a finales del siglo XIX. Desde antes de Hipócrates, 400 a. C., se sabe que la fiebre disminuye masticando la corteza de sauce. En 1827 se encontró que el agente activo en dicha corteza es un compuesto aromático llamado *salicina*, el cual puede convertirse en alcohol salicílico haciéndolo reaccionar con agua (*hidrólisis*); luego, al oxidarlo, el resultado es ácido salicílico. Este ácido resultó más efectivo que la salicina en el tratamiento de las fiebres; además, posee propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Por desgracia, es demasiado corrosivo para las paredes del estómago para poder utilizarlo diario. La conversión del grupo –OH fenólico en éster acetato produce ácido acetilsalicílico, que ha comprobado ser tan potente como el salicílico y menos corrosivo para el estómago.

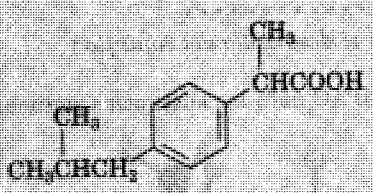


Alcohol salicílico **Ácido salicílico** **Ácido acetilsalicílico (aspirina)**

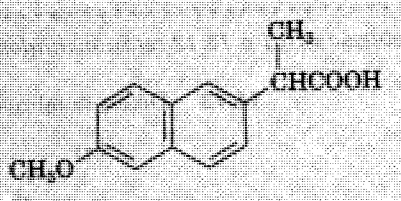
A pesar de lo extraordinario de sus propiedades, la aspirina es más peligrosa de lo que se creía. Su toxicidad es tal, que sólo unos 15 g pueden ser fatales para un niño pequeño; puede ocasionar sangrado del estómago y reacciones alérgicas a quienes la consumen por tiempo prolongado. Aún más seria es una condición, llamada *síndrome de Reye*, reacción potencialmente fatal que se observa algunas veces en los niños que se recuperan de la gripe. Como consecuencia de estos problemas se han desarrollado numerosos antiinflamatorios no esteroidales en las dos últimas décadas. Entre los más notables se encuentran el ibuprofeno y el naproxeno. Al igual que la aspirina, ambos son compuestos aromáticos relativamente sencillos que contienen un grupo ácido carboxílico en una cadena lateral. El ibuprofeno (o ibuprofén) se expende con los nombres de Advil, Motrin, Nuprin y otros; tiene aproximadamente la misma potencia que la aspirina, pero tiende a ocasionar menos malestar estomacal. El naproxeno (o naproxén), con los nombres comerciales de Naprosyn y Aleve, tiene también una potencia similar a la aspirina, pero permanece activo en el organismo un tiempo seis veces mayor.



Muchos atletas recurren a estos fármacos para aliviar dolores y molestias.



Ibuprofeno (Advil, Motrin, Nuprin)



Naproxeno (Naprosyn, Aleve)

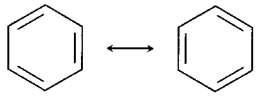
Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

antiaromático, 568
areno, 562
aromático, 560
bencilo, 562
compuesto aromático policíclico, 577
corriente anular, 579
fenilo, 562
heterociclo, 573
meta, 563
orto, 563
para, 568
regla de Hückel de $4n + 2$, 568

El término **aromático** se utiliza por razones históricas para referirse a la clase de compuestos relacionada estructuralmente con el benceno. Los compuestos aromáticos se nombran sistemáticamente de acuerdo con las reglas de la IUPAC, pero muchos tienen nombres comunes que también se usan. Los bencenos disustituidos se nombran como **orto** (disustituidos 1,2), **meta** (disustituidos 1,3) y **para** (disustituidos 1,4). La unidad C_6H_5- se denomina grupo **fenilo**, y la unidad $C_6H_5CH_2-$ es el grupo **bencilo**.

Según la teoría de la resonancia, el benceno es un híbrido en resonancia de dos estructuras equivalentes:



Para la teoría de los orbitales moleculares es una molécula plana, cíclica, conjugada, con seis electrones π. De acuerdo con la **regla de Hückel**, una molécula debe tener $\mathbf{4}n + \mathbf{2}$ **electrones** π, donde $n = 0, 1, 2, 3$, etc. para ser aromática. Las moléculas planas, cíclicas, conjugadas con otro número de electrones π son **antiaromáticas.**

Otras clases de moléculas, además de los compuestos semejantes al benceno, también pueden ser aromáticas. Por ejemplo, el anión ciclopentadienilo y el catión cicloheptatrienilo son iones aromáticos. La piridina, un **heterociclo** de seis miembros que contiene nitrógeno, es aromático y se parece electrónicamente al benceno. El pirrol, un heterociclo de cinco miembros, se asemeja al anión ciclopentadienilo.

Los compuestos aromáticos tienen las características siguientes:

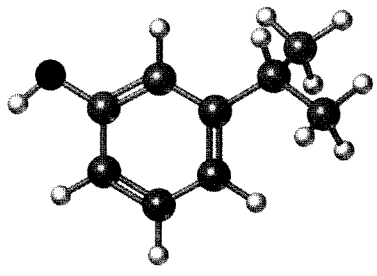
- Son cíclicos, planos y conjugados.
- Presentan una estabilidad inusual. El benceno, por ejemplo, tiene un calor de hidrogenación de 150 kJ/mol menos que el que podría esperarse para un trieno cíclico.
- Reaccionan con los electrófilos para dar productos de sustitución, en que se retiene la conjugación cíclica, en vez de productos de adición, en los cuales se destruye la conjugación.
- Tienen un número de Hückel de electrones π, $4n + 2$, deslocalizados sobre el anillo entero.

Visualización de la química

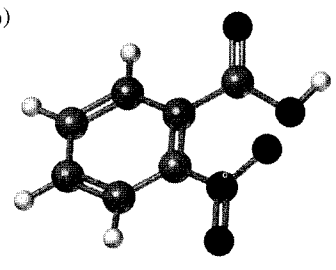
(*Los problemas 15.1 a 15.12 están incluidos en el desarrollo del capítulo.*)

15.13 Dé los nombres IUPAC para las sustancias siguientes (negro = 0, gris = N):

(a)

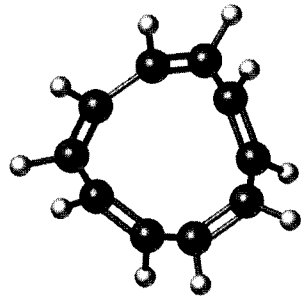


(b)



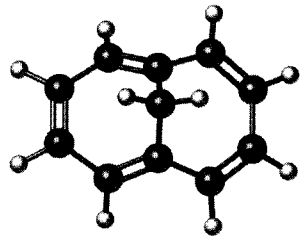
15.14 Todo *cis*-ciclodecapentaeno es una molécula estable que presenta una sola absorción en su espectro ^{1}H RMN a 5.67 δ. Diga si es aromático y explique el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN).

Todo cis-ciclodecapentaeno

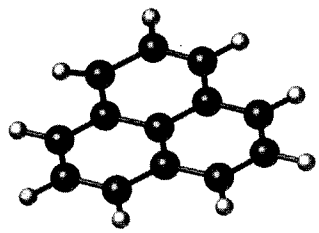


15.15 El 1,6-metanonaftaleno tiene un espectro de ^{1}H RMN interesante, en el cual los ocho hidrógenos alrededor del primero absorben a 6.9-7.3 δ, mientras que los dos protones CH_2 absorben a –0.5 δ. Diga si es aromático y explique el espectro de RMN.

1,6-Metanonaftaleno

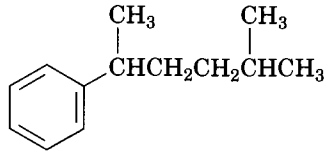


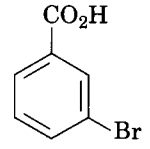
15.16 El modelo molecular siguiente es de un carbocatión. Dibuje dos estructuras en resonancia para el mismo e indique las posiciones de los dobles enlaces.

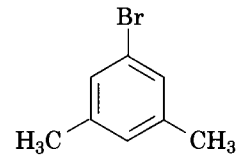


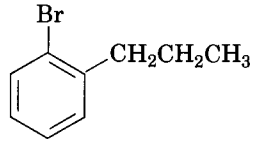
Problemas adicionales

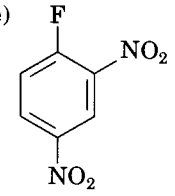
15.17 Dé los nombres IUPAC para los compuestos siguientes:

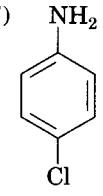
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

15.18 Dibuje estructuras que correspondan a los nombres siguientes:
(a) 3-Metil-1,2-bencenodiamina
(b) 1,3,5-Bencenotriol
(c) 3-Metil-2-fenilhexano
(d) Ácido *o*-aminobenzoico
(e) *m*-Bromofenol
(f) 2,4,6-Trinitrofenol (ácido pícrico)
(g) *p*-Yodonitrobenceno

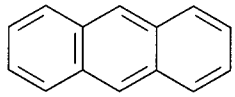
15.19 Dibuje y dé nombre a todos los posibles isómeros de:
(a) Dinitrobenceno (b)Bromodimetilbenceno (c) Trinitrofenol

15.20 Dibuje y dé nombre a todos los compuestos aromáticos posibles con la fórmula C_7H_7Cl.

15.21 Dibuje y dé nombre a todos los compuestos aromáticos posibles con la fórmula C_8H_9Br. (Hay 14.)

15.22 Proponga estructuras para hidrocarburos aromáticos que satisfagan las descripciones siguientes:
(a) C_9H_{12}; sólo da un producto $C_9H_{11}Br$ por sustitución con bromo
(b) $C_{10}H_{14}$; nada más da un producto $C_{10}H_{13}Cl$ por sustitución con cloro
(c) C_8H_{10}; da tres productos C_8H_9Br por sustitución con bromo
(d) $C_{10}H_{14}$; proporciona dos productos $C_{10}H_{13}Cl$ por sustitución con cloro

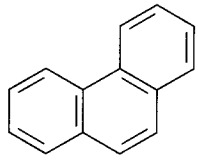
15.23 Hay cuatro estructuras de resonancia para el antraceno, una de las cuales se ilustra; dibuje las otras tres.



Antraceno

15.24 Observe las tres estructuras de resonancia del naftaleno que se muestran en la sección 15.9 y explique por qué no todos los enlaces carbono–carbono tienen la misma longitud. El enlace C1–C2 es de 136 pm de largo, mientras que el enlace C2–C3 es de 139 pm de largo.

15.25 Hay cinco estructuras de resonancia para el fenantreno, una de las cuales se muestra. Dibuje las otras cuatro.

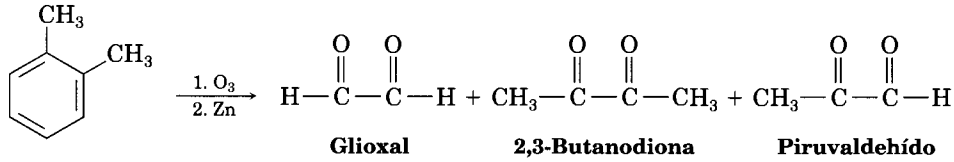


Fenantreno

15.26 Observe las cinco estructuras de resonancia del fenantreno (problema 15.25) y diga cuál de sus enlaces carbono–carbono es el más corto.

15.27 Utilice los datos de la figura 15.2 para calcular el calor de hidrogenación, $\delta H^\circ_{\text{hidróg}}$, para la hidrogenación parcial del benceno, con el fin de producir 1,3-ciclohexadieno. ¿La reacción es exotérmica o endotérmica?

15.28 En 1932, A. A.Levine y A. G.Cole estudiaron la ozonólisis del *o*-xileno y aislaron tres productos: glioxal, 2,3-butanodiona y piruvaldehído:



Glioxal **2,3-Butanodiona** **Piruvaldehído**

¿En qué proporción espera que se formen los tres productos si el *o*-xileno es un híbrido de resonancia de dos estructuras? La proporción real encontrada fue tres partes de glioxal, una de 2,3-butanodiona y dos de piruvaldehído. ¿Qué conclusiones puede sacar acerca de la estructura del *o*-xileno.

15.29 Al tratar el 3-Clorociclopropeno con $AgBF_4$ se obtiene un precipitado de AgCl y una solución estable de un producto que muestra una sola absorción en el espectro de ^1H de RMN a 11.04 δ. Prediga una estructura posible para el producto y su relación con la regla de Hückel.



3-Clorociclopropeno

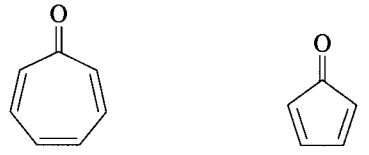
15.30 Dibuje un diagrama de energía para los tres orbitales moleculares del sistema de ciclopropenilo (C_3H_3). ¿Cómo están ocupados estos orbitales moleculares en el anión, el catión y en el radical ciclopropenilo? ¿Cuál de las tres sustancias es aromática de acuerdo con la regla de Hückel?

15.31 El ciclopropano es sumamente reactivo debido a su elevada tensión angular. Aunque la metilciclopropenona experimenta mayor esfuerzo de tensión que la ciclopropanona, es muy estable y se puede destilar. Explique esto tomando en cuenta la polaridad del grupo carbonilo.



Ciclopropanona **Metilciclopropenona**

15.32 La cicloheptatrienona es estable, pero la ciclopentadienona es tan reactiva que no se puede aislar. Explique la razón.



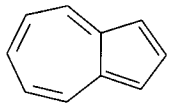
Cicloheptatrienona **Ciclopentadienona**

15.33 ¿Cuál esperaría usted que fuera más estable: el radical, el catión, o el anión ciclononatetraenilo?

15.34 ¿Cómo puede convertir el 1,3,5,7-ciclononatetraeno en una sustancia aromática?

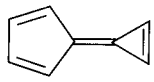
15.35 El compuesto A, C_8H_{10}, origina tres productos de sustitución, C_8H_9Br, al reaccionar con Br_2. Proponga dos estructuras posibles para A. El espectro de ^1H de RMN de A muestra un multiplete complejo de cuatro protones a 7.0 δ y un singulete de seis protones a 2.30 δ. ¿Cuál es la estructura de A?

15.36 El azuleno, un isómero del naftaleno, tiene un momento dipolar notablemente grande para un hidrocarburo (μ = 1.0 D). Explique el motivo utilizando estructuras de resonancia.



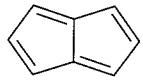
Azuleno

15.37 El caliceno, al igual que el azuleno (problema 15.36), tiene un momento dipolar inusualmente grande para un hidrocarburo. Explique la razón mediante estructuras de resonancia.

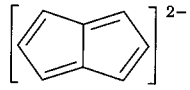


Caliceno

15.38 El pentaleno es una molécula que nunca se ha podido aislar. Sin embargo, el dianión pentaleno es bien conocido y muy estable. Explique el motivo.

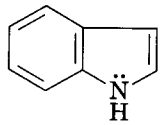


Pentaleno



Dianión pentaleno

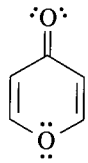
15.39 El indol es un heterociclo aromático que tiene un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirrol. Ilustre los orbitales del indol.



Indol

(a) ¿Cuántos electrones π tiene el indol?
(b) ¿Cuáles son las relaciones electrónicas del indol y el naftaleno?

15.40 Por reacción con ácido, la 4-pirona es protonada sobre el oxígeno del grupo carbonilo; el resultado es un producto catiónico estable. Explique por qué el producto protonado es muy estable.



4-Pirona

15.41 El 1-fenil-2-buteno tiene una absorción en el ultravioleta a $\lambda_{máx}$ = 208 nm (ε = 8000). Por tratamiento con una cantidad pequeña de ácido fuerte, ocurre una isomerización y se for-

ma una nueva sustancia con $\lambda_{máx}$ = 250 nm (ε = 15 800). Proponga una estructura para este isómero y sugiera un mecanismo para su formación.

15.42 ¿Cuál es la estructura de un hidrocarburo que tiene M^+ = 120 en su espectro de masa y el espectro de ^1H RMN siguiente?

7.25 δ (5 H, singulete amplio); 2.90 δ (1 H, septeto, J = 7 Hz);
1.22 δ (6 H, doblete, J = 7 Hz)

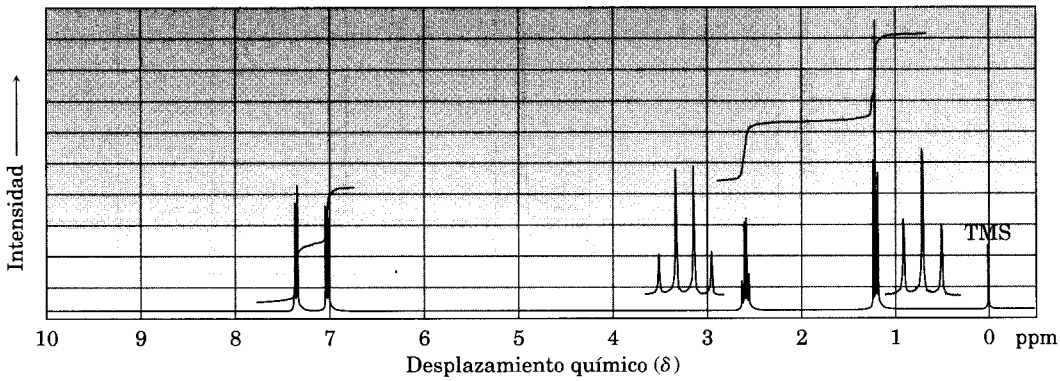
15.43 Proponga estructuras para compuestos que se adapten a las descripciones siguientes:
(a) $C_{10}H_{14}$

^1H RMN: 7.18 δ (4 H, singulete amplio); 2.70 δ (4 H, cuarteto, J = 7 Hz);
1.20 δ (6 H, triple, J = 7 Hz)
IR: 745 cm^{-1}

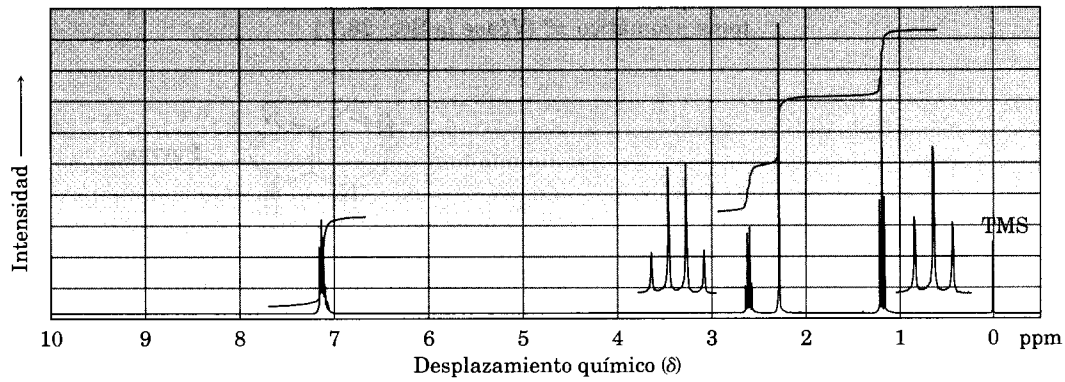
(b) $C_{10}H_{14}$
^1H RMN: 7.0 δ (4 H, singulete amplio); 2.85 δ (1 H, septeto, J = 8 Hz);
2.28 δ (3 H, singulete); 1.20 δ (6 H, doblete, J = 8 Hz)
IR: 825 cm^{-1}

15.44 Proponga estructuras para compuestos aromáticos que tengan los espectros de ^1H de RMN siguientes:

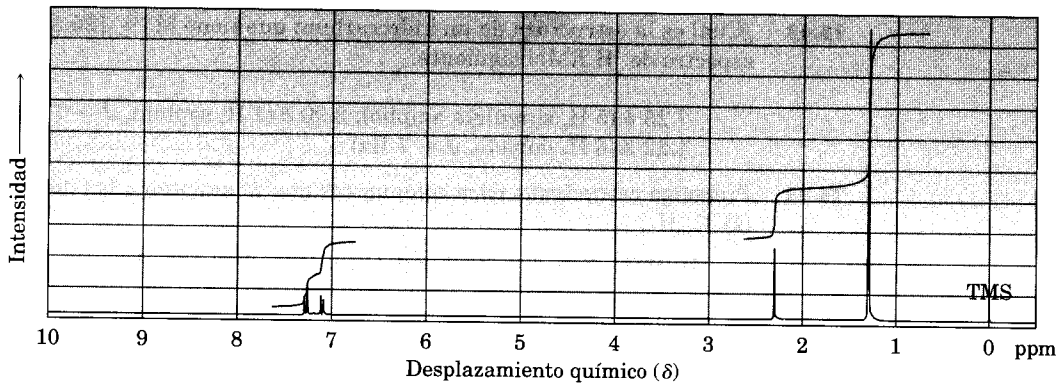
(a) C_8H_9Br
IR: 820 cm^{-1}



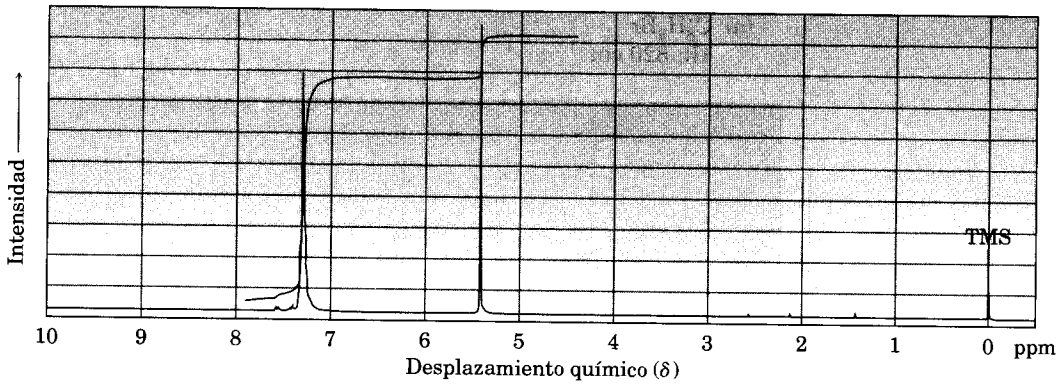
(b) C_9H_{12}
IR: 750 cm^{-1}



(c) $C_{11}H_{16}$
IR: 820 cm^{-1}

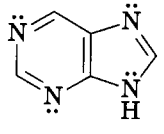


15.45 Proponga una estructura para una molécula $C_{14}H_{12}$ que tenga el espectro de ^1H de RMN siguiente: una absorción en el IR a 700, 740 y 890 cm^{-1}.



Perspectiva

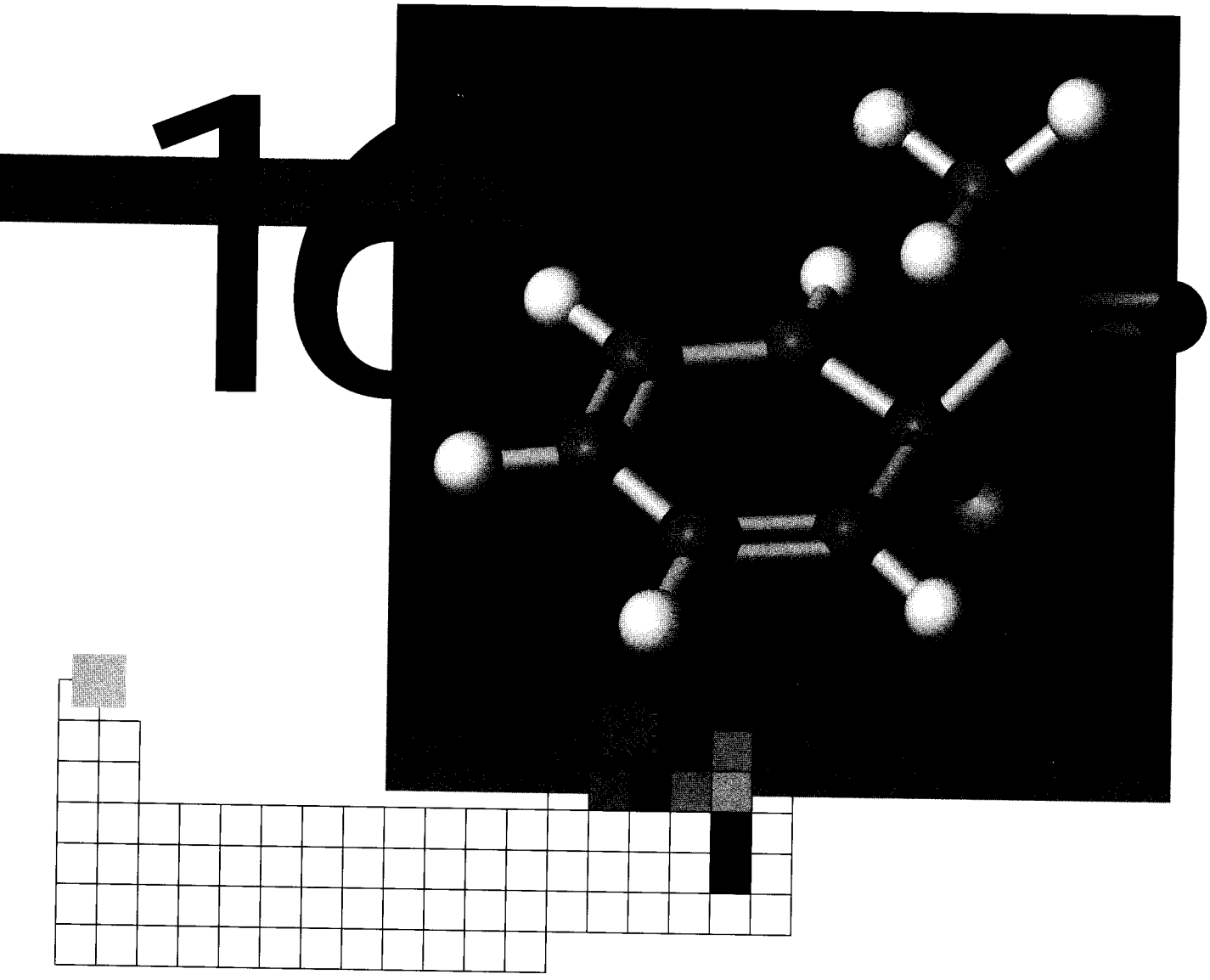
15.46 Los derivados de la purina heterociclo aromática son constituyentes de los DNA y los RNA. ¿Por qué la purina es aromática? ¿Cuántos electrones *p* puede donar cada nitrógeno al sistema aromático π? (Véase la Sec. 28.7.)



Purina

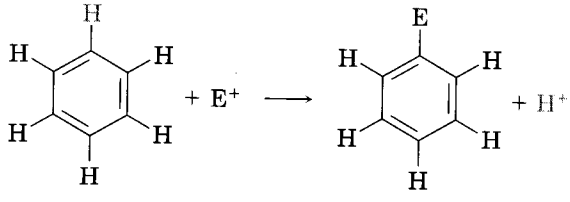
15.47 Las reacciones de sustitución aromática se efectúan por la adición de un electrófilo —por ejemplo, Br^+— al anillo aromático para producir un carbocatión alílico intermediario, seguido por la pérdida de H^+. Proponga la estructura del intermediario formado para la reacción del benceno con Br^+. (Véase la Sec. 16.1.)

15.48 La reacción de sustitución de tolueno con Br_2 puede, en principio, originar la formación de tres productos bromotolueno isómeros. Sin embargo, en la práctica sólo se forman en cantidades apreciables el *o*- y el *p*-tolueno. El isómero meta no se forma. Dibuje las estructuras de los tres carbocationes intermediarios posibles (problema 15.47) y explique por qué los productos orto y para predominan sobre el meta. (Véase las Secs. 16.5 y 16.6.)



Química del benceno: sustitución electrofílica aromática

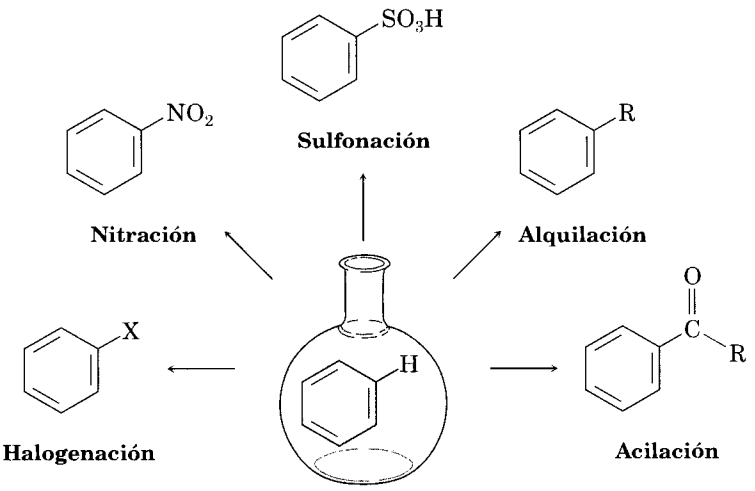
La reacción más común de los compuestos aromáticos es la **sustitución electrofílica aromática**; esto es, un electrófilo (E^+) reacciona con un anillo aromático y sustituye uno de los hidrógenos:



Se pueden introducir en el anillo aromático muchos sustituyentes diferentes por reacciones electrofílicas de sustitución. Si seleccionamos los reactivos apropiados, es posible **halogenar** el anillo aromático (sustituir con un halógeno: −F, −Cl, −Br o −I), **nitrarlo** (reemplazar con un grupo nitro:$-NO_2$), **sulfonarlo** (cambiar por un grupo ácido sulfónico: $-SO_3H$), **alquilarlo** (sustituir con un grupo alquilo: −R), o **acilarlo** (reemplazar con un grupo acilo: −COR). Podemos partir de materiales sencillos y preparar millares de compuestos aromáticos sustituidos (Fig. 16.1).

FIGURA 16.1

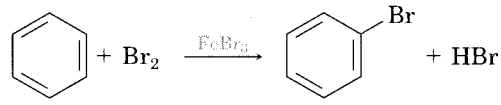
Algunas reacciones de sustitución electrofílica aromática.



Todas estas reacciones y muchas más se efectúan por un mecanismo similar. Empecemos a estudiar el proceso observando una reacción en detalle, la bromación del benceno.

16.1 Bromación de anillos aromáticos

Un anillo aromático, con sus seis electrones π en un sistema cíclico conjugado, es un sitio de densidad electrónica. Además, los electrones π del benceno son accesibles estéricamente a los reactivos atacantes debido a su colocación arriba y abajo del plano del anillo. Así, el benceno actúa como un donador de electrones (una base de Lewis o un nucleófilo) en la mayor parte de sus propiedades químicas, y la mayoría de estas reacciones tiene lugar con receptores de electrones (ácidos de Lewis o electrófilos). Por ejemplo, el benceno reacciona con Br_2 en presencia de $FeBr_3$ como catalizador y da el producto de sustitución bromobenceno.



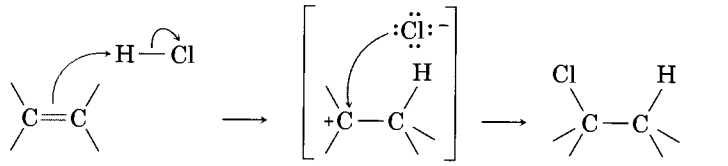
Benceno **Bromobenceno (80%)**

Las reacciones de sustitución electrofílica son características de todos los anillos aromáticos, no sólo del benceno y los bencenos sustituidos. Más aún, la capacidad de un compuesto para presentar sustitución electrofílica es una buena prueba de su aromaticidad.

Antes de ver cómo se efectúa la *sustitución* aromática, recordemos brevemente lo que dijimos en el capítulo 6 acerca de las *adiciones* electrofílicas a los alquenos. Cuando se añade un reactivo como el HCl a un alqueno, el H^+ electrofílico se aproxima a los orbitales *p* del doble enlace y forma un enlace con uno de los carbonos, dejando una carga positiva en el otro carbón. El nucleófilo ion Cl^- ataca a este carbocatión intermediario y el resultado es el producto de adición (Fig. 16.2).

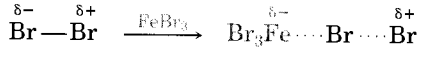
FIGURA 16.2 ▼

Mecanismo de una reacción electrofílica de adición a un alqueno.



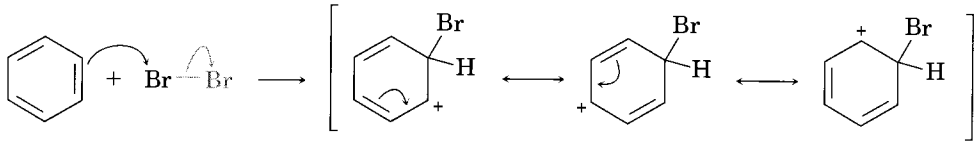
Alqueno **Carbocatión intermediario** **Producto de adición**

Una reacción de *sustitución* electrofílica aromática se inicia en una forma similar, pero hay algunas diferencias. Una es que los anillos aromáticos son menos reactivos hacia los electrófilos que los alquenos. Por ejemplo, el Br_2 en solución en CH_2Cl_2 reacciona instantáneamente con la mayor parte de los alquenos, pero no reacciona a temperatura ambiente con el benceno. Para bromar el benceno es necesario un catalizador, por ejemplo el $FeBr_3$. El catalizador hace que la molécula de Br_2 sea más electrofílica polarizándola, con lo que se tiene un $FeBr_4^-Br^+$, especie que reacciona como si fuera Br^+.



Bromo (un electrófilo débil) **Bromo polarizado (un electrófilo fuerte)**

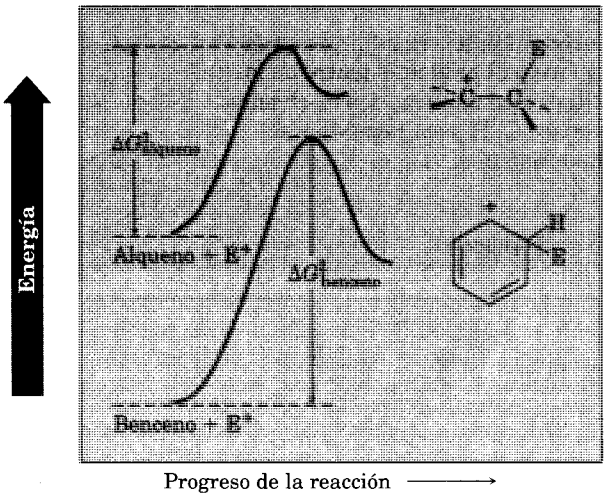
La molécula polarizada de Br_2 es atacada por el sistema nucleofílico de electrones π del anillo de benceno en una etapa lenta, limitante de la velocidad, para producir un carbocatión intermediario no aromático. Este carbocatión es doblemente alílico (recuerde al catión alílico, Sec. 11.9) y tiene tres formas de resonancia:



Aunque es estable en comparación con los carbocationes alílicos típicos, el intermediario en la sustitución electrofílica aromática es mucho menos estable que el anillo de benceno del que se partió con sus 150 kJ/mol(36 kcal/mol) de estabilidad aromática. Así, el ataque electrofílico a un anillo bencénico es endergónico, tiene una energía de activación apreciable y es de preferencia un reacción lenta, En la figura 16.3 se presentan diagramas de energía de reacción en los que se compara la reacción de un electrófilo con un alqueno y un benceno. La reacción del benceno es más lenta ($\Delta G^{\ddagger}$ más elevado) porque la materia de partida es más estable.

FIGURA 16.3 ▼

Comparación de las reacciones de un electrófilo (E^+) con un alqueno y un benceno: $\Delta G^{\ddagger}_{\text{alqueno}} < \Delta G^{\ddagger}_{\text{benceno}}$



Una segunda diferencia entre la adición a un alqueno y la sustitución aromática se presenta después de que se ha formado el carbocatión intermediario. En lugar de la adición de Br^- que da un producto de adición, el carbocatión intermediario pierde H^+ del carbono que lleva el bromo y lleva a un producto de sustitución. Note que esta pérdida de H^+ es similar a la que ocurre en una segunda etapa de una reacción E1 (Sec. 11.4). El efecto neto de la reacción de Br_2 con benceno es la sustitución de H^+ por Br^+; el mecanismo general se presenta en la figura 16.4.

¿Por qué la reacción de Br_2 con benceno toma un curso diferente a su reacción con un alqueno? La respuesta es sencilla: si se efectúa *adición*, la energía de estabilización de 150 kJ/mol del anillo aromático se podría perder y la reacción general podría ser endergónica. Cuando se efectúa una *sustitución*, la estabilidad del anillo aromático se retiene y la reacción es exergónica. En la figura 16.5 se presenta un diagrama de la energía de reacción para el proceso general.

Hay otras muchas clases de sustituciones electrofílicas aromáticas además de la bromación, y se considera que todas se efectúan siguiendo el mismo mecanismo general. Veremos brevemente algunas de estas reacciones en la sección siguiente.

FIGURA 16.4

Mecanismo de la bromación electrofílica del benceno. La reacción se efectúa en dos etapas y comprende un carbocatión intermediario estabilizado por resonancia.

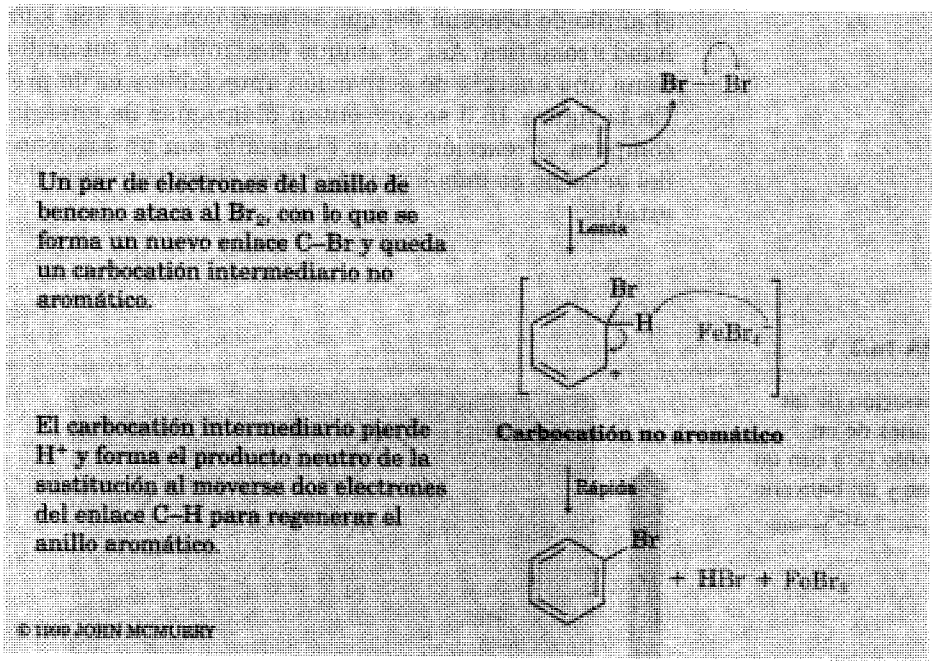
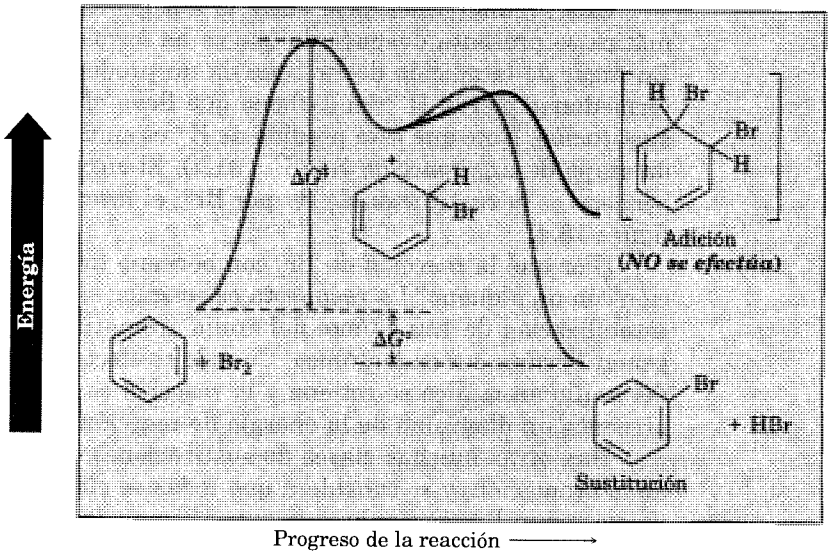


FIGURA 16.5

Diagrama de la energía de reacción para la bromación electrofílica del benceno. El proceso general es exergónico.



Problema 16.1 La monobromación del tolueno da una mezcla de tres productos de bromación. Dibújelos y déles nombre.

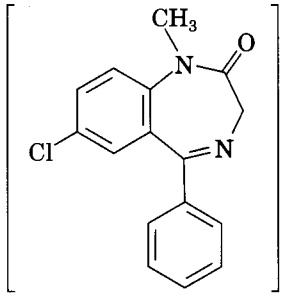
16.2 Otras sustituciones aromáticas

Cloración y yodación aromáticas

El cloro y el yodo pueden introducirse en los anillos aromáticos por reacciones de sustitución electrofílicas, pero el flúor es demasiado reactivo y el rendimiento de productos monofluoroaromáticos por medio de la fluoración directa es bajo. Los anillos aromáticos reaccionan con Cl_2 en presencia del catalizador $FeCl_3$ y producen clorobencenos. Esta clase de reacción se utiliza en la síntesis de numerosos agentes farmacéuticos, incluyendo el tranquilizante diacepam (Valium).



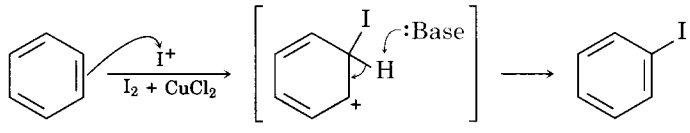
Benceno **Clorobenceno (86%)**



Diacepam

El yodo no es reactivo hacia los anillos aromáticos, por lo que hay que añadir un agente oxidante a la reacción —por ejemplo, peróxido de hidrógeno, o una sal de cobre, como $CuCl_2$—. Estas sustancias aceleran la reacción de yodación oxidando al I_2 hasta una especie electrofílica más poderosa, que reacciona como si fuera I^+. Entonces el anillo aromático ataca al I^+ de forma típica y produce un compuesto de sustitución.

$$I_2 + 2\,Cu^{2+} \longrightarrow 2\,I^+ + 2\,Cu^+$$



Benceno **Yodobenceno (65%)**

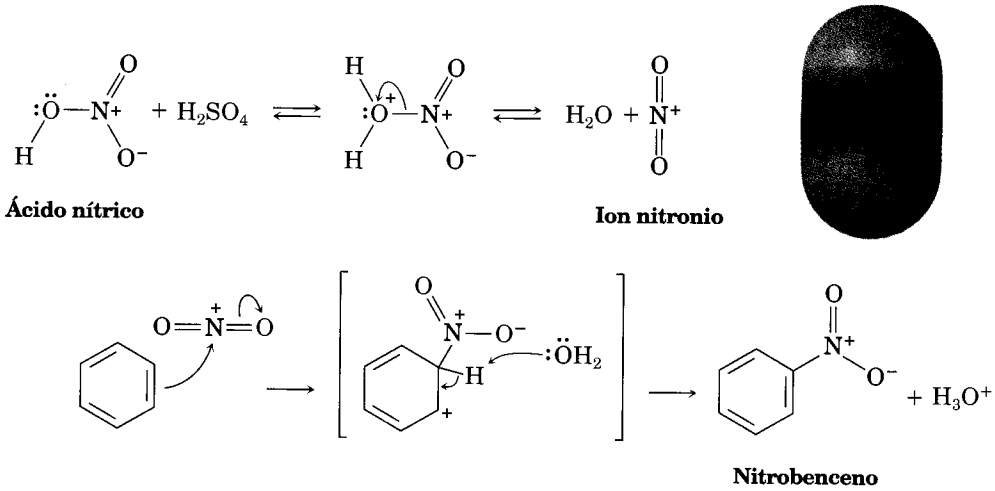
Nitración aromática

Los anillos aromáticos pueden nitrarse por reacción con una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico concentrados. El electrófilo en esta reacción es el ion nitronio,

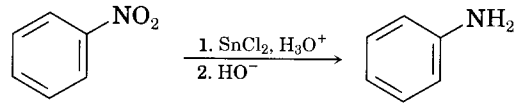
NO_2^+, el cual se genera a partir del HNO_3 por protonación y pérdida de agua. El ion nitronio reacciona con el benceno para producir un carbocatión intermediario en forma muy parecida al Br^+. La pérdida de H^+ por este intermediario da el producto neutro de sustitución, el nitrobenceno (Fig. 16.6).

FIGURA 16.6 ▼

Mecanismo de la nitración electrofílica de un anillo aromático. Un mapa del potencial electrostático del electrófilo reactivo NO_2^+ muestra que el átomo de nitrógeno es más positivo (azul).



La nitración de un anillo aromático es una reacción particularmente importante porque el producto nitro-sustituido se puede reducir por reactivos como hierro metálico, o $SnCl_2$ para producir una arilamina, $ArNH_2$. La fijación de un nitrógeno a un anillo aromático por la secuencia en dos etapas nitración/reducción es parte clave en la síntesis industrial de colorantes y agentes farmacéuticos. Explicaremos ésta y otras reacciones de los compuestos aromáticos de nitrógeno en el capítulo 24.



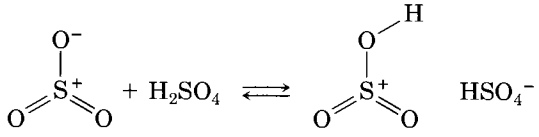
Nitrobenceno **Anilina (95%)**

Sulfonación aromática

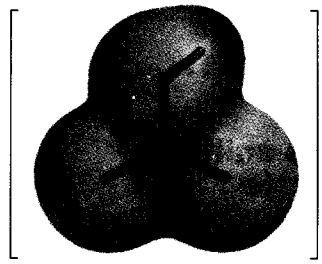
Los anillos aromáticos pueden sulfonarse por reacción con ácido sulfúrico fumante, una mezcla de H_2SO_4 y SO_3. El electrófilo reactivo es HSO_3^+ o el SO_3 neutro, dependiendo de las condiciones de reacción. La sustitución se efectúa mediante el mismo mecanismo en dos etapas que vimos para la bromación y la nitración (Fig. 16.7). Sin embargo, la reacción de sulfonación es fácilmente reversible; se puede efectuar hacia delante o hacia atrás, según las condiciones de reacción. La

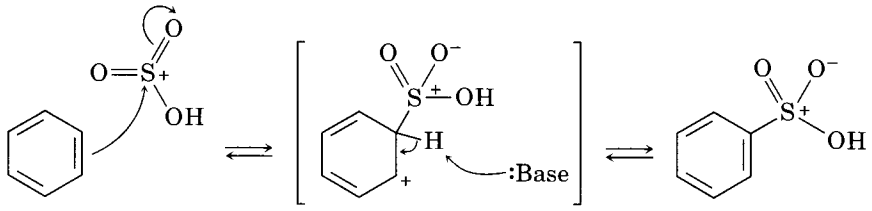
FIGURA 16.7 ▼

Mecanismo de la sulfonación electrofílica de un anillo aromático. Un mapa del potencial electrostático del electrófilo reactivo $HOSO_2^+$ muestra que el azufre y el hidrógeno son los átomos más positivos (azul).



Trióxido de azufre

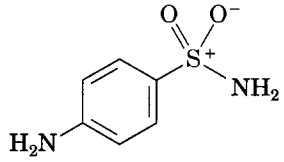




Ácido bencensulfónico

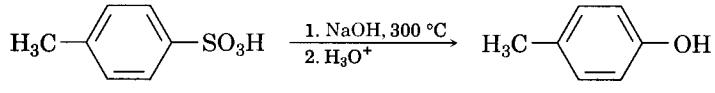
sulfonación se ve favorecida con ácido concentrado, pero el ácido acuoso diluido en caliente ayuda a la desulfonación.

Los ácidos sulfónicos aromáticos son intermediarios valiosos en la preparación de colorantes y productos farmacéuticos. Por ejemplo, las sulfas —como la sulfanilamida— estuvieron entre los primeros antibióticos útiles. Aunque se han sustituido en gran parte con agentes más efectivos, las sulfas aún se utilizan en el tratamiento de la meningitis y de infecciones de las vías urinarias. Estos fármacos se preparan comercialmente por un proceso que incluye la sulfonación aromática como etapa clave.



Sulfanilamida (un antibiótico)

Los ácidos sulfónicos aromáticos también son útiles debido a las propiedades químicas que presentan. El calentamiento de un ácido sulfónico aromático con NaOH a 300 °C en ausencia de un solvente provoca el reemplazo del grupo $-SO_3H$ por $-OH$ y produce un fenol. Los rendimientos en esta reacción llamada **fusión alcalina** generalmente son buenos, pero las condiciones son tan vigorosas que la reacción no es compatible con la presencia de otros sustituyentes, aparte de los grupos alquilo en el anillo aromático.



Ácido *p*-toluensulfónico **(un fenol)**

***p*-Cresol (72%)**

Problema 16.2 ¿Cuántos productos pueden formarse clorando el *o*-xileno (dimetilbenceno), el *m*-xileno y el *p*-xileno?

Problema 16.3 ¿Cómo puede explicar que el deuterio reemplace lentamente los seis hidrógenos del anillo aromático cuando el benceno se trata con D_2SO_4?

16.3 Alquilación de los anillos aromáticos: reacción de Friedel-Crafts

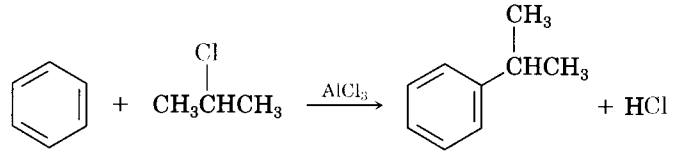
Charles Friedel

Nació en 1832 en Strasbourg, Francia, y estudió en la Sorbona, París. Entrenado como mineralogista y como químico, fue de los primeros en intentar la fabricación de diamantes sintéticos. Fue profesor de mineralogía en la Escuela de Minas, antes de convertirse en 1884 en profesor de química en la Sorbona. Murió en 1899.

James Mason Crafts

Nació en 1839 en Boston, Massachusetts, y se graduó en Harvard en 1858, Aunque nunca recibió el grado de doctor, estudió con químicos eminentes de Europa durante varios años y en 1868 fue nombrado primer profesor de química en la recién fundada Universidad de Cornell en Ithaca, Nueva York. Sin embargo, pronto se cambió al Instituto Tecnológico de Massachusetts, donde fungió como presidente de 1897 a 1900. Murió en 1917.

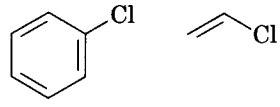
Una de las reacciones de sustitución electrofílicas aromáticas más útiles es la *alquilación*, la fijación de un grupo alquilo al anillo de benceno. Charles Friedel y James Crafts informaron en 1877 que los anillos de benceno pueden alquilarse por reacción con un cloruro de ácido en presencia de cloruro de aluminio como catalizador. Por ejemplo, el benceno reacciona con 2-cloropropano y $AlCl_3$ para producir isopropilbenceno, también llamado cumeno.



Benceno **2-Cloropropano** **Cumeno (80%) (isopropilbenceno)**

La **reacción de alquilación de Friedel-Crafts** es una sustitución electrofílica aromática en la cual el electrófilo es un carbocatión, R^+. El cloruro de aluminio cataliza la reacción ayudando al halogenuro de alquilo a ionizarse en forma muy semejante a cómo el $FeBr_3$ cataliza las bromaciones aromáticas, polarizando al Br_2 (Sec. 16.1). La pérdida de un protón complementa la reacción (Fig. 16.8).

Aunque la alquilación de Friedel-Crafts es de suma utilidad para la síntesis de los alquilbencenos, tiene limitaciones estrictas. Una es que sólo pueden utilizarse halogenuros de *alquilo*. Los fluoruros, cloruros, bromuros y yoduros reaccionan bien, no así los halogenuros de *arilo* o *vinílicos*. La energía de los carbocationes arilo y vinílicos es demasiado alta para que puedan formarse en las condiciones de Friedel-Crafts.



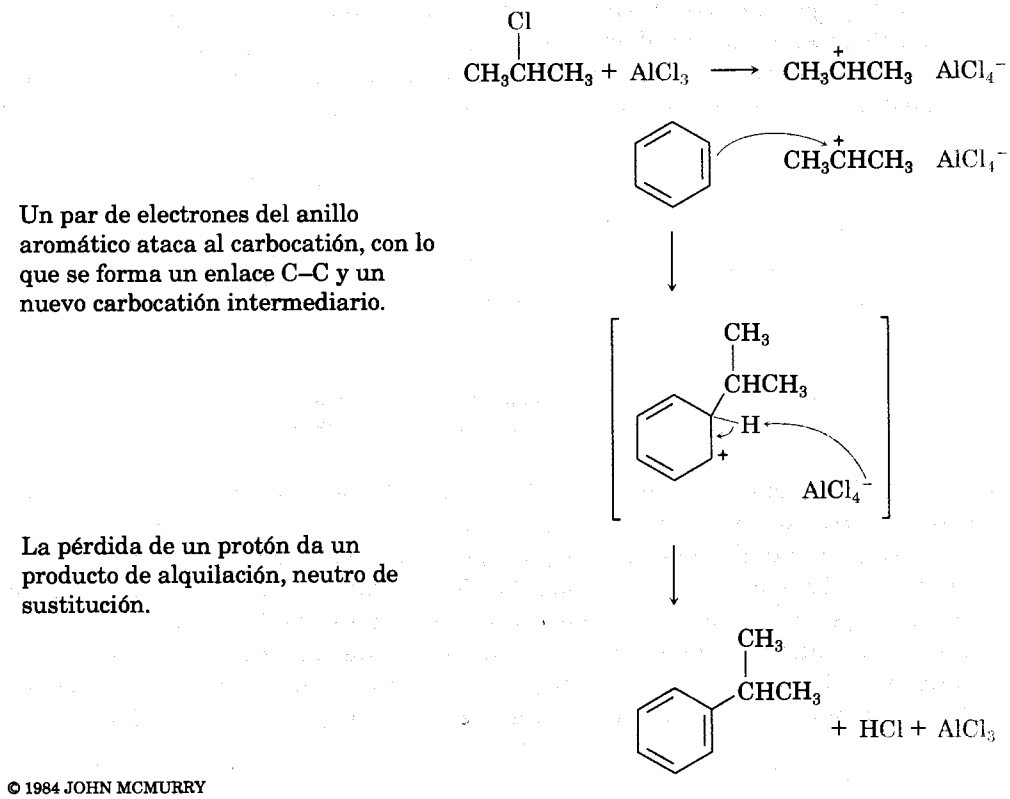
Halogenuro de arilo **Halogenuro vinílico**

NO hay reacción

Una segunda limitación es que la reacción de Friedel-Crafts no funciona en un anillo aromático sustituido por un grupo amino o un grupo que atraiga enérgicamente a los electrones. En la sección 16.5 veremos que la presencia de un

FIGURA 16.8 ▼

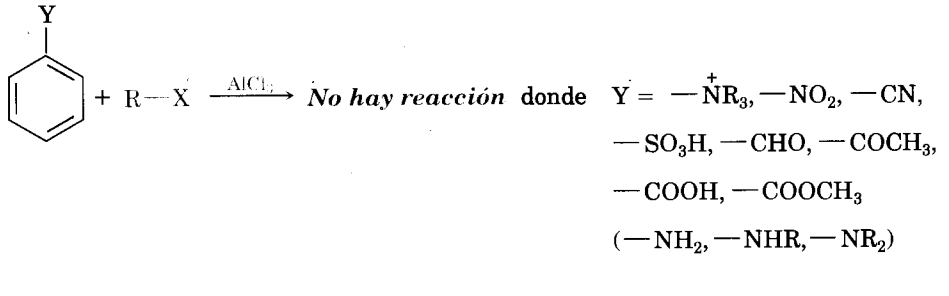
Mecanismo de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts. El electrófilo es un carbocatión generado por ionización, asistida por $AlCl_3$, de un halogenuro de alquilo.



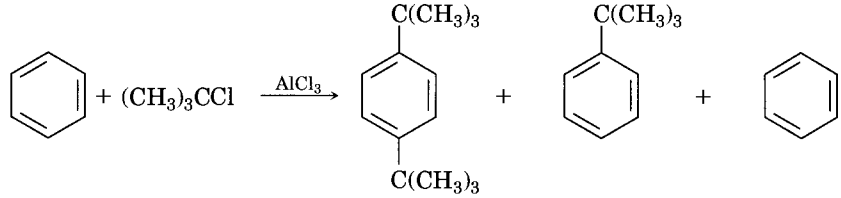
grupo sustituyente en un anillo tiene un efecto drástico sobre la reactividad subsecuente del anillo hacia sustituciones electrofílicas posteriores. Los anillos que contienen cualquiera de los sustituyentes que se enumeran en la figura 16.9 no tienen la suficiente reactividad para presentar la alquilación de Friedel-Crafts.

FIGURA 16.9 ▼

Limitaciones en el sustrato aromático en las reacciones de Friedel-Crafts. No hay reacción si el sustrato tiene un sustituyente que atraiga enérgicamente a los electrones o un grupo amino, el cual reacciona con el catalizador $AlCl_3$ en una reacción ácido-base.

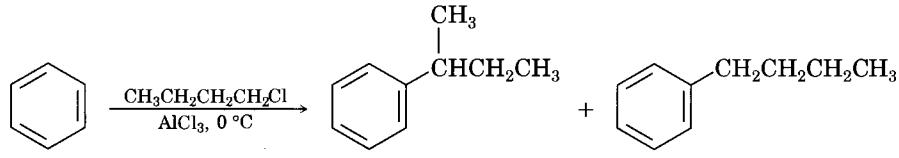


Hay una tercera limitación de la alquilación de Friedel-Crafts: la dificultad que con frecuencia se presenta para detener la reacción después de una sustitución. Una vez que el primer grupo alquilo está unido al anillo, se facilita una segunda reacción de sustitución por razones que explicaremos en la sección siguiente. Así, con frecuencia se observa una *polialquilación.* Por ejemplo, la reacción del benceno con 1 equivalente mol de 2-cloro-2-metilpropano forma *p*-di-*ter*-butilbenceno como producto principal, más cantidades pequeñas de *ter*-butilbenceno y benceno sin reaccionar. Se obtiene un alto rendimiento de producto de monoalquilación sólo si se usa benceno abundantemente.



Producto principal **Producto menor**

Una limitación a la reacción de Friedel-Crafts es el rearreglo del grupo alquilo que ocurre durante la reacción, en particular cuando se emplea un halogenuro primario. La magnitud del rearreglo depende del catalizador, la temperatura de reacción y el solvente de la reacción. Por lo general se presenta un rearreglo menor a temperaturas más bajas; pero se obtienen mezclas de productos. Por ejemplo, el tratamiento de benceno con 1-clorobutano da, aproximadamente, una proporción de 2:1 de productos rearreglados (*sec*-butil) a productos no rearreglados (butil) cuando la reacción se efectúa a 0 °C, con $AlCl_3$ como catalizador.



Benceno ***sec*-Butilbenceno (65%)** **Butilbenceno (35%)**

Estos rearreglos en el carbocatión son similares a los que ocurren durante las adiciones electrofílicas a los alquenos (Sec. 6.12). Por ejemplo, el carbocatión, relativamente inestable, butilo primario producido en la reacción del 1-clorobutano con $AlCl_3$, se rearregla en carbocatión butilo secundario, más estable, por medio del desplazamiento de un átomo de hidrógeno de su par de electrones (ion hidruro, $H:^-$) del C2 al C1.

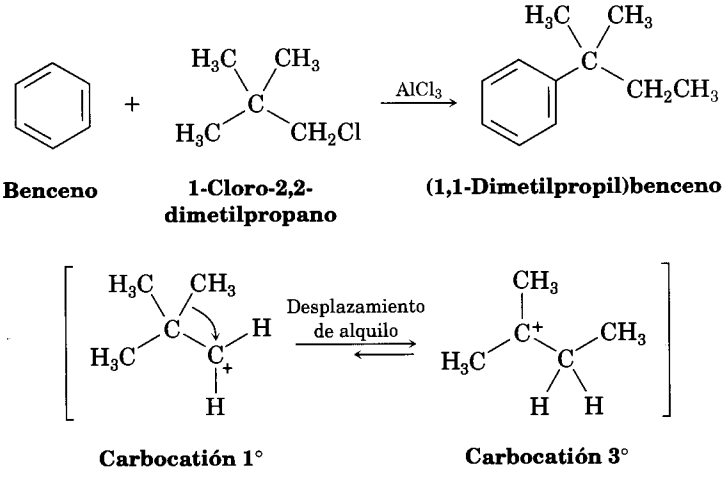


Carbocatión butilo primario **Carbocatión butilo secundario**

En forma similar, se pueden presentar rearreglos en el carbocatión por desplazamientos de *alquilo*. Por ejemplo, la alquilación de Friedel-Crafts del benceno con 1-cloro-2,2-dimetilpropano nada más produce (1,1-dimetilpropil)benceno. El carbocatión primario formado en un inicio se rearregla en un carbocatión terciario debido al desplazamiento de un grupo metilo y su par de electrones del C2 al C1 (Fig. 16.10).

FIGURA 16.10 ▼

El rearreglo de un carbocatión primario en uno terciario durante la reacción de Friedel-Crafts de benceno con 1-cloro-2,2-dimetilpropano se efectúa por el desplazamiento de un grupo alquilo con su par de electrones.

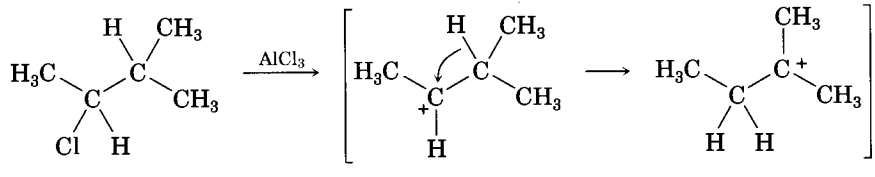


Benceno **1-Cloro-2,2-dimetilpropano** **(1,1-Dimetilpropil)benceno**

Carbocatión 1° **Carbocatión 3°**

Problema de práctica 16.1 La reacción de Friedel-Crafts del benceno con 2-cloro-3-metilbutano en presencia de $AlCl_3$ se efectúa con un rearreglo del carbocatión. ¿Cuál es la estructura del producto?

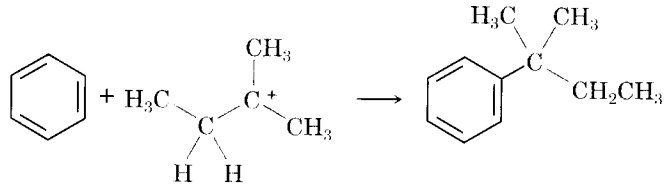
Estrategia Una reacción de Friedel-Crafts comprende la formación inicial de un carbocatión, el cual puede rearreglarse por medio del desplazamiento de un hidruro o de un alquilo; el resultado es un carbocatión más estable. Haga un esquema del carbocatión inicial, evalúe su estabilidad y vea si el desplazamiento de un ion hidruro o de un grupo alquilo de un carbono vecino dará una estabilidad mayor. En el caso presente, el carbocatión inicial es secundario y puede rearreglarse en uno terciario, más estable, desplazando un hidruro:



Carbocatión secundario **Carbocatión terciario**

Utilice este carbocatión terciario, más estable, para completar la reacción de Friedel-Crafts.

Solución

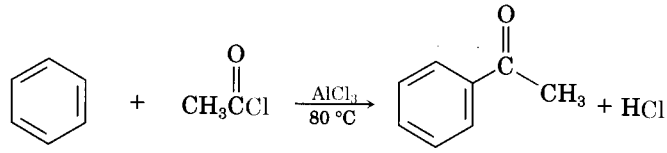


Problema 16.4 ¿Cuál de los halogenuros de alquilo siguientes supone que puede presentar la reacción de Friedel-Crafts *sin* rearreglo? Explique su respuesta.
(a) CH_3CH_2Cl
(b) $CH_3CH_2CH(Cl)CH_3$
(c) $CH_3CH_2CH_2Cl$
(d) $(CH_3)_3CCH_2Cl$
(e) Clorociclohexano

Problema 16.5 ¿Cuál es el principal producto de monosustitución de la reacción de Friedel-Crafts del benceno con 1-cloro-2-metilpropano en presencia de $AlCl_3$?

16.4 Acilación de anillos aromáticos

Se introduce un grupo **acilo,** $-COR$, cuando un compuesto aromático reacciona con un cloruro de ácido carboxílico, RCOCl, en presencia de $AlCl_3$. Por ejemplo la reacción del benceno con cloruro de acetilo produce la cetona, acetofenona.

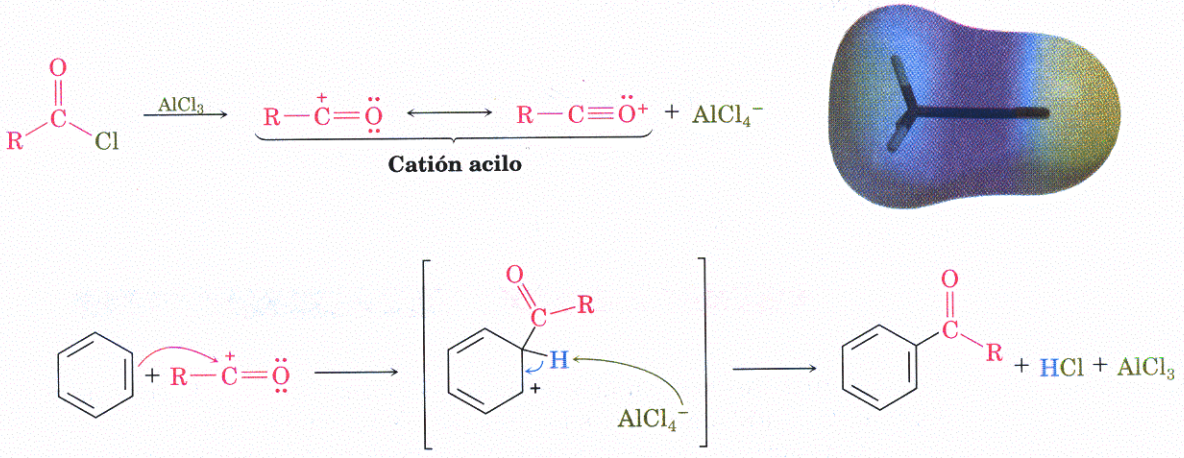


Benceno **Cloruro de acetilo** **Acetofenona (95%)**

El mecanismo de la **acilación de Friedel–Crafts** es similar al de la alquilación de Friedel-Crafts. El electrófilo reactivo es un catión acilo estabilizado por resonancia; se produce por la reacción entre el cloruro de acilo y el $AlCl_3$ (Fig. 16.11). Como indican las estructuras en resonancia de la figura 16.11, un catión acilo se estabiliza por la interacción del orbital vacante en el carbono con el par de electrones no compartidos en el carbono vecino. Una vez formado, un catión acilo no se rearregla; más bien, es atacado por un anillo aromático y da un producto de sustitución no rearreglado.

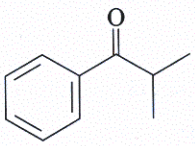
FIGURA 16.11 ▼

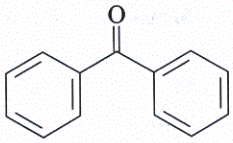
Mecanismo de reacción de acilación de Friedel-Crafts. El electrófilo es un catión acilo, estabilizado por resonancia, cuyo mapa de potencial electrostático indica que el carbono es el átomo más positivo (azul).



A diferencia de las sustituciones múltiples que con frecuencia se efectúan en las alquilaciones de Friedel-Crafts, las acilaciones nunca ocurren más de una a la vez en un anillo. Esto se debe a que el producto acilbenceno siempre es menos reactivo que el material no acilado del que se deriva. En la siguiente sección tomaremos en cuenta estas diferencias de reactividad.

Problema 16.6 Identifique el cloruro de ácido carboxílico que debió usarse en una reacción de acilación de Friedel-Crafts para reparar cada uno de los acilbencenos siguientes:

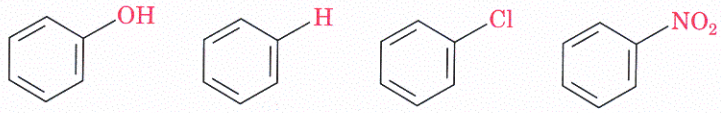
(a) 

(b) 

16.5 Efectos de los sustituyentes en los anillos aromáticos sustituidos

Cuando la reacción de sustitución electrofílica se efectúa con el benceno, solamente se puede formar un producto; pero, ¿qué sucedería si efectuáramos una reacción con un anillo aromático que ya tiene algún sustituyente? Un sustituyente que ya existe en el anillo tiene dos efectos:

1. Afecta la *reactividad* del anillo aromático. Algunos sustituyentes activan el anillo, haciéndolo más reactivo que el benceno, y otros lo desactivan, volviéndolo menos reactivo que el benceno. En la nitración aromática, por ejemplo, un sustituyente –OH hace que el anillo sea 1000 veces más reactivo que el benceno, mientras que un sustituyente $-NO_2$ lo vuelve más de 10 millones de veces menos reactivo.

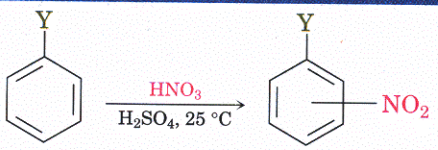


Velocidad relativa de nitración	1000	1	0.033	6×10^{-8}

Reactividad

2. Los sustituyentes afectan la *orientación* de la reacción. Por lo general no se forman en cantidades iguales los tres posibles productos disustituidos —orto, meta y para—. En lugar de ello, la naturaleza del sustituyente presente en el anillo bencénico determina la posición del segundo sustituyente. En la tabla 16.1 se da una lista de los resultados experimentales para la nitración de algunos bencenos sustituidos y se muestra cómo los grupos dirigen la sustitución principalmente hacia las posiciones orto y para, en tanto que otros grupos la orientan hacia la posición meta.

TABLA 16.1 Orientación de la nitración en bencenos sustituidos



	Producto (%)		
	Orto	Meta	Para
Desactivadores meta-directores			
$-\overset{+}{N}(CH_3)_3$	2	87	11
$-NO_2$	7	91	2
$-COOH$	22	76	2
$-CN$	17	81	2
$-CO_2CH_2CH_3$	28	66	6
$-COCH_3$	26	72	2
$-CHO$	19	72	9

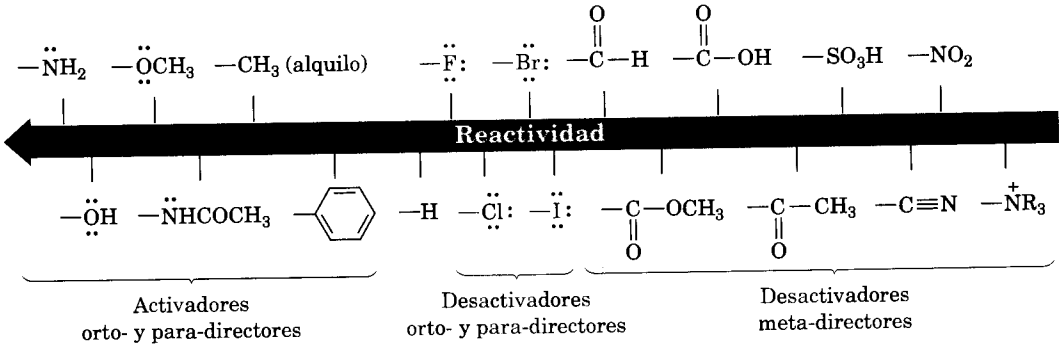
	Producto (%)		
	Orto	Meta	Para
Desactivadores orto- y para-directores			
$-F$	13	1	86
$-Cl$	35	1	64
$-Br$	43	1	56
$-I$	45	1	54
Activadores orto- y para-directores			
$-CH_3$	63	3	34
$-\ddot{O}H$	50	0	50
$-\ddot{N}HCOCH_3$	19	2	79

Los sustituyentes pueden clasificarse en tres grupos: **activadores* orto- y para-orientadores, desactivadores orto- y para-orientadores** y **desactivadores meta-orientadores**. No hay activadores meta-orientadores. En la figura 16.2 se presenta una lista de algunos grupos de las tres categorías. Note cómo los efectos orientadores de los grupos se correlacionan con sus reactividades. Todos los grupos meta-orientadores son desactivadores fuertes; la mayor parte de los grupos orientadores a orto– y para– son activadores. Los halógenos muestran un comportamiento singular porque aun cuando son orientadores a orto– y para–, resultan desactivadores débiles.

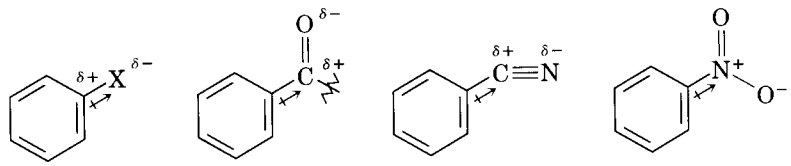
* A los activadores también se les llama activantes y a los desactivadores, desactivantes.

FIGURA 16.12 ▼

Clasificación de los efectos de los sustituyentes en las sustituciones electrofílicas aromáticas. Todos los grupos que dirigen hacia orto– y para– son activadores, y todos los grupos desactivadores, distintos de los halógenos, orientan hacia meta. Los halógenos son únicos en que aunque son desactivadores, orientan a orto– y para–.



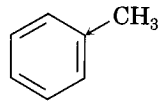
Una asociación entre los *efectos inductivos* y los *efectos de resonancia* regula la reactividad y la orientación en las sustituciones electrofílicas aromáticas. Como vimos en las secciones 2.1 y 6.10, un **efecto inductivo** es la atracción o la donación de electrones por medio de un enlace σ a causa de la electronegatividad y la polaridad de los enlaces en los grupos funcionales. Por ejemplo, los halógenos y los grupos carbonilo, ciano y nitro *atraen* inductivamente a los electrones a través de una unión σ que enlaza al sustituyente con el anillo aromático.



(X = F, Cl, Br, I)

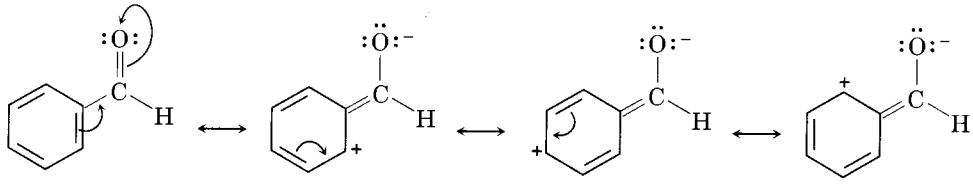
Los grupos unidos a los anillos aromáticos son atractores inductivos de electrones debido a la polaridad de sus enlaces.

Los grupos alquilo, por otro lado, son *donadores* inductivos de electrones. Es el mismo efecto donador que causa que los sustituyentes alquilo estabilicen a los alquenos (Sec. 6.7) y carbocationes (Sec. 6.10).



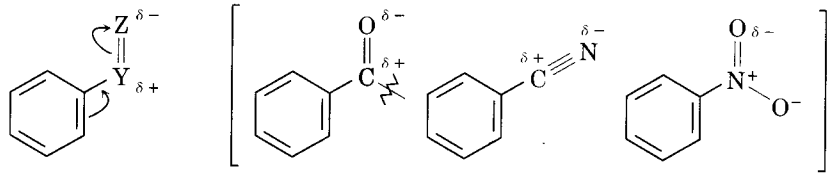
Grupo alquilo; donador inductivo de electrones

La atracción o donación de electrones a través de un enlace π, generado a partir del traslape de un orbital p de un sustituyente con un orbital p del anillo aromático, es un **efecto de la resonancia**. Los sustituyentes carbonilo, ciano y nitro, por ejemplo, *extraen* electrones del anillo aromático por resonancia. Los electrones π fluyen de los anillos a los sustituyentes, dejando una carga positiva en el anillo. Como se ilustra con las siguientes estructuras en resonancia para el benzaldehído, el efecto es mayor en las posiciones orto y para:



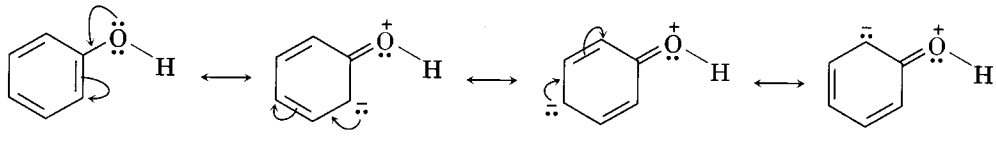
Benzaldehído

Note que los sustituyentes con efectos de resonancia que extraen electrones tienen la estructura general –Y=Z, donde el átomo Z es más electronegativo que Y:



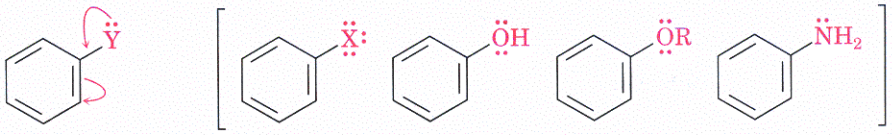
Los anillos sustituidos por un grupo que extrae electrones por un efecto de resonancia tienen esta estructura general.

A la inversa, los sustituyentes halógeno, hidroxilo, alcoxilo (–OR) y amino *donan* electrones por resonancia al anillo aromático. Los electrones π fluyen de los sustituyentes al anillo y dejan una carga negativa en el anillo, como se ilustra en las siguientes estructuras en resonancia para el fenol. De nuevo, el efecto es mayor en las posiciones orto y para.



Fenol

Los sustituyentes con un efecto de resonancia donador de electrones tienen la estructura general –Ÿ , donde el átomo Y tiene un par de electrones no compartido disponible para donar al anillo:



X = Halógeno

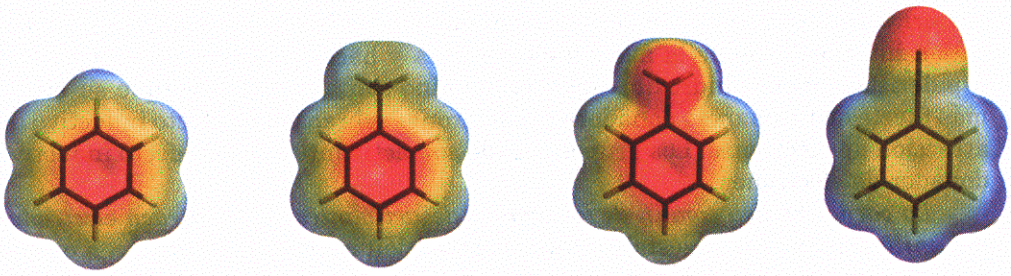
Los anillos sustituidos por un grupo que dona electrones por un efecto de resonancia tienen esta estructura general.

Un punto más: los *efectos inductivos y los efectos de resonancia no actúan necesariamente en la misma dirección.* Los sustituyentes halógeno, hidroxilo, alcoxilo y amino, por ejemplo, tienen efectos inductivos para *atraer* electrones debido a la electronegatividad del átomo –X, –O o –N unido al anillo aromático; pero por efectos de resonancia son *donadores* de electrones a causa del par de electrones sin compartir en esos mismos átomos de –X, –O o –N.

En la figura 16.13 se comparan los mapas de potencial electrostático del benceno y varios bencenos sustituidos. El anillo se vuelve más negativo cuando existe un grupo donador de electrones como $–CH_3$ o $–NH_2$, y más positivo cuando hay grupos electrofílicos como –CN.

FIGURA 16.13

Los mapas de potencial electrostático del benceno y varios bencenos sustituidos muestran que un grupo donador de electrones ($-CH_3$ o $-NH_2$) hace al anillo más negativo (rojo), mientras que un grupo que los atrae (–CN) lo vuelve más positivo (verde).

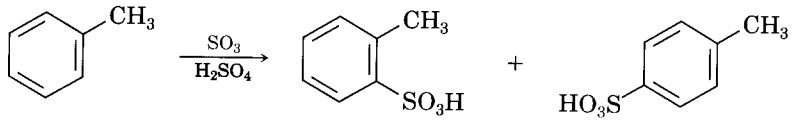


Benceno (C_6H_6) | **Tolueno** ($C_6H_5CH_3$) | **Anilina** ($C_6H_5NH_2$) | **Benzonitrilo** ($C_6H_5C{\equiv}N$)

Problema de práctica 16.2 Pronostique el producto principal de la monosulfonación del tolueno.

Estrategia Identifique el sustituyente que existe en el anillo y decida si dirige hacia orto−, para− o meta−. De acuerdo con la figura 16.12, un sustituyente alquilo orienta hacia orto− y para−. La monosulfonación del tolueno dará por consiguiente una mezcla de ácidos *o*−toluensulfónico y *p*−toluensulfónico.

Solución



Tolueno **Ácido *o*-toluensulfónico** **Ácido *p*-toluensulfónico**

Problema 16.7 Pronostique los productos principales de las reacciones siguientes:
(a) Mononitración del bromobenceno
(b) Monobromación del nitrobenceno
(c) Monocloración del fenol
(d) Monobromación de la anilina

Problema 16.8 Escriba estructuras de resonancia para el nitrobenceno a fin de ilustrar el efecto de la resonancia en la atracción de electrones del grupo nitro.

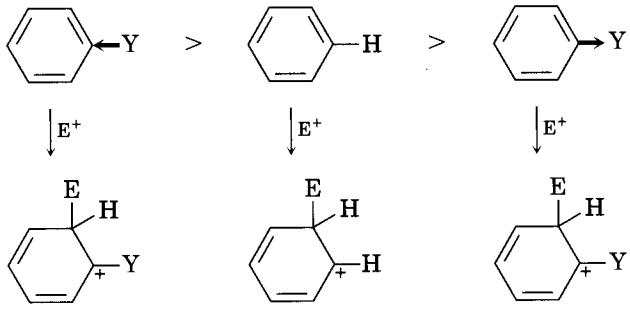
Problema 16.9 Escriba estructuras de resonancia para el clorobenceno para mostrar el efecto de la resonancia en la donación de electrones por el grupo cloro.

16.6 Una explicación de los efectos de los sustituyentes

Activación y desactivación de los anillos aromáticos

¿Cómo activan o desactivan los efectos inductivos de la resonancia el anillo aromático hacia la sustitución electrofílica? *La característica común de todos los grupos activantes es que donan electrones al anillo,* con lo cual estabilizan el carbocatión intermediario de la adición electrofílica y hacen que se forme con mayor rapidez. Los grupos hidroxilo, alcoxilo y amino son activantes porque su efecto más fuerte de resonancia donadora de electrones sobrepasa su efecto inductivo de atracción de electrones. Los grupos alquilo son activantes por su efecto inductivo donador de electrones.

La característica común de los grupos desactivantes es que atraen electrones del anillo, con lo que desestabilizan el carbocatión intermediario y hacen que se forme con más lentitud. Los grupos carbonilo, ciano y nitro son desactivantes por los efectos inductivos *y* de resonancia que atraen electrones. Los halógenos son desactivantes porque su fuerte efecto inductivo que atrae electrones sobrepasa su débil efecto de resonancia donador de electrones.



Y es un donador de electrones; el carbocatión intermediario está más estabilizado y el anillo es más reactivo.

Y es un receptor de electrones; el carbocatión intermediario está menos estabilizado y el anillo es menos reactivo.

Reactividad

Problema 16.10 Jerarquice los compuestos de cada grupo según su reactividad con la sustitución electrofílica:
(a) Nitrobenceno, fenol, tolueno, benceno
(b) Fenol, benceno, clorobenceno, ácido benzoico
(c) Benceno, bromobenceno, benzaldehído, anilina

Problema 16.11 Utilice la figura 16.12 para explicar por qué las alquilaciones de Friedel-Crafts con frecuencia producen polisustituciones y no así las acilaciones de Friedel-Crafts.

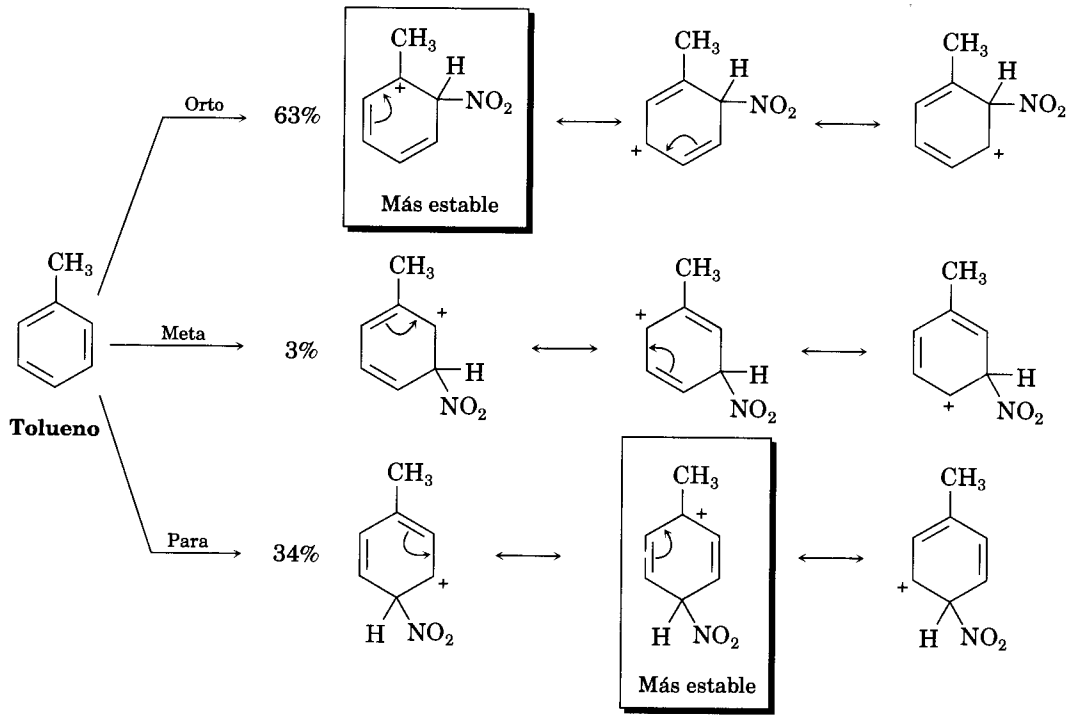
Grupos alquilo: activadores orientadores orto y para

Los efectos inductivo y de resonancia explican la capacidad orientadora de los sustituyentes y su capacidad activante o desactivante. Tome los grupos alquilo, por ejemplo, los cuales tienen un efecto inductivo donador de electrones y se comportan como orto- y para-directores. Los resultados de la nitración del tolueno se muestran en la figura 16.14.

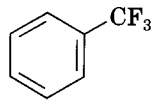
La nitración del tolueno puede tener lugar en orto, meta o para respecto al grupo de metilo y da los tres carbocationes intermediarios que se muestran en la figura 16.14. Los tres intermediarios se estabilizan por resonancia, pero *los intermediarios orto y para son los mejor estabilizados*. Para el ataque de los intermediarios orto y para —no para el ataque del meta— una forma de resonancia coloca la carga positiva directamente sobre el carbono sustituido con el metilo, donde hay una posición terciaria y el efecto inductivo donador de electrones del grupo metilo puede estabilizarlo mejor. Así, los intermediarios orto y para están a un nivel de energía más bajo que el intermediario meta, razón por la que se forman más rápido.

FIGURA 16.14 ▼

Carbocationes intermediarios en la nitración del tolueno. Los intermediarios en orto y para son más estables que el intermediario en meta porque la carga positiva está en un carbono terciario y no en uno secundario.



Problema 16.12 ¿Cuál espera que sea más reactivo hacia la sustitución electrofílica, el tolueno o el (trifluorometil)benceno? Explique su respuesta.



(Trifluorometil)benceno

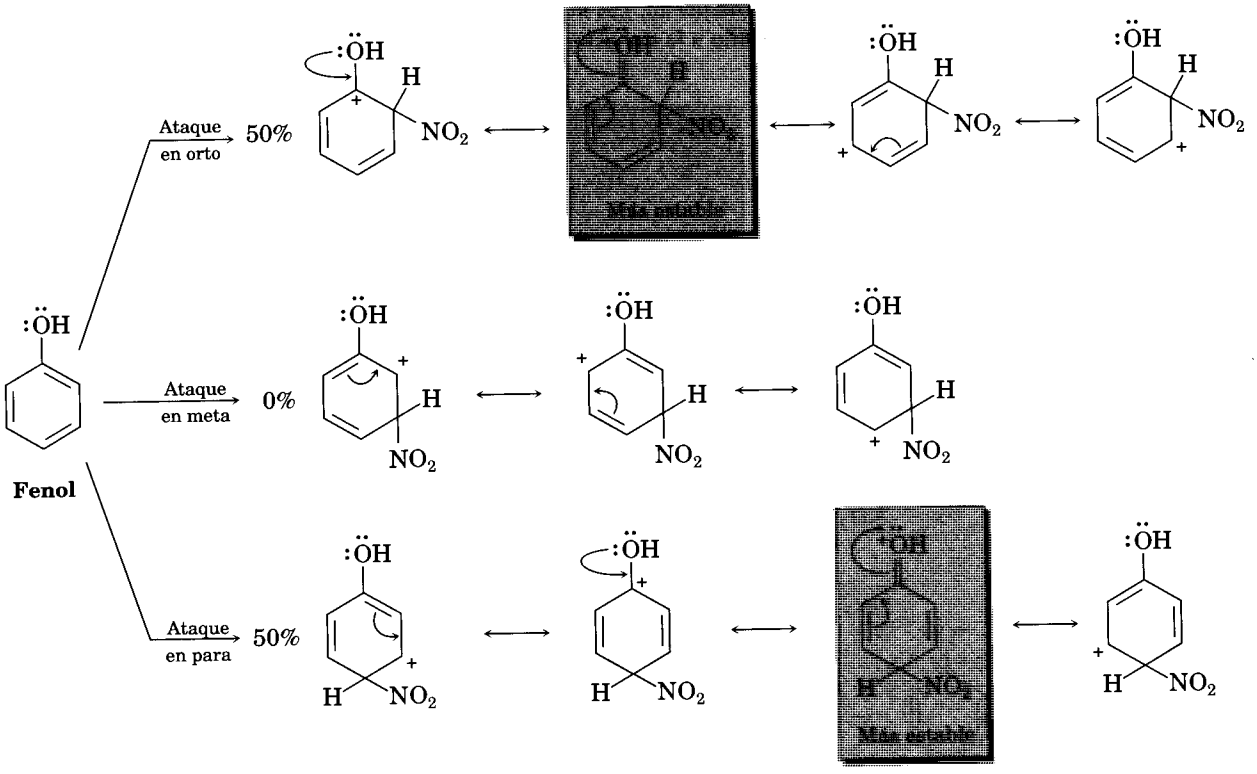
OH y NH_2: activadores orientadores orto y para

Los grupos hidroxilo, alcoxilo y amino también son activadores orto– y para–, pero por una razón diferente que los grupos alquilo. Como se mencionó en la sección anterior, los grupos hidroxilo, alcoxilo y amino tienen un fuerte efecto de resonancia donador de electrones que es más pronunciado en las posiciones orto y para, el cual sobrepasa el efecto inductivo electrofílico más débil.

Cuando se nitra el fenol, sólo se observa el ataque en orto y para (Fig. 16.15). Los tres carbocationes intermediarios posibles se estabilizan por resonancia; pero esto es más notorio en los intermediarios para el ataque de orto y para. Solamente en el ataque a orto y para hay tres formas de resonancia en que la donación de un par de electrones del oxígeno estabiliza la carga positiva. El ataque del intermediario en meta no tiene tal estabilización.

FIGURA 16.15 ▼

Carbocationes intermediarios en la nitración del fenol. Los intermediarios en orto y para son más estables que el intermediario meta debido a la resonancia por la donación de electrones del oxígeno.



Problema 16.13 La acetanilida es menos reactiva que la anilina para la sustitución electrofílica. Explique el motivo.



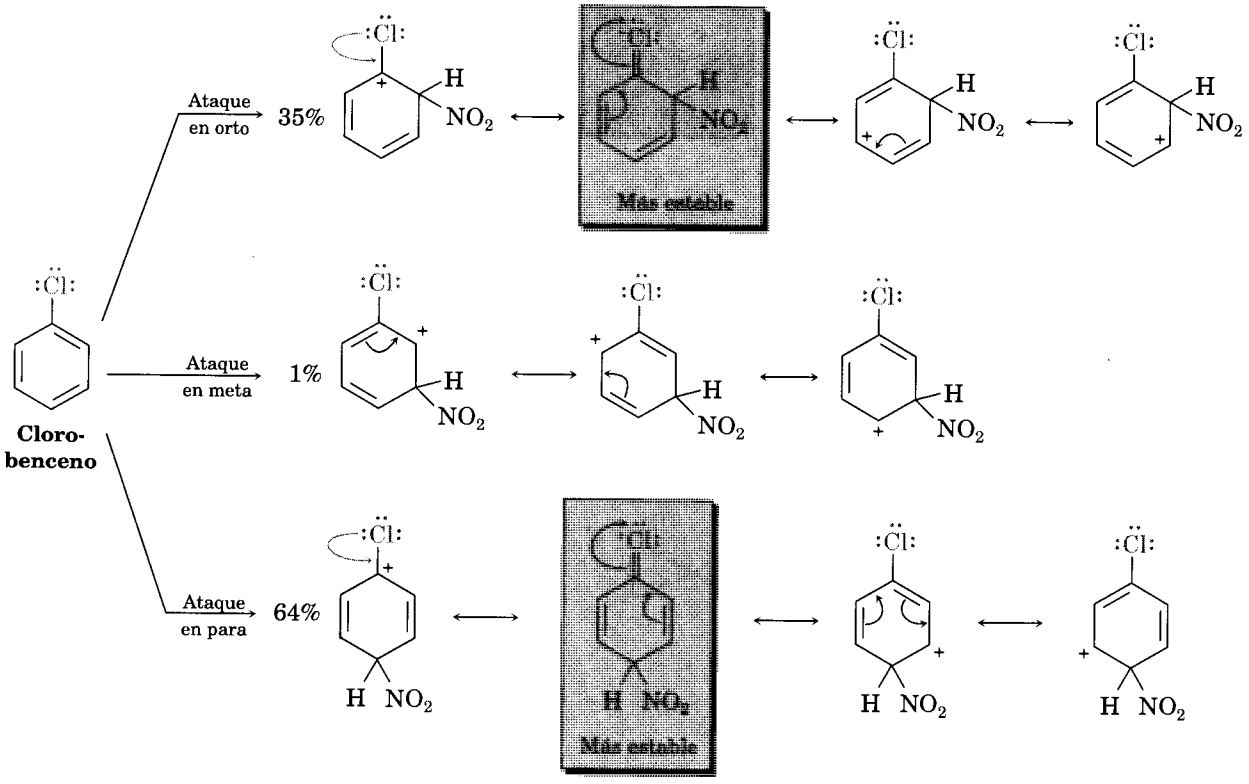
Acetanilida

Halógenos: desactivadores orientadores orto y para

Los halógenos son desactivadores debido a que su fuerte efecto inductivo electrofílico sobrepasa su más débil efecto de resonancia donador de electrones. Así, este último efecto sólo se nota en las posiciones orto y para (Fig. 16.16). Por tanto, un sustituyente halógeno puede estabilizar la carga positiva del carbocatión intermediario para el ataque de orto y para tal como los sustituyentes hidroxilo y amino. El intermediario meta no tiene esta estabilización, por lo que se forma más despacio.

FIGURA 16.16 ▼

Carbocationes intermediarios en la nitración del clorobenceno. Los intermediarios orto y para son más estables que el intermediario meta debido a la donación de electrones por el par de electrones sin compartir.



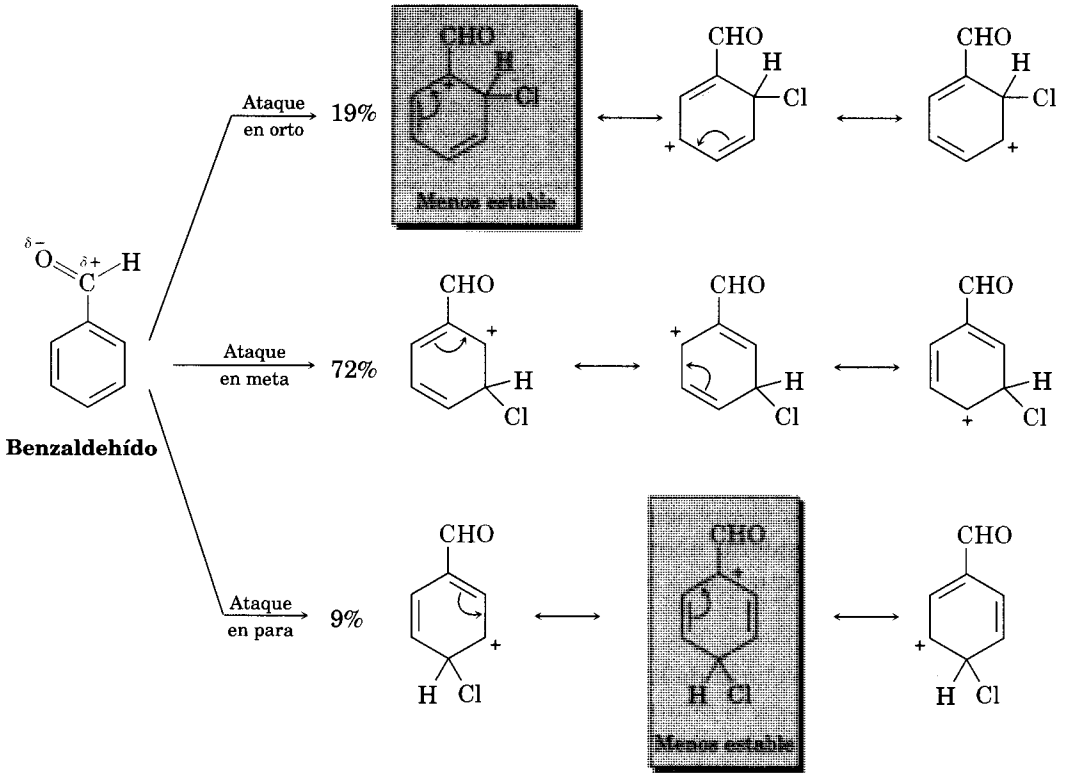
Note de nuevo que los halógenos y los grupos hidroxilo, alcohoxilo y amino *atraen electrones* inductivamente y los donan por resonancia. Los halógenos tienen un efecto inductivo de atracción más fuerte y un efecto de resonancia de donación más débil, por lo que son desactivadores. En los grupos hidroxilo, alcohoxilo y amino esto se invierte —un efecto inductivo más débil y un efecto de resonancia más fuerte—, de suerte que son activadores. Todos son orientadores orto y para, debido al par de electrones sin compartir en el átomo unido al anillo aromático.

Desactivadores orientadores meta

Los desactivadores orientadores meta actúan por medio de una combinación de los efectos inductivo y de resonancia que se refuerzan entre ambos. Los intermediarios orto y para son desestabilizados inductivamente porque una forma de resonancia coloca la carga positiva del carbocatión intermediario en el átomo de carbono del anillo que lleva el grupo desactivante (Fig. 16.17). Al mismo tiempo, el efecto de resonancia que atrae electrones se siente en las posiciones orto y para. La reacción con un electrófilo ocurre en consecuencia en la posición meta.

FIGURA 16.17 ▼

Carbocationes intermediarios en la cloración del benzaldehído. El intermediario en meta es más estable que el intermediario orto o para.



Resumen de los efectos de sustituyentes en la sustitución aromática

En la tabla 16.2 se muestra un resumen de los efectos activadores y directores de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática.

Problema 16.14 Esquematice las estructuras de los intermediarios del ataque de un electrófilo en las posiciones orto, meta y para del nitrobenceno. ¿Qué intermediarios son más favorecidos?

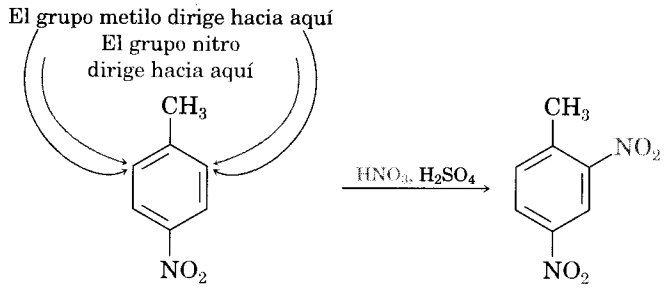
TABLA 16.2 Efectos de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática

Sustituyente	Reactividad	Orientación	Efecto inductivo	Efecto de resonancia
$-CH_3$	Activador	Orto, para	Donación de electrones débil	Ninguno
$-\ddot{O}H$, $-\ddot{N}H_2$	Activador	Orto, para	Atracción de electrones débil	Donación de electrones enérgica
$-\ddot{F}:$, $-\ddot{C}l:$, $-\ddot{B}r:$, $-\ddot{I}:$	Desactivador	Orto, para	Atracción de electrones enérgica	Donación de electrones débil
$-\overset{+}{N}(CH_3)_3$	Desactivador	Meta	Atracción de electrones enérgica	Ninguno
$-NO_2$, $-C{\equiv}N$, $-CHO$, $-CO_2CH_3$, $-COCH_3$, $-COOH$	Desactivador	Meta	Atracción de electrones enérgica	Atracción de electrones enérgica

16.7 Bencenos trisustituidos: aditividad de efectos

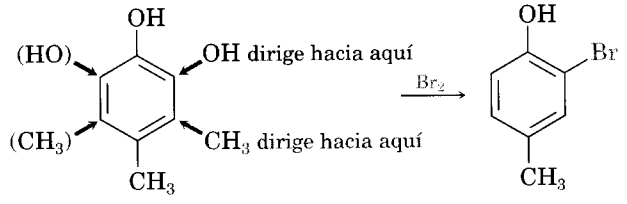
La sustitución electrofílica posterior de un benceno disustituido está gobernada por los efectos de resonancia e inductivo ya explicados. La única diferencia que es necesario considerar ahora se refiere a los efectos aditivos de dos grupos diferentes. En la práctica, esto no es tan difícil como parece; usualmente bastan tres reglas:

Regla 1 Si los efectos directores de los dos grupos se refuerzan uno al otro, no hay problema. Por ejemplo, en el *p*-nitrotolueno, ambos grupos —el metilo y el nitro— dirigen la sustitución posterior hacia la misma posición (orto al metilo = meta al nitro). Así, se forma un solo producto por sustitución electrofílica.



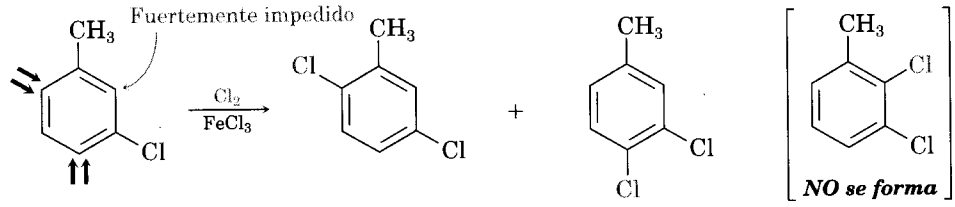
p-nitrotolueno 2,4-dinitrotolueno

Regla 2 Si los efectos directores de los dos grupos se oponen, el grupo activante más potente domina, pero siempre se obtienen mezclas de productos. Por ejemplo, la bromación de *p*-metilfenol produce principalmente 2-bromo-4-metilfenol porque el –OH es un activador más potente que el $-CH_3$.



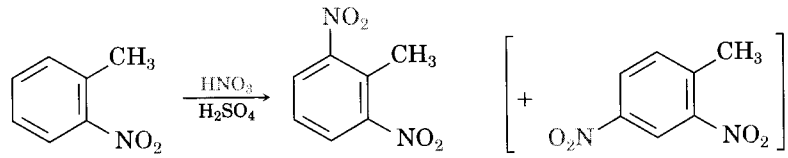
***p*-Metilfenol (*p*-cresol)** **2-Bromo-4-metilfenol (producto más importante)**

Regla 3 Es raro que haya una sustitución posterior entre dos grupos en un compuesto meta disustituido, debido a que este sitio está fuertemente impedido. Por consiguiente, los anillos aromáticos con tres sustituyentes adyacentes se deben preparar mediante otra ruta, usualmente por sustitución de un compuesto orto disustituido.



***m*-Clorotolueno** **2,5-Diclorotolueno** **3,4-Diclorotolueno**

Pero:

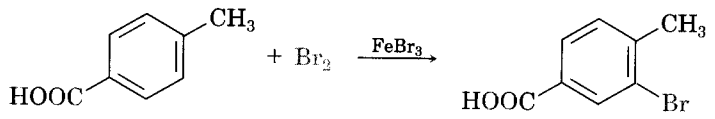


***o*-Nitrotolueno** **2,6-Dinitrotolueno** **2,4-Dinitrotolueno**

Problema de práctica 16.3 ¿Qué producto espera obtener de la bromación del ácido *p*-metilbenzoico?

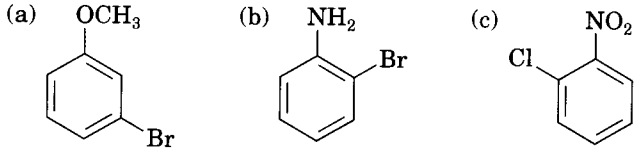
Estrategia Identifique los dos sustituyentes que hay en el anillo, identifique el efecto director de cada uno y decida cuál es el activador más enérgico. El grupo carboxilo (−COOH) es un director meta, y el grupo metilo, un director orto y para. Ambos dirigen la bromación a la posición siguiente al grupo metilo, produciendo ácido 3-bromo-4-metilbenzoico.

Solución



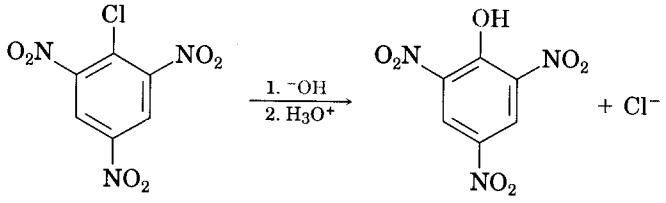
Ácido *p*-metilbenzoico **Ácido 3-bromo-4-metilbenzoico**

Problema 16.15 ¿Dónde espera que se efectúe una sustitución electrofílica en las sustancias siguientes?

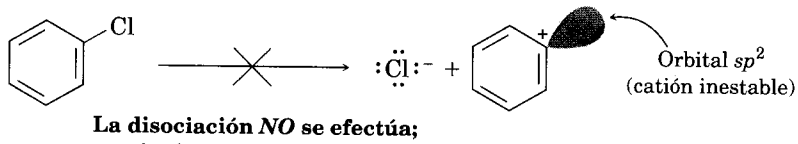


16.8 Sustitución nucleofílica aromática

Las reacciones de sustitución aromáticas usualmente ocurren por un mecanismo *electrofílico*. Sin embargo, los halogenuros de arilo que tienen sustituyentes que atraen electrones, pueden experimentar también **sustitución nucleofílica aromática.** Por ejemplo, el 2,4,6-trinitroclorobenceno reacciona con NaOH acuoso a temperatura ambiente y da 2,4,6-trinitrofenol con 100% de rendimiento. El nucleófilo OH^- ha sustituido al Cl^-.

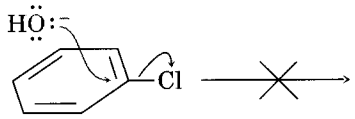


¿Cómo se efectúa esta reacción? Aunque en la superficie parece similar a las reacciones de sustitución nucleofílica S_N1 y S_N2 de los halogenuros de alquilo, explicadas en el capítulo 11, debe ser diferente debido a que los halogenuros de arilo son inertes a ambas condiciones de S_N1 y S_N2. Los halogenuros de arilo no presentan reacciones S_N1 porque los cationes arilos son relativamente inestables. La disociación de un halogenuro es desfavorable en términos de energía y no se efectúa con facilidad.



La disociación *NO* se efectúa; por consiguiente, no hay reacción S_N1

Los halogenuros de arilo no presentan reacciones S_N2 porque el átomo de carbono halógeno sustituido cuenta con protección estérica contra un ataque desde el lado posterior del anillo aromático. Para que un nucleófilo ataque a un halogenuro de arilo, se debería aproximar directamente a través del anillo aromático e invertir la estereoquímica del anillo aromático –lo que es imposible en términos geométricos.

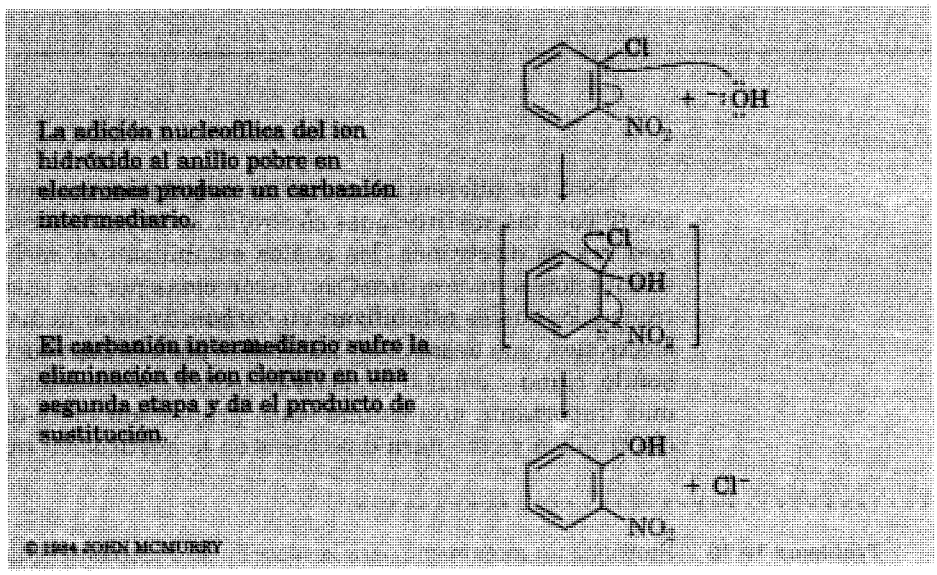


NO se efectúa

Las sustituciones nucleofílicas en un anillo aromático se efectúan por un mecanismo de *adición/eliminación*, que se muestra en la figura 16.18. El nucleófilo atacante se suma primero al halogenuro de arilo deficiente en electrones y forma un intermediario con carga negativa estabilizado por resonancia, llamado *complejo de Meisenheimer*. El ion halogenuro se elimina en una segunda etapa.

FIGURA 16.18 ▼

Mecanismo de sustitución aromática nucleofílica. La reacción se efectúa en dos etapas y comprende un carbanión intermediario estabilizado por resonancia.



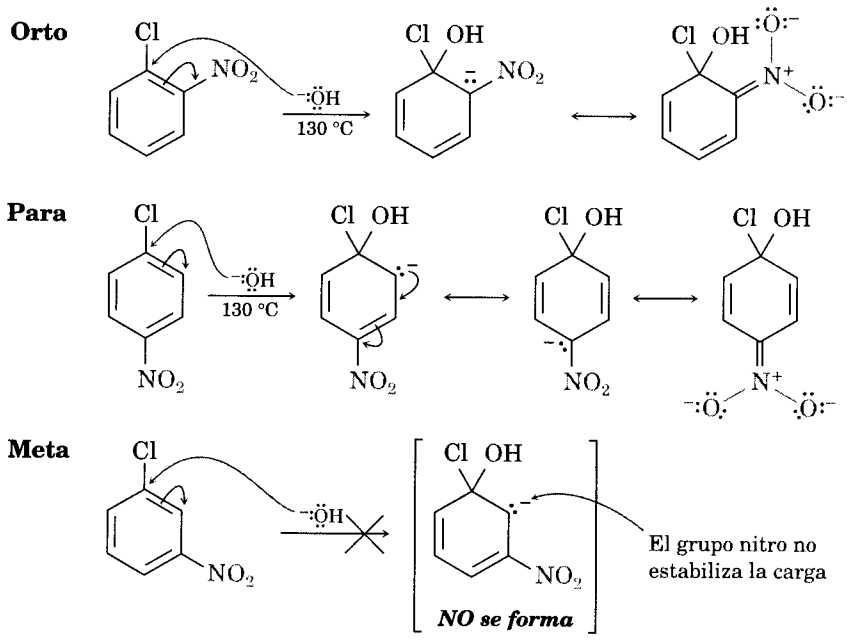
Jacob Meisenheimer

Nació en 1876 en Gresheim, Alemania, y recibió su doctorado en Munich. Fue profesor de química en la universidad de Berlín y en la de Tübingen. Murió en 1934.

La sustitución aromática nucleofílica sólo se presenta si el anillo aromático tiene un sustituyente que atraiga electrones en las posiciones orto o para respecto al halógeno. Mientras más sustituyentes hayan, la reacción es más rápida. Como se ve en la figura 16.19, sólo los sustituyentes que atraen electrones en las posiciones orto y para pueden estabilizar el anión intermediario por medio de resonancia; un sustituyente en meta no ofrece tal estabilización por resonancia. Así, el *p*-cloronitrobenceno y el *o*-cloronitrobenceno reaccionan con el ion hidróxido a 130 °C y dan productos de sustitución, pero el *m*-cloronitrobenceno es inerte al OH^-.

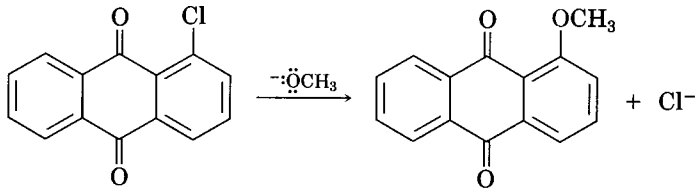
FIGURA 16.19 ▼

Sustitución nucleofílica aromática en nitroclorobencenos. El efecto de resonancia sólo estabiliza los carbaniones intermediarios en orto y para; sólo los isómeros orto y para experimentan la reacción.



Note las diferencias entre las sustituciones aromáticas electrofílicas y nucleofílicas: las sustituciones *electrofílicas* están favorecidas por sustituyentes *donadores* de electrones, los cuales estabilizan el *carbocatión* intermediario; las sustituciones *nucleofílicas* son favorecidas por los sustituyentes *que atraen* electrones, los cuales estabilizan un *carbanión* intermediario. Los grupos que atraen electrones, que desactivan los anillos para la sustitución electrofílica (nitro, carbonilo, ciano y demás) los activan para la sustitución nucleofílica. Pero lo que es más importante aún es que estos grupos son meta-directores en la sustitución electrofílica y orto-para-directores en la sustitución nucleofílica.

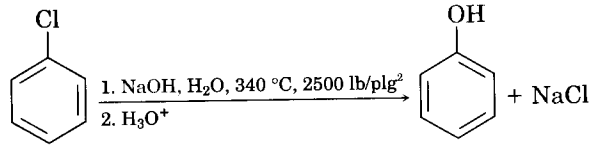
Problema 16.16 Proponga un mecanismo para la reacción de 1-cloroantraquinona con ion metóxido que da el producto de sustitución 1-metoxiantraquinona. Utilice flechas curvas para mostrar el flujo de electrones en cada etapa.



1-cloroantraquinona **1-metoxiantraquinona**

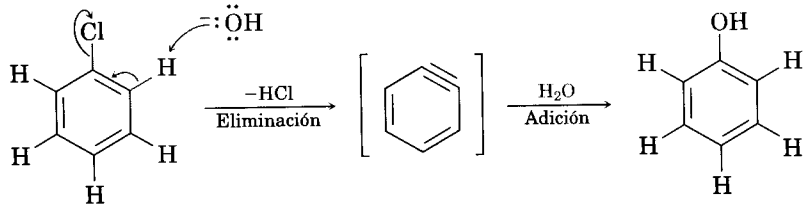
16.9 Bencino

Los halobencenos sin sustituyentes atrayentes de electrones no reaccionan con los nucleófilos en la mayoría de las condiciones. Sin embargo, a temperatura y presión altas, incluso el benceno es forzado a reaccionar. En 1928, los químicos de la Dow Chemical Company descubrieron que el fenol puede prepararse en gran escala industrial tratando el clorobenceno con NaOH acuoso diluido a 340 °C a una presión de 2500 psi (libras por pulgada cuadrada).



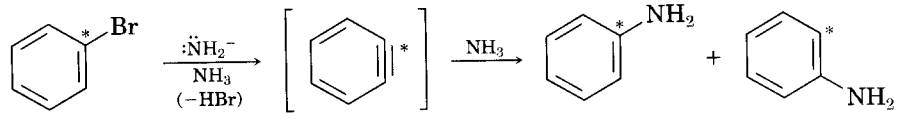
Clorobenceno **Fenol**

Esta síntesis del fenol es diferente de las sustituciones aromáticas nucleofílicas explicadas en la sección anterior, porque se efectúa por medio de un mecanismo de *eliminación/adición,* en vez de *adición/eliminación.* La base fuerte ocasiona primero la eliminación de HX del halobenceno en una reacción E2, lo que produce un compuesto intermediario sumamente reactivo, el **bencino**; un nucleófilo se suma al bencino en una segunda etapa y da el producto. Las dos etapas son similares a las de otras sustituciones aromáticas nucleofílicas, pero el orden está invertido: la eliminación es antes que la adición en la reacción con el bencino y no al revés, como en la reacción usual.



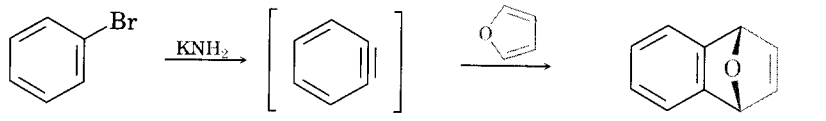
Clorobenceno **Bencino** **Fenol**

La evidencia en que se apoya el mecanismo del bencino se ha obtenido estudiando la reacción entre el bromobenceno y la base fuerte amiduro de potasio (KNH_2) en NH_3 líquido como solvente. Cuando se utiliza bromobenceno, marcado con ^{14}C radiactivo en la posición C1, el producto de sustitución tiene la marca mezclada entre C1 y C2. Por consiguiente, la reacción debe efectuarse a través de un intermediario simétrico en el cual C1 y C2 sean equivalentes —requerimiento que sólo el bencino puede satisfacer.



Bromobenceno **Bencino (simétrico)** **50%** **50%** **Anilina**

Se han obtenido más pruebas de la función del bencino como intermediario mediante experimentos de atrapado. Aunque el bencino es demasiado reactivo para aislarlo como un compuesto puro, puede interceptarse en una reacción de Diels-Alder (Sec. 14.8) si está presente un dieno como el furano cuando se genera el bencino.

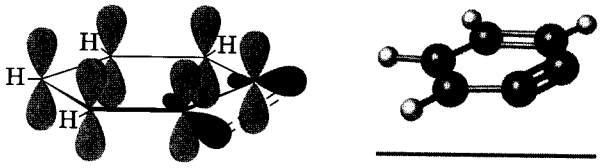


Bencino (un dienófilo) **Furano (un dieno)** **Aducto de Diels-Alder**

La estructura electrónica del bencino (Fig. 16.20) es la de un alquino muy distorsionado. Aunque un enlace triple alquino utiliza átomos de carbono con hibridación *sp*, el triple enlace del bencino usa carbonos con hibridación sp^2. Además, un triple enlace alquino típico tiene dos enlaces π perpendiculares formados por traslape *p*–*p*, pero el triple enlace del bencino tiene un enlace π formado por traslape *p*–*p* y un enlace π formado por traslape sp^2–sp^2. El último enlace π está en el plano del anillo y es muy débil.

FIGURA 16.20 ▼

Ilustración de los orbitales del bencino. Sus carbonos tienen hibridación sp^2, y el "tercer" enlace es el resultado de un débil traslape de los dos orbitales sp^2 adyacentes.



Vista lateral

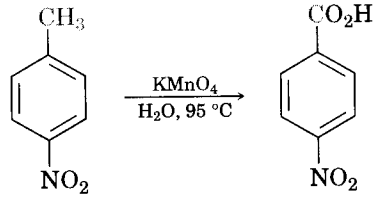
Problema 16.17 Cuando se trata el *p*-bromotolueno con NaOH a 300 °C, el resultado es una mezcla de *dos* compuestos, pero al tratar el *m*-bromotolueno con NaOH se obtiene una mezcla de *tres* compuestos. Explique las razones.

16.10 Oxidación de compuestos aromáticos

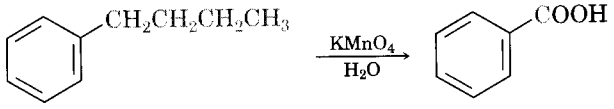
Oxidación de cadenas laterales de alquilbenceno

A pesar de su insaturación, el anillo de benceno es inerte a los agentes oxidantes enérgicos, como $KMnO_4$ y $Na_2Cr_2O_7$, reactivos que pueden romper enlaces carbono–carbono de los alquenos (Sec. 7.8). Pero hay una diferencia: la presencia del

anillo aromático tiene un efecto drástico sobre las cadenas laterales de grupo alquilo. Los agentes oxidantes son atacados con rapidez por agentes oxidantes y se convierten en grupos carboxilo, $-COOH$. El efecto neto es la conversión de un alquilbenceno en un ácido benzoico, $Ar-R \longrightarrow Ar-COOH$. Por ejemplo, el *p*-nitrotolueno y el butilbenceno son oxidados por $KMnO_4$ acuoso y dan los ácidos benzoicos correspondientes con un rendimiento elevado.



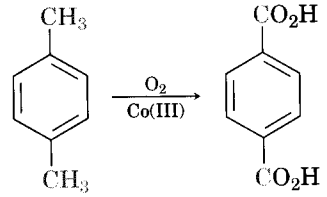
***p*-Nitrotolueno** **Ácido *p*-nitrobenzoico (88%)**



Butilbenceno **Ácido benzoico (85%)**

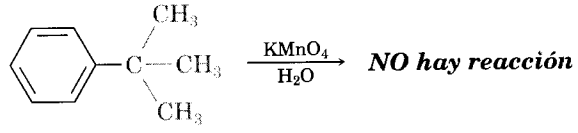
En la industria se emplea una oxidación similar para la fabricación del ácido tereftálico, que se utiliza en la producción de fibras de poliéster (Sec. 21.10). Se oxidan alrededor de 5 millones de toneladas de *p*-xileno al año, utilizando el aire como oxidante y sales de Co(III) como catalizadores.

Procedimiento industrial



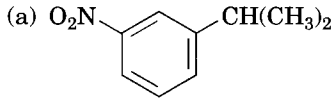
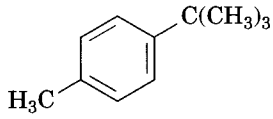
***p*-Xileno** **Ácido tereftálico**

El mecanismo de la oxidación de la cadena lateral es complicado y comprende el ataque de enlaces C–H en la posición siguiente al anillo aromático para formar radicales bencílicos intermediarios. Sin embargo el *ter*-butilbenceno no tiene hidrógenos bencílicos, por lo cual es inerte.



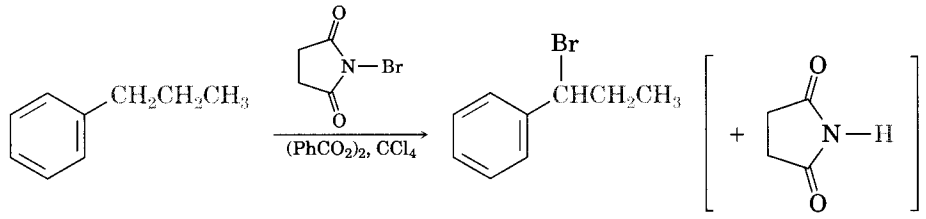
***t*-Butilbenceno**

Problema 16.18 ¿Qué productos aromáticos podría obtener de la oxidación de las sustancias siguientes con $KMnO_4$?

(a)  (b) 

Bromación de cadenas laterales de alquilbenceno

Cuando un alquilbenceno se trata con *N*-bromosuccinimida (NBS), se efectúa la bromación de la cadena lateral en la posición bencílica. Por ejemplo, el propilbenceno produce (1-bromopropil)benceno con rendimiento de 97% al reaccionar con NBS en presencia de peróxido de benzoílo $(PhCO_2)_2$ como radical iniciador. La bromación sólo se presenta en la posición bencílica y no se forma una mezcla de productos.

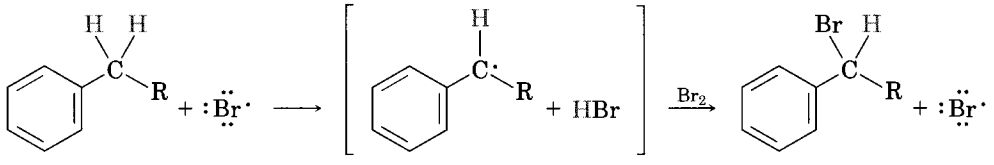


Propilbenceno **(1-Bromopropil)benceno (97%)**

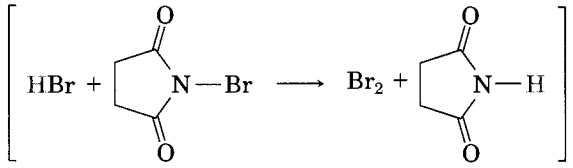
El mecanismo de la bromación bencílica es similar al explicado en la sección 10.5 para la bromación alílica de alquenos. La sustracción de un átomo de hidrógeno bencílico genera un radical bencílico intermediario, el cual reacciona con Br_2 y da el producto y un radical Br· que regresa al ciclo en la reacción que se lleva a cabo en la cadena. El Br_2 necesario para la reacción con el radical bencílico se produce en una reacción concurrente de HBr con NBS (Fig. 16.21).

FIGURA 16.21 ▼

Mecanismo de la bromación bencílica con *N*-bromosuccinimida. El proceso es una reacción en cadena con radicales e incluye un radical bencílico como intermediario.



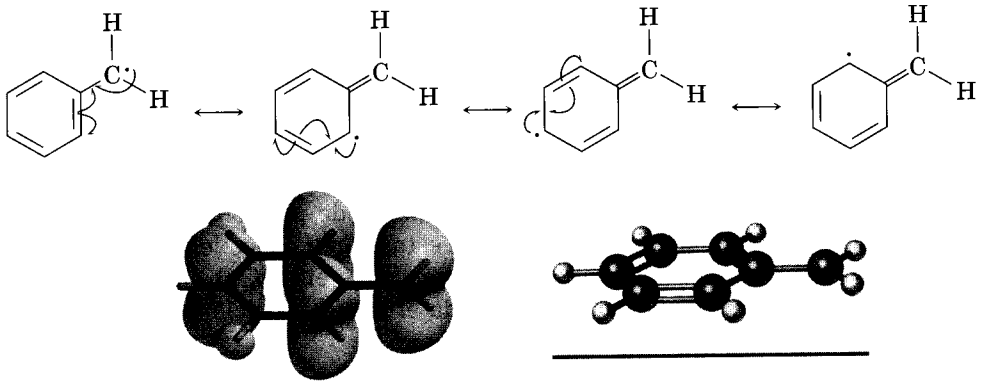
Radical bencílico



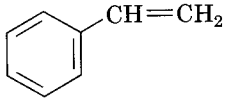
La reacción sólo se presenta en la posición bencílica debido a que la resonancia estabiliza vigorosamente el radical bencílico. En la figura 16.22 se muestra cómo se estabiliza el radical bencílico por traslape de su orbital p con el sistema de electrones π.

FIGURA 16.22 ▼

Radical bencílico estabilizado por resonancia. El espín en la superficie muestra cómo los carbonos orto y para del anillo comparten el electrón no apareado.



Problema 16.19 El estireno, el alquenilbenceno más sencillo, se prepara comercialmente para la fabricación de plásticos por medio de la deshidrogenación catalítica del etilbenceno. ¿Cómo podría prepararlo empleando las reacciones que ya ha estudiado?



Estireno

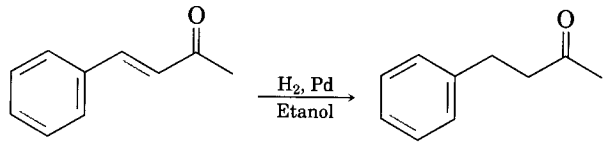
Problema 16.20 Consulte la tabla 5.3 para que tenga una idea cuantitativa de la estabilidad de un radical bencilo. ¿Cuánto más estable (en kJ/mol) es el radical bencilo que un radical alquilo primario? ¿Cómo se compara en estabilidad un radical bencilo con un radical alilo?

16.11 Reducción de compuestos aromáticos

Hidrogenación catalítica de anillos aromáticos

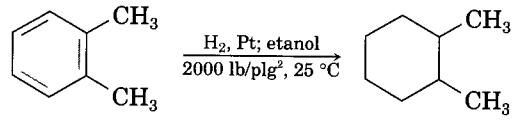
Así como los anillos aromáticos son inertes a la oxidación en la mayor parte de las condiciones, también son inertes a la hidrogenación catalítica en condiciones

en que se reducen los dobles enlaces alquénicos. Como un resultado, es posible la reducción selectiva de un doble enlace alquénico en presencia de un anillo aromático. Por ejemplo, la 4-fenil-3-buteno-2-ona se reduce en 4-fenil-2-butanona cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y presión atmosférica utilizando un catalizador de paladio. Ni el anillo bencénico ni el grupo carbonilo cetona se afectan.

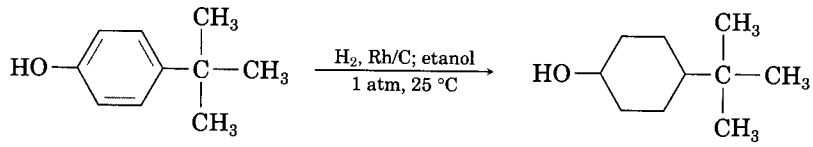


4-fenil-3-buteno-2-ona **4-fenil-2-butanona (100%)**

Para hidrogenar un anillo aromático, es necesario usar un catalizador de platino con hidrógeno gaseoso a varias atmósferas de presión o un catalizador más poderoso, como rodio sobre carbono. En estas condiciones los anillos aromáticos se reducen con facilidad en ciclohexanos. Por ejemplo, el *o*-xileno produce 1,2-dimetilciclohexano, y el 4-*ter*-butilfenol da el 4-*ter*-butilciclohexanol.



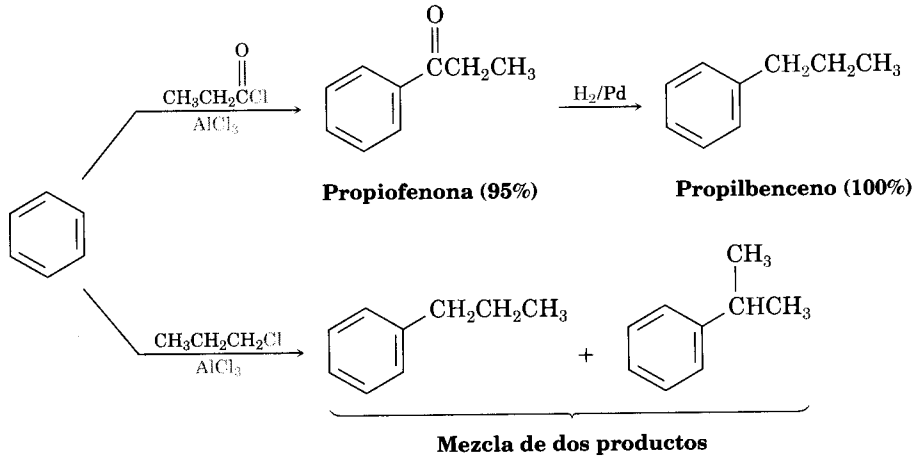
***o*-Xileno** **1,2-Dimetilciclohexano (100%)**



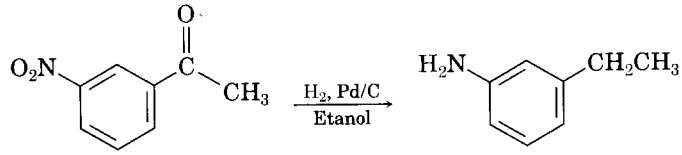
4-*ter*-Butilfenol **4-*ter*-Butilciclohexanol (100%)**

Reducción de aril alquil cetonas

Así como un anillo aromático activa el C–H de la posición vecina (bencílico) hacia la oxidación, también activa un grupo carbonilo vecino hacia la reducción. Por tanto, una aril alquil cetona preparada por acilación de un anillo aromático de Friedel-Crafts puede convertirse en un alquilbenceno por hidrogenación catalítica sobre catalizador de paladio. Por ejemplo, la propiofenona se reduce a propilbenceno con 100% de rendimiento por hidrogenación catalítica. Como el efecto neto de la acilación de Friedel-Crafts seguida por reducción es la preparación de un alquilbenceno primario, esta secuencia de dos etapas de reacciones permite evitar los problemas de rearreglo del carbocatión asociados con la alquilación directa de Friedel-Crafts con un halogenuro de alquilo primario (Sec. 16.3).



Note que la conversión de un grupo carbonilo en un grupo metileno (C=O $\longrightarrow$ CH_2) por hidrogenación catalítica se limita a las *aril* alquil cetonas; las dialquil cetonas no se reducen en estas condiciones. Además, la reducción catalítica de las aril alquil cetonas no es compatible con la presencia de un sustituyente nitro en el anillo aromático, porque un grupo nitro se reduce en un grupo amino en las condiciones de la reacción. Veremos un método más general para la reducción de grupos carbonilo cetona y producción de alcanos en la sección 19.10.



***m*-Nitroacetofenona** ***m*-Etilanilina**

Problema 16.21 ¿Cómo puede preparar difenilmetano $(Ph)_2CH_2$ a partir de benceno y un cloruro de ácido apropiado?

16.12 Síntesis de bencenos trisustituidos

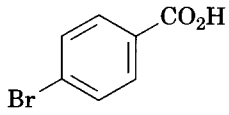
Una de las formas más seguras para aprender química orgánica es trabajar con problemas de síntesis. La capacidad para planear con éxito la síntesis de una molécula compleja en varias etapas requiere trabajar conociendo los usos y limitaciones de cientos de reacciones orgánicas. No sólo hay que saber *cuáles* reacciones utilizar, también debe saber *cuándo* usarlas. El orden en que ocurren las reacciones también suele ser esencial para el funcionamiento del esquema general.

La capacidad para planear una secuencia de reacciones en el orden correcto es particularmente valiosa en la síntesis de anillos aromáticos sustituidos, donde los efectos directores de los otros sustituyentes afectan de manera muy notoria la introducción de un sustituyente nuevo. Por consiguiente, planear la síntesis de compuestos aromáticos sustituidos es una forma excelente de aumentar la capacidad de usar las reacciones aprendidas en los capítulos anteriores.

Durante la explicación anterior de las estrategias para trabajar en problemas de síntesis en la sección 8.10, dijimos que el mejor camino suele ser trabajar en un problema en forma *retrospectiva* —o sea, hacia atrás—. Observe la molécula que es el blanco deseado y pregúntese: "¿Cuál es el precursor inmediato de este compuesto?" Seleccione una respuesta apropiada y continúe trabajando hacia atrás, una etapa a la vez, hasta que llegue a una materia de partida simple. Veamos algunos ejemplos.

Problema de práctica 16.4 Síntesis del ácido *p*-bromobenzoico a partir de benceno.

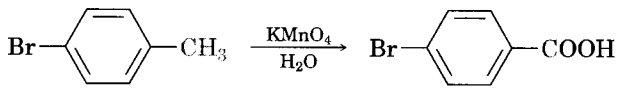
Estrategia Como se describió en la sección 8.10, los problemas de síntesis se resuelven mejor observando el producto e identificando los grupos funcionales que contiene, para luego preguntarse cómo se pueden preparar estos grupos funcionales. Siempre trabaje en sentido de retrosíntesis, una etapa a la vez.



Ácido *p*-Bromobenzoico

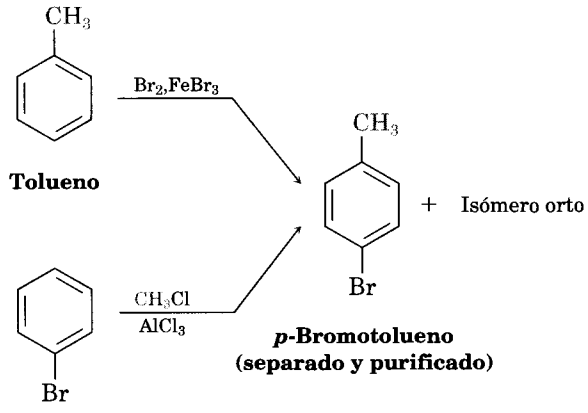
En este ejemplo, los dos grupos funcionales son un grupo bromo y un ácido carboxílico. Un grupo bromo puede introducirse por bromación con $Br_2/FeBr_3$, y un grupo carboxilo, mediante alquilación o acilación de Friedel-Crafts, seguida por oxidación.

Solución Pregúntese "¿cuál es el precursor inmediato del ácido *p*-bromobenzoico?" Hay dos sustituyentes en el anillo, un grupo carboxilo (COOH), el cual es meta-director, y un bromo, que es orto– y para-director. No podemos bromar el ácido benzoico porque se produciría el isómero equivocado (ácido *m*-bromobenzoico). Sin embargo, sabemos, que la oxidación de un alquilbenceno produce un ácido benzoico, Así, un precursor inmediato de la molécula que nos interesa podría ser el *p*-bromotolueno.

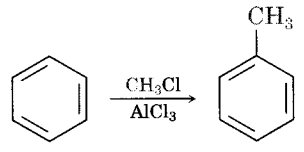


***p*-Bromotolueno** **Ácido *p*-bromobenzoico**

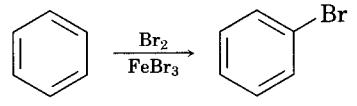
Enseguida pregúntese "¿cuál es un precursor inmediato del *p*-bromotolueno?" Es posible que lo sea el tolueno porque el grupo metilo puede dirigir la bromación a las posiciones orto y para, y los productos isómeros se podrían separar. Otra opción es el bromobenceno, ya que podríamos llevar a cabo una metilación de Friedel-Crafts y obtener el producto. Ambas respuestas son satisfactorias, aunque en vista de las dificultades que a menudo se observan con la polialquilación en las reacciones de Friedel-Crafts, la bromación del tolueno puede ser una ruta mejor.



"¿Cuál es el precursor inmediato del tolueno?" El benceno podría metilarse mediante una reacción de Friedel-Crafts.



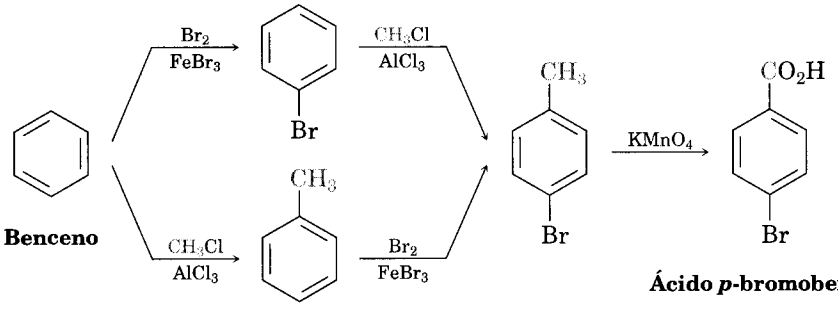
Alternativamente, "¿cuál es un precursor inmediato del bromobenceno? El benceno, el cual puede bromarse.



Este análisis retrosintético nos ha proporcionado dos rutas válidas del benceno al ácido *p*-bromobenzoico (Fig. 16.23).

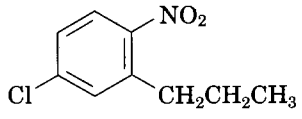
FIGURA 16.23 ▼

Dos rutas para la síntesis de ácido *p*-bromobenzoico a partir de benceno.



Problema de práctica 16.5 Proponga una síntesis del 4-cloro-1-nitro-2-propilbenceno a partir del benceno.

Estrategia Dibuje la molécula blanco e identifique sus sustituyentes:



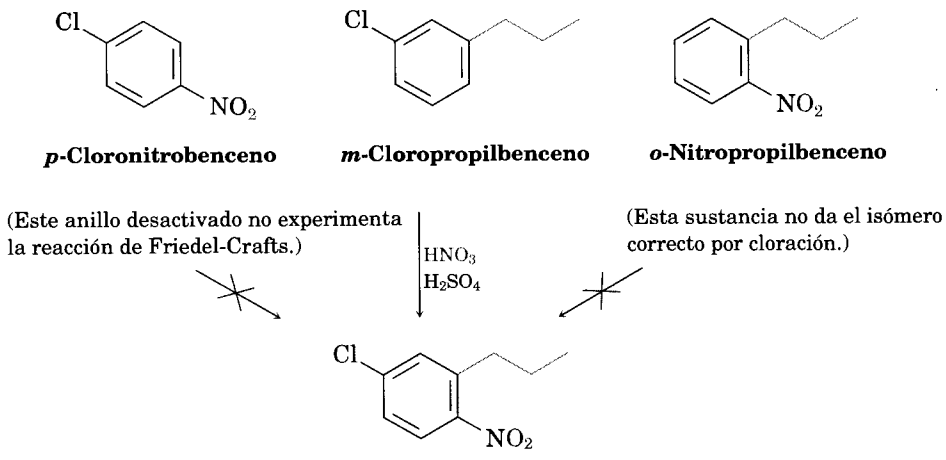
4-Cloro-1-nitro-2-propilbenceno

Los tres sustituyentes en el anillo son un grupo cloro, un grupo nitro y un grupo propilo. El grupo cloro se puede introducir por cloración en $Cl_2/FeCl_3$; el grupo nitro, por nitración con HNO_3/H_2SO_4, y el propilo, por acilación de Friedel-Crafts seguida por reducción.

Solución "¿Cuál es el precursor inmediato del blanco?" Como el paso final debe ser la introducción de uno de los tres grupos —cloro, nitro o propilo— debemos considerar tres posibilidades. De los tres, sabemos que la cloración del *o*-nitropropilbenceno no puede utilizarse porque la reacción se efectuaría en el sitio equivocado. Similarmente, tampoco una reacción de Friedel-Crafts no puede emplearse como etapa final porque no funciona sobre bencenos con sustituyentes nitro (desactivadas). Así, el precursor del producto quizá sea el *m*-cloropropilbenceno, el cual puede nitrarse. Esta nitración da una mezcla de productos isómeros, los cuales debemos separar (Fig. 16.24).

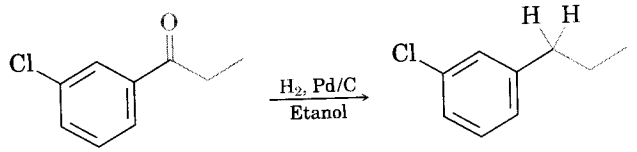
FIGURA 16.24 ▼

Rutas posibles para la síntesis del 4-cloro-1-nitro-2-propilbenceno.



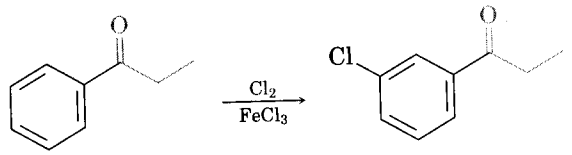
"¿Cuál es el precursor inmediato del *m*-cloropropilbenceno?" Debido a que los dos sustituyentes tienen una relación meta, el primer sustituyente colocado en el anillo debe ser un meta-director, de modo que la segunda sustitución pueda tener lugar en la posición apropiada. Además, como no es posible introducir en for-

ma directa los grupos alquilo primarios —por ejemplo, el propilo— por alquilación de Friedel-Crafts, es probable que el precursor de *m*-cloropropilbenceno sea *m*-cloropropiofenona, la cual puede reducirse por medios catalíticos.



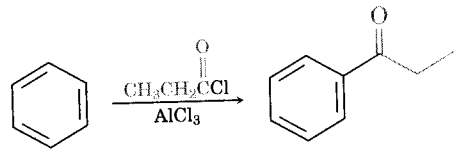
***m*-Cloropropiofenona** ***m*-Cloropropilbenceno**

"¿Cuál es el precursor inmediato de la *m*-cloropropiofenona?" La propiofenona, la cual puede clorarse.



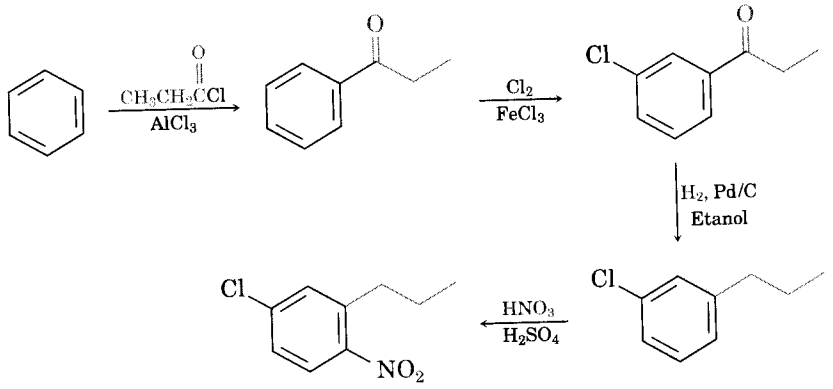
Propiofenona ***m*-Cloropropiofenona**

"¿Cuál es el precursor inmediato de la propiofenona?" El benceno, el cual puede someterse a la acilación de Friedel-Crafts con cloruro de propanoílo y $AlCl_3$.



Benceno **Propiofenona**

La síntesis final es una ruta de cuatro etapas a partir del benceno:

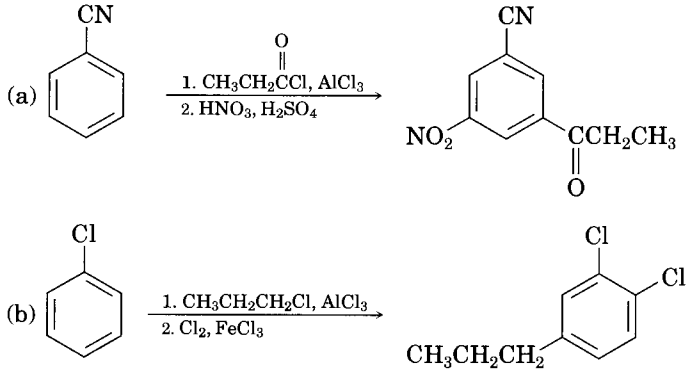


La planeación de la síntesis orgánica se ha comparado al juego de damas. No hay trucos; todo lo que se requiere es conocer los movimientos permitidos (las

reacciones orgánicas) y la disciplina para evaluar con cuidado las consecuencias de cada movimiento. La práctica no siempre es fácil, pero no hay camino más seguro para aprender química orgánica.

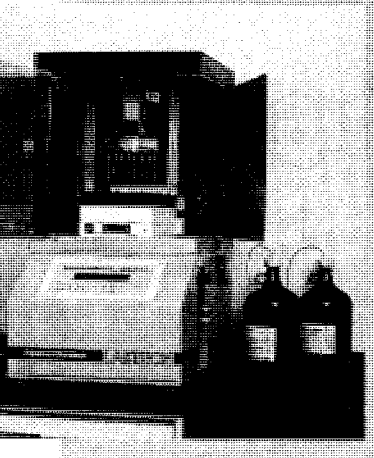
Problema 16.22 Proponga las síntesis de las sustancias siguientes a partir del benceno:
(a) *m*-Cloronitrobenceno (b) *m*-Cloroetilbenceno
(c) *p*-Cloropropilbenceno

Problema 16.23 Al planear una síntesis, es importante conocer qué debe o no hacerse. Hay errores en la forma en que están escritos los siguientes esquemas de reacciones; ¿dónde están esos errores en cada uno?



QUÍMICA EN ACCIÓN

La química combinatoria

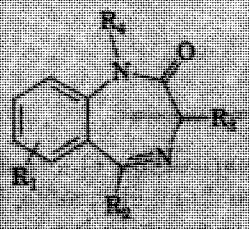


¡La química orgánica por medios robóticos no utiliza matraces!

Tradicionalmente, los compuestos orgánicos se han sintetizado uno a la vez. Esto funciona bien para preparar grandes cantidades de unas pocas sustancias, pero no funciona para elaborar cantidades pequeñas de un gran número de sustancias. Esta última meta tiene particular importancia en la industria farmacéutica, donde debe escudriñarse un gran número de compuestos estructuralmente similares para encontrar el candidato óptimo como fármaco.

Para acelerar el proceso del descubrimiento de fármacos, se ha desarrollado la *química combinatoria* a fin de preparar las llamadas *bibliotecas combinatorias*, en las cuales se preparan al mismo tiempo desde unas pocas docenas a varios cientos de miles de sustancias. Entre los primeros éxitos de la química combinatoria está el desarrollo de una biblioteca de benzodiacepinas, una clase de compuestos aromáticos muy utilizados como agentes contra la ansiedad.

(continúa) ▶

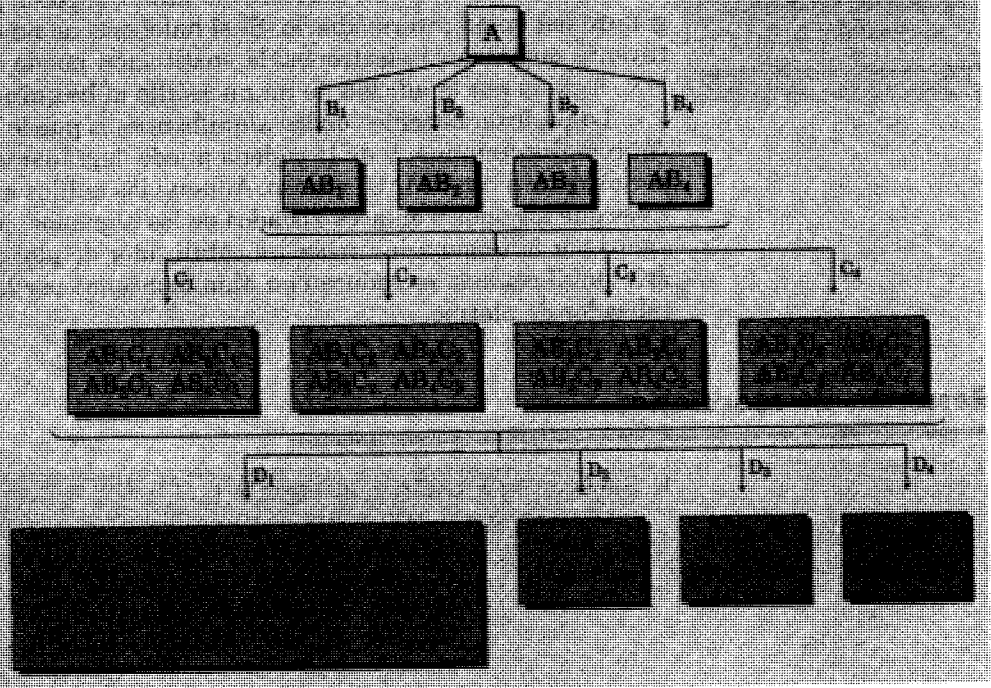


Biblioteca de benzodiacepinas (R_1–R_4 son diversos sustituyentes orgánicos)

Hay dos enfoques principales de la química combinatoria: *síntesis en paralelo* y *síntesis por ruptura*. En la síntesis en paralelo, cada compuesto se prepara por separado. En forma característica, un reactivo se enlaza primero con la superficie de perlas del polímero, las cuales se colocan dentro de grandes pozos en una placa de vidrio con 96 pozos. Los instrumentos robóticos programables añaden diferentes secuencias de bloques de construcción a los diversos pozos, con lo que resultan 96 productos. Cuando las secuencias de reacción están completas, las perlas de polímero se lavan y se liberan sus productos.

En la síntesis por ruptura, un reactivo inicial se enlaza con la superficie de perlas de polímero, las cuales se dividen en varios grupos. Se añade a cada grupo un bloque de construcción distinto, se combinan los diferentes grupos y la mezcla reensamblada se rompe de nuevo para formar otros grupos. Se agrega otro bloque de construcción a cada grupo, se vuelven a combinar, se dividen otra vez y así se continúa el proceso. Si, por ejemplo, las perlas se dividen en cuatro grupos en cada etapa, el número de compuestos se incrementa en la progresión 4→16→ 64 →256. Después de 10 etapas, se ha preparado más de 1 millón de compuestos.

Desde luego, con tantos productos diferentes y mezclados, el problema es identificarlos. ¿Qué estructura está enlazada con qué perla? Se han desarrollado varios métodos para manejar este problema, todos los cuales incluyen la fijación de marcas de codificación a cada perla de polímero para seguir su rastro a través de los procesos químicos en que participan. Para dichas marcas se ha usado proteínas, ácidos nucleicos, compuestos aromáticos halogenados y hasta chips de computadora.



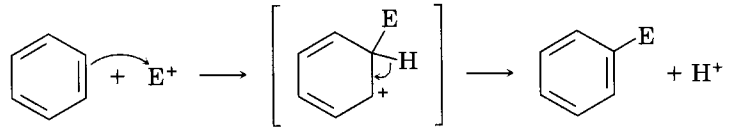
Resultados de la síntesis combinatoria por ruptura. Digamos que en cada etapa se han utilizado cuatro bloques de construcción diferentes; por tanto, después de tres etapas resultan 64 compuestos, y después de 10, resulta más de un millón de compuestos.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

acilación de Friedel-Crafts, 604
acilación, 593
acilo, 604
activadores orientadores orto y para, 607
alquilación de Friedel-Crafts, 600
alquilación, 593
bencino, 621
desactivadores orientadores meta, 607
desactivadores orientadores orto y para, 607
efecto de resonancia, 608
efecto inductivo, 607
fusión alcalina, 599
halogenación, 593
nitración, 593
sulfonación, 593
sustitución aromática electrofílica, 592
sustitución aromática nucleofílica, 618

Una **reacción de sustitución electrofílica aromática** se efectúa en dos etapas: la reacción inicial de un electrófilo, E^+, con un anillo aromático, seguida por la pérdida de H^+ del carbocatión intermediario estabilizado por resonancia para regenerar el anillo aromático:



Se han efectuado muchas variaciones de la reacción, incluyendo **halogenación, nitración** y **sulfonación.** La **alquilación de Friedel-Crafts** y la **acilación**, las cuales comprenden la reacción de un anillo aromático con carbocationes electrófilos, son de gran utilidad; sin embargo, se encuentran limitadas porque el anillo aromático debe ser al menos tan reactivo como un halobenceno. Además, los rearreglos de polialquilación y de los carbocationes ocurren con frecuencia en la alquilación de Friedel-Crafts.

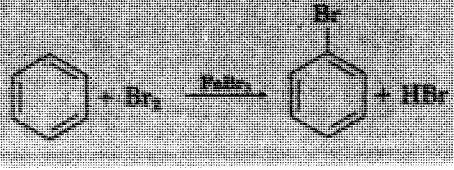
Los sustituyentes en el anillo de benceno afectan tanto la reactividad del anillo hacia una sustitución posterior como la orientación de esa sustitución. Los grupos se pueden clasificar en **activadores orientadores orto y para, desactivadores orientadores orto y para,** o **desactivadores orientadores meta.** Los sustituyentes influyen en los anillos aromáticos por una combinación de efectos inductivos y de resonancia. Los **efectos de resonancia** se transmiten a través de enlaces π; los **efectos inductivos,** a través de enlaces σ.

Los halobencenos experimentan **sustitución aromática nucleofílica** a través de cualquiera de dos mecanismos. Si el halobenceno tiene un sustituyente en la posición orto o para que atrae electrones con energía, la sustitución se efectúa por adición de un nucleófilo al anillo, seguida por la eliminación de halogenuro del anión intermediario. Si el halobenceno no está activado por un sustituyente que atraiga electrones, la sustitución puede ocurrir por eliminación de HX, seguida por la adición de un nucleófilo al **bencino** intermediario.

La posición bencílica de los alquilbencenos puede bromarse por reacción con *N*-bromosuccinimida; toda la cadena puede degradarse hasta un grupo carboxilo por oxidación con $KMnO_4$ acuoso. Aunque los anillos aromáticos son menos reactivos que los dobles enlaces aislados de los alquenos, pueden reducirse a ciclohexanos por hidrogenación sobre un catalizador de platino o de rodio. Además, las aril alquil cetonas se reducen en alquilbencenos por hidrogenación sobre un catalizador de platino.

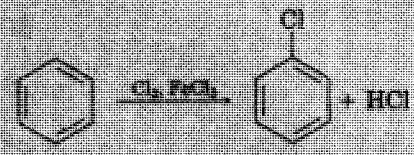
Resumen de reacciones

1. Sustitución aromática electrofílica
   (a) Bromación (Sec. 16.1)

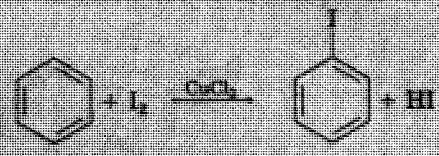


(continúa) ▶

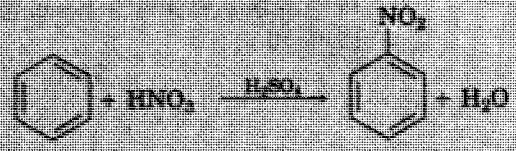
(b) Cloración (Sec. 16.2)



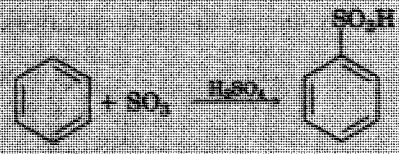
(c) Yodación (Sec. 16.2)



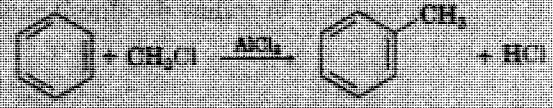
(d) Nitración (Sec. 16.2)



(e) Sulfonación (Sec. 16.2)



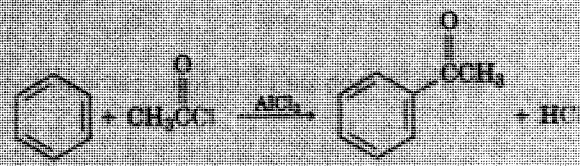
(f) Alquilación de Friedel-Crafts (Sec. 16.3)



Anillo aromático: Los anillos desactivados no reaccionan. Al menos debe ser tan reactivo como un halobenceno.

Halogenuro de alquilo: Puede ser metilo, etilo, 2° o 3°; los halogenuros primarios experimentan reagrupamiento del carbocatión.

(g) Acilación de Friedel-Crafts (Sec. 16.4)

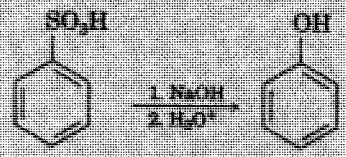


2. Reducción de grupos nitro aromáticos (Sec. 16.2)



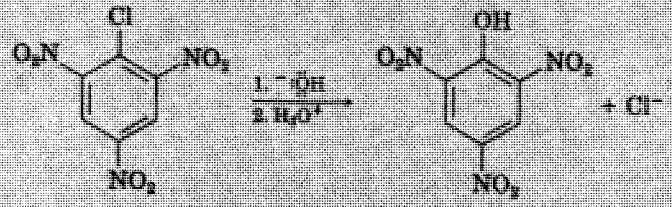
(continúa) ▶

3. Fusión alcalina de sulfonatos aromáticos (Sec. 16.2)

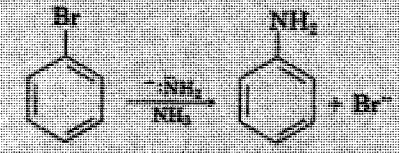


4. Sustitución aromática nucleofílica

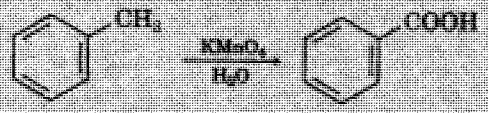
(a) Por adición/eliminación de halogenuros de arilo activados (Sec. 16.8)



(b) Por un intermediario bencino para los halogenuros de arilo inactivados (Sec. 16.9)

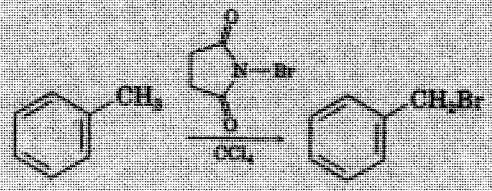


5. Oxidación de cadenas laterales de alquilbenceno (Sec. 16.10)



La reacción se efectúa con las cadenas laterales de alquilos 1°, 2°, pero no 3°.

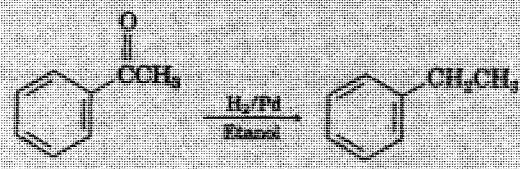
6. Bromación bencílica de alquilbencenos (Sec. 16.10)



7. Hidrogenación catalítica de anillos aromáticos (Sec. 16.11)



8. Reducción de aril alquil cetonas (Sec. 16.11)

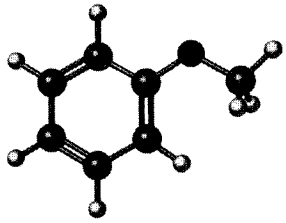


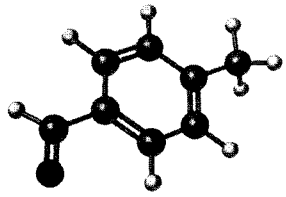
La reacción es específica para alquil aril cetonas; las dialquil cetonas no son afectadas.

Visualización de la química

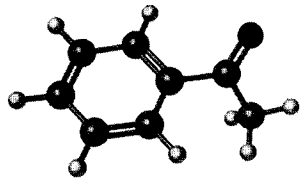
(Los problemas 16.1 a 16.23 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

16.24 Dibuje la fórmula del producto de reacción de cada una de las sustancias siguientes con i) Br_2, $FeBr_3$ y ii) CH_3COCl, $AlCl_3$.

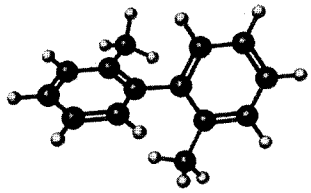
(a) 

(b) 

16.25 El modelo molecular siguiente de la acetofenona *no* representa la conformación de más baja energía, más estable de la molécula. Explique el motivo.



16.26 El modelo molecular siguiente del bifenilo dimetil-sustituido representa la conformación de energía más baja de la molécula ¿Por qué los dos anillos de benceno no están en el mismo plano de modo que sus orbitales *p* puedan traslaparse? ¿ Por qué no puede ocurrir la rotación completa alrededor del enlace sencillo que une los dos anillos?



Problemas adicionales

16.27 Pronostique el (los) producto(s) principal(es) de la mononitración de las sustancias siguientes. ¿Cuáles reaccionan más rápido que el benceno y cuáles más lento?

(a) Bromobenceno (b) Benzonitrilo (c) Ácido benzoico
(d) Nitrobenceno (e) Ácido bencensulfónico (f) Metoxibenceno

16.28 Ordene los compuestos de cada grupo según su reactividad hacia la sustitución electrofílica.

(a) Clorobenceno, *o*-diclorobenceno, benceno
(b) *p*-Bromonitrobenceno, nitrobenceno, fenol

(c) Fluorobenceno, benzaldehído, *o*-xileno
(d) Benzonitrilo, *p*-metilbenzonitrilo, *p*-metoxibenzonitrilo

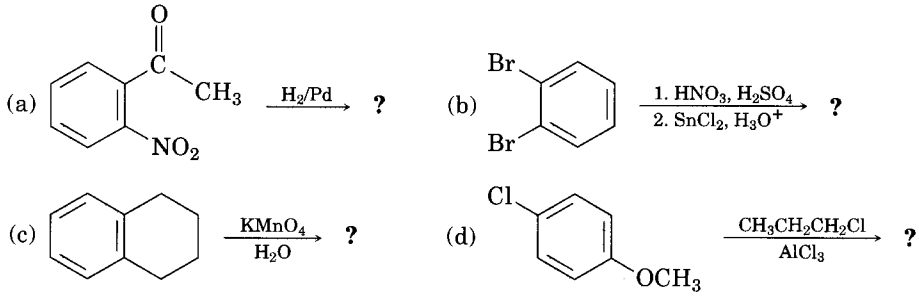
16.29 Pronostique los principales productos de monoalquilación que puede esperar obtener de la reacción de las sustancias siguientes con clorometano y $AlCl_3$:
(a) Bromobenceno (b) *m*-bromofenol
(c) *p*-Cloroanilina (d) 2,4-Dicloronitrobenceno
(e) 2,4-Diclorofenol (f) Ácido benzoico
(g) Ácido *p*-metilbencensulfónico (h) 2,5-Dibromotolueno

16.30 Nombre y dibuje la fórmula del (los) producto(s) principal(es) de la monocloración electrofílica de los compuestos siguientes:
(a) *m*-Nitrofenol (b) *o*-Xileno
(c) Ácido *p*-nitrobenzoico (d) Ácido *p*-bromobencensulfónico

16.31 Pronostique el (los) producto(s) principal(es) que podría obtener por la sulfonación de los compuestos siguientes:
(a) Fluorobenceno (b) *m*-Bromofenol (c) *m*-Diclorobenceno
(d) 2,4-Dibromofenol

16.32 Ordene los compuestos aromáticos siguientes según su reactividad hacia la alquilación de Friedel-Crafts. ¿Cuáles no son reactivos?
(a) Bromobenceno (b) Tolueno (c) Fenol
(d) Anilina (e) Nitrobenceno (f) *p*-Bromotolueno

16.33 ¿Qué producto(s) espera obtener de las reacciones siguientes?



16.34 La yodación aromática puede efectuarse con diversos reactivos, incluyendo monocloruro de yodo, ICl. ¿Cuál es la dirección de la polarización del ICl? Proponga un mecanismo para la yodación de un anillo aromático con ICl.

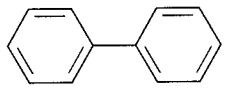
16.35 La sulfonación de un anillo aromático con SO_3 y H_2SO_4 es una reacción reversible. Esto es, el calentamiento del ácido bencensulfónico con H_2SO_4 produce benceno. Muestre el mecanismo de la reacción de desulfonación. ¿Cuál es el electrófilo?

16.36 El carbocatión electrófilo en una reacción de Friedel-Crafts puede generarse en otras formas además de la reacción de un cloruro de alquilo con $AlCl_3$. Por ejemplo, la reacción del benceno con 2-metilpropeno en presencia de H_3PO_4 produce *ter*-butilbenceno. Proponga un mecanismo para esta reacción.

16.37 El grupo *N,N,N*-trimetilamonio, $^{+}N(CH_3)_3$, es uno de los pocos grupos que es un desactivador orientador meta aunque no tiene efecto de resonancia para atraer electrones. Explique el motivo.

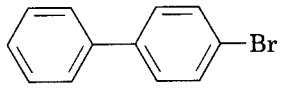
16.38 El grupo nitroso, $-N{=}O$, es uno de los pocos no halógenos que es un desactivador orientador orto- y para. Explique la razón dibujando las estructuras de resonancia de los carbocationes intermediarios en el ataque electrofílico en orto, meta y para sobre el nitrosobenceno, $C_6H_5N{=}O$.

16.39 Con las estructuras de resonancia de los intermediarios, explique por qué la bromación del bifenilo ocurre en posiciones orto y para, más que en meta.



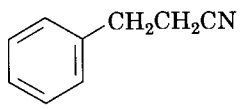
Bifenilo

16.40 ¿En qué posición y sobre qué anillo espera que ocurra la nitración del 4-bromobifenilo? Explique su respuesta utilizando estructuras de resonancia de los intermediarios potenciales.

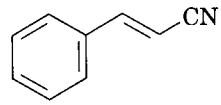


4-Bromobifenilo

16.41 El ataque electrofílico sobre el 3-fenilpropanonitrilo ocurre en las posiciones orto y para, pero el ataque sobre el 3-fenilpropenonitrilo ocurre en la posición meta. Explique el motivo utilizando estructuras de resonancia de los intermediarios.

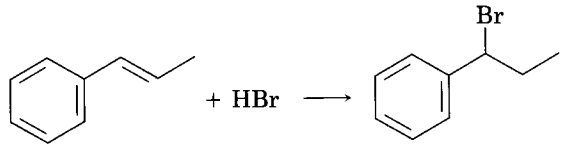


3-Fenilpropanonitrilo

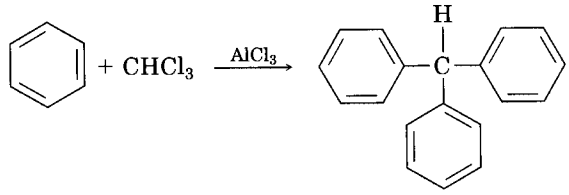


3-Fenilpropenonitrilo

16.42 La adición de HBr al 1-fenilpropeno produce solamente (1-bromopropil)benceno. Proponga un mecanismo para la reacción y explique por qué no se produce alguno otro de los regioisómeros.

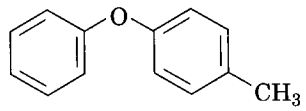


16.43 El trifenilmetano puede prepararse por reacción del benceno y cloroformo en presencia de $AlCl_3$. Proponga un mecanismo para la reacción.

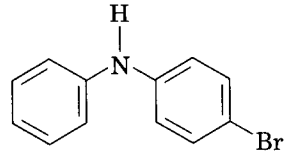


16.44 ¿En qué posición y en qué anillo espera que las sustancias siguientes presenten sustitución electrofílica?

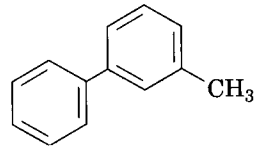
(a)



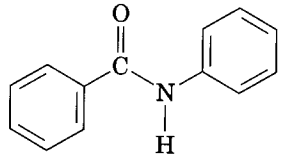
(b)



(c)



16.45 ¿En qué posición y en qué anillo espera que haya la bromación de la benzanilida? Explique su respuesta dibujando las estructuras de resonancia de los intermediarios.



Benzanilida

16.46 ¿Esperaría que la reacción de Friedel-Crafts del benceno con (*R*)-2-clorobutano produzca un producto ópticamente activo o uno racémico? Explique su respuesta.

16.47 ¿Cómo podría sintetizar las sustancias siguientes partiendo de benceno? Suponga que los productos de sustitución orto- y para- pueden separarse.

(a) *o*-Metilfenol
(b) 2,4,6-Trinitrofenol
(c) Ácido 2,4,6-trinitrobenzoico
(d) *m*-Bromoanilina

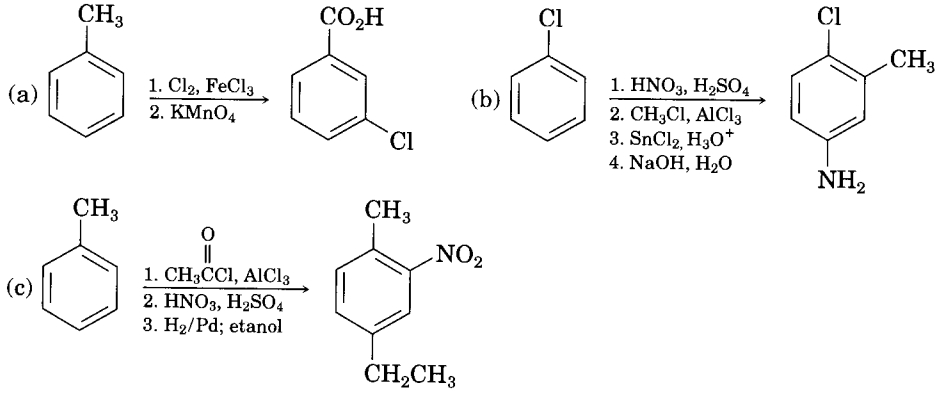
16.48 Con el benceno como única fuente de compuestos aromáticos, ¿cómo puede sintetizar las sustancias siguientes? Suponga que puede separar los isómeros orto y para en caso necesario.

(a) *p*-Clorofenol
(b) *m*-Bromonitrobenceno
(c) Ácido *o*-bromobencensulfónico
(d) Ácido *m*-clorobencensulfónico

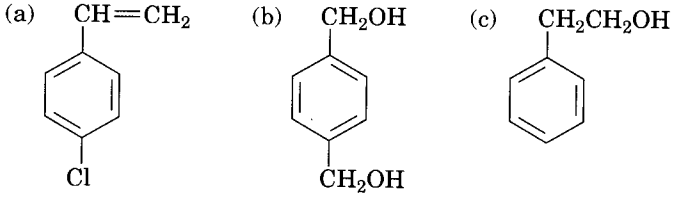
16.49 A partir de benceno o de tolueno, ¿cómo puede sintetizar las sustancias siguientes? Suponga que los isómeros orto y para pueden separarse.

(a) 2-Bromo-4-nitrotolueno
(b) 1,3,5-Trinitrobenceno
(c) 2,4,6-Tribromoanilina
(d) 2-Cloro-4-metilfenol

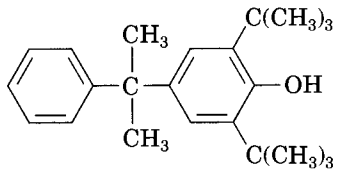
16.50 ¿Cuál es el error en cada una de las síntesis siguientes?



16.51 ¿Cómo sintetizaría las sustancias siguientes a partir de benceno?

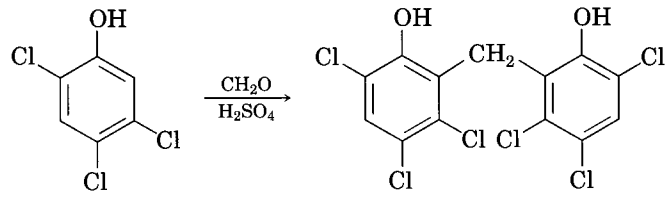


16.52 El compuesto MON-0585 es un larvicida no tóxico y biodegradable, sumamente selectivo contra las larvas del mosquito. Sintetice MON-0585 utilizando solamente benceno como fuente de los anillos aromáticos.



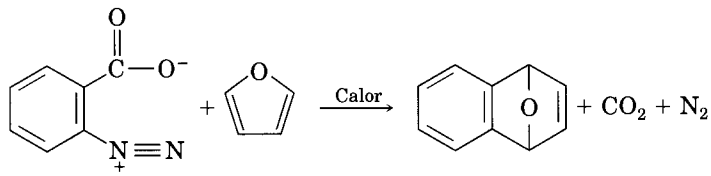
MON-0585

16.53 El hexaclorofeno, una sustancia usada en la fabricación de jabones germicidas, se prepara por reacción del 2,4,5-triclorofenol con formaldehído en la presencia de ácido sulfúrico concentrado. Proponga un mecanismo para la reacción.



Hexaclorofeno

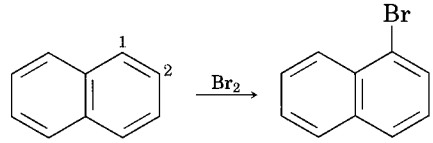
16.54 El bencendiazonio carboxilato se descompone cuando se calienta para producir N_2, CO_2 y una sustancia reactiva que no puede aislarse. Cuando se calienta en presencia de furano, se observa la reacción siguiente:



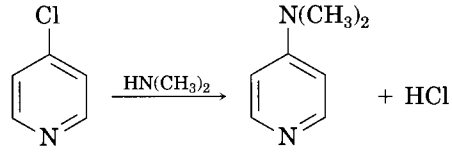
¿Qué intermediario participa en esta reacción? Proponga un mecanismo para su formación.

16.55 El ácido fenilborónico, $C_6H_5B(OH)_2$, es nitrado y da 15% del producto de orto-sustitución y 85% del meta. Explique el efecto meta-director del grupo $-B(OH)_2$.

16.56 Dibuje estructuras de resonancia de los carbocationes intermediarios en la bromación del naftaleno y explique por qué el naftaleno experimenta ataque electrofílico en C1 más que en C2.

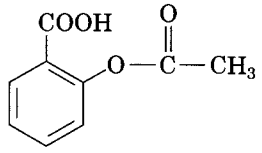


16.57 La 4-cloropiridina reacciona con dimetilamina para producir 4-dimetilaminopiridina. Proponga un mecanismo para la reacción.

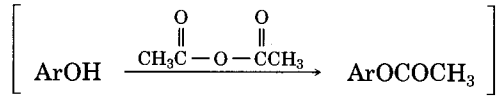


16.58 El *p*-bromotolueno reacciona con amiduro de potasio y da una mezcla de *m*- y *p*-metilanilina. Explique la razón.

16.59 Proponga una síntesis de aspirina (ácido acetilsalicílico) a partir del benceno. Necesitará utilizar una *reacción de acetilación* en algún punto de su esquema.

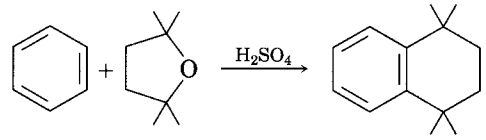


Aspirina

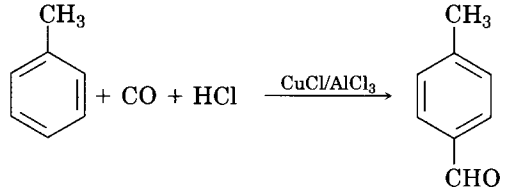


Una reacción de acetilación

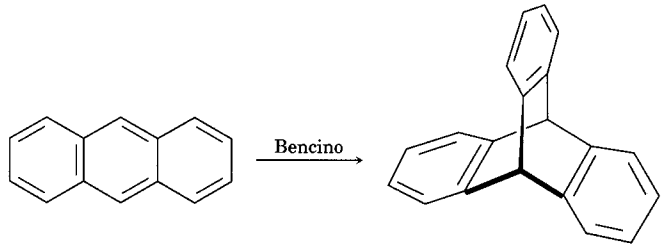
16.60 Proponga un mecanismo para explicar la reacción del benceno con 2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofurano.



16.61 En la *reacción de Gatterman-Koch*, un grupo formilo (—CHO) es introducido directamente en un anillo de benceno. Por ejemplo, la reacción de tolueno con CO y HCl en presencia de una mezcla de $CuCl/AlCl_3$ produce *p*-metilbenzaldehído. Proponga el mecanismo que se lleva a cabo en la reacción.



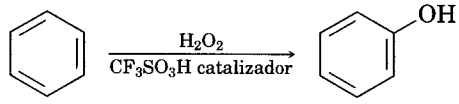
16.62 El tripticeno es una molécula inusual que se ha preparado por reacción del bencino con antraceno. ¿Qué clase de reacción participa? Muestre el mecanismo.



Tripticeno

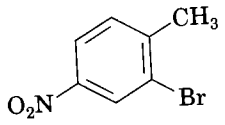
16.63 El tratamiento del *p-ter*-butilfenol con un ácido fuerte, como el H_2SO_4, produce fenol y 2-metilpropeno. Proponga un mecanismo.

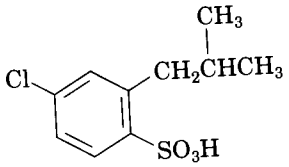
16.64 El benceno y los bencenos alquil sustituidos pueden hidroxilarse por reacción con H_2O_2 en presencia de un catalizador ácido. ¿Cuál es la estructura del electrófilo reactivo? Proponga un mecanismo para la reacción.



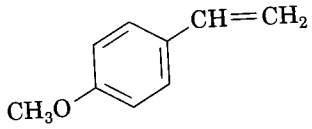
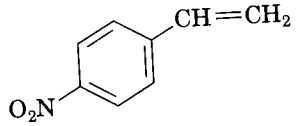
■ Problemas adicionales

16.65 ¿Cómo puede sintetizar los compuestos siguientes a partir del benceno? Suponga que se pueden separar los isómeros orto y para.

(a) 

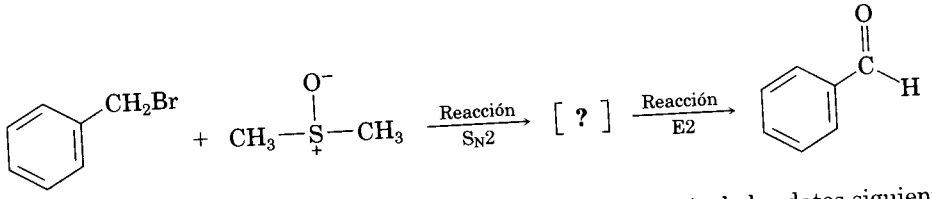
(b) 

16.66 Conoce el mecanismo de adición de HBr a los alquenos y los efectos de varios grupos sustituyentes sobre la sustitución aromática. Utilice estos conocimientos para predecir cuál de los dos alquenos siguientes reacciona más rápidamente con HBr. Explique su respuesta dibujando estructuras de resonancia de los carbocationes intermediarios.

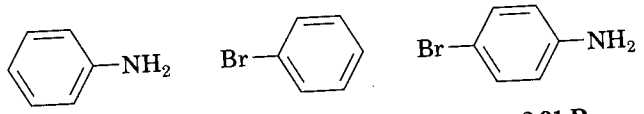
 y 

16.67 Dibuje una proyección de Fischer de (*R*)-2-fenilbutano y pronostique la estereoquímica de su reacción con *N*-bromosuccinimida.

16.68 El bromuro de bencilo se convierte en benzaldehído calentando en dimetil sulfóxido. Proponga una estructura para el intermediario y muestre el mecanismo de las dos etapas de la reacción.

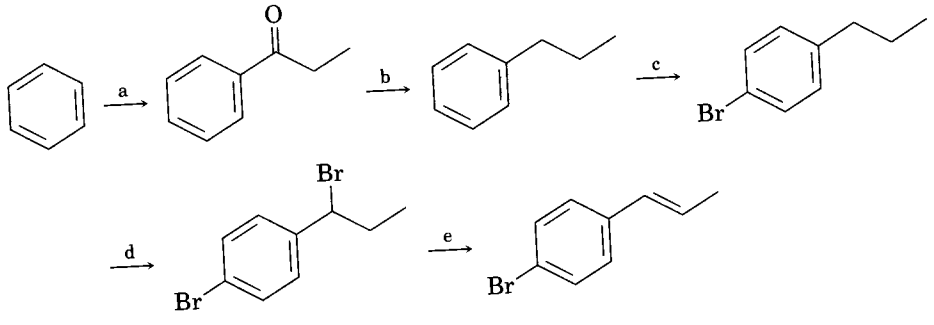


16.69 Utilice sus conocimientos sobre los efectos de orientación, además de los datos siguientes, para deducir los momentos dipolares en la anilina y el bromobenceno.



μ = 1.53 D μ = 1.52 D μ = 2.91 D

16.70 Identifique los reactivos que se representan con las letras de la a a la e en el esquema siguiente:

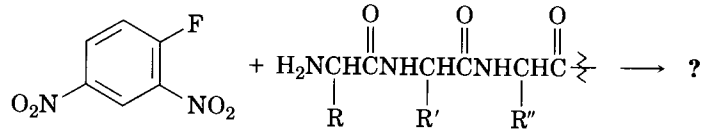


Perspectiva

16.71 Los fenoles (ArOH) son relativamente ácidos y la presencia de un grupo sustituyente en el anillo aromático tiene un gran efecto. El pK_a de un fenol no sustituido, por ejemplo, es 9.89, mientras que para el *p*-nitrofenol es 7.15. Dibuje las estructuras de resonancia de los aniones fenóxido correspondientes y explique los datos. (Véase la sección 17.3.)

16.72 ¿Esperaría que el *p*-metilfenol sea más o menos ácido que el fenol no sustituido? Explique su respuesta. (Véase el problema 16.71.)

16.73 Un método para determinar la secuencia de aminoácidos en una molécula proteínica grande comprende el tratamiento de la proteína con *reactivo de Sanger*, 2,4-dinitrofluorobenceno. La reacción incluye al grupo $-NH_2$ al final de la cadena de proteína. Pronostique el producto y diga qué clase de reacción se está efectuando. (Véase las secciones 26.8-26.10.)



2,4-Dinitrofluorobenceno **Una proteína**

Breve revisión de las reacciones orgánicas

Cuando aprende aritmética, tiene que memorizar las tablas de multiplicación. Al aprender una lengua extranjera, tiene que memorizar palabras del vocabulario. Y cuando aprende química orgánica, tiene que saber de memoria un gran número de reacciones. La forma de simplificar el trabajo, desde luego, es organizar el material. Así como las reglas de gramática organizan las palabras de una lengua extranjera, los *mecanismos* organizan las reacciones en la química orgánica. Con nuestra exposición de la química orgánica a medio completar, es un buen momento para revisar las reacciones que hemos visto en los capítulos pasados y los mecanismos comunes que los explican. En los capítulos que faltan, en particular del 19 al 23, explicaremos la química de los compuestos carbonílicos y veremos varios de los mecanismos fundamentales.

I. Resumen de los tipos de reacciones orgánicas

Hay cuatro clases principales de reacciones: adiciones, eliminaciones, sustituciones y rearreglos. Ahora veremos ejemplos de las cuatro, como se resumen en las tablas de revisión 1-4.

Tabla de revisión 1: algunas reacciones de adición

1. Adiciones a alquenos

(a) Adición electrofílica de HX (X=Cl, Br, I); Secs. 6.8 y 6.9)

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{Éter}]{HCl} CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$$

(b) Adición electrofílica de X_2 (X=Cl, Br; Sec. 7.2)

$$CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{Br_2} CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}H-\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$$

(c) Adición electrofílica de HO–X (X=Cl, Br, I; Sec. 7.3)

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[NaCl,\ H_2O]{Br_2} CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2Br$$

(d) Adición electrofílica de agua por oximercuración (Sec. 7.4)

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[H_2O]{Hg(OAc)_2} CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2HgOAc \xrightarrow{NaBH_4} CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$$

(continúa)

Tabla de revisión 1 (continúa)

(e) Adición de BH_3 (hidroboración; Sec. 7.5)

$$CH_3CH=CH_2 \xrightarrow{BH_3} CH_3CHCH_2BH_2 \xrightarrow[NaOH]{H_2O_2} CH_3CH_2CH_2OH$$

(f) Adición catalítica de H_2 (Sec. 7.7)

$$CH_3CH=CH_2 \xrightarrow[\text{Catalizador Pd/C}]{H_2} CH_3\overset{H}{\underset{}{C}}H-\overset{H}{\underset{}{C}}H_2$$

(g) Hidroxilación con OsO_4 (Sec. 7.8)

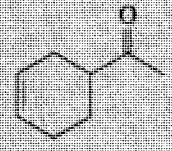
$$CH_3CH=CH_2 \xrightarrow[2.\ NaHSO_3]{1.\ OsO_4} CH_3\overset{OH}{\underset{}{C}}HCH_2OH$$

(h) Adición de carbenos; formación de ciclopropano (Sec. 7.6)

$$CH_3CH=CH_2 \xrightarrow{CH_2I_2,\ Zn(Cu)} CH_3CH\overset{CH_2}{\diagup\diagdown}CH_2$$

(i) Cicloadición: reacción de Diels-Alder (Secs. 14.8 y 14.9)

$$H_2C=CH-CH=CH_2 + H_2C=CHCOCH_3 \longrightarrow$$



(j) Adición de radicales (Sec. 7.10)

$$\tfrac{2}{n}\,CH_3\dot{C}H_2 \xrightarrow{n\,H_2C=CH_2} \tfrac{2}{n}\,CH_3CH_2CH_2\dot{C}H_2$$

2. Adiciones a alquinos

(a) Adiciones electrofílicas de HX (X=Cl, Br, I; Sec. 8.4)

$$CH_3C\equiv CH \xrightarrow[\text{Éter}]{HBr} CH_3\overset{Br}{\underset{}{C}}=CH_2$$

(b) Adición electrofílica de H_2O (Sec. 8.5)

$$CH_3C\equiv CH \xrightarrow[HgSO_4]{H_2O^+} CH_3\overset{OH}{\underset{}{C}}=CH_2 \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

(c) Adición de H_2 (Sec. 8.6)

$$CH_3C\equiv CCH_3 \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} CH_3\overset{H}{\underset{}{C}}=\overset{H}{\underset{}{C}}CH_3$$

Tabla de revisión 2: algunas reacciones de eliminación

1. Deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo (Sec. 11.10)

$$CH_3CHCH_3 \xrightarrow{KOH} CH_3CH{=}CH_2 + KBr + H_2O$$
(Br)

2. Deshidrohalogenación de halogenuros vinílicos (Sec. 8.3)

$$CH_3C{=}CH_2 \xrightarrow{NaNH_2} CH_3C{\equiv}CH + NaBr + NH_3$$
(Br)

3. Deshidrohalogenación de halogenuros de arilo; formación de bencina (Sec. 16.9)

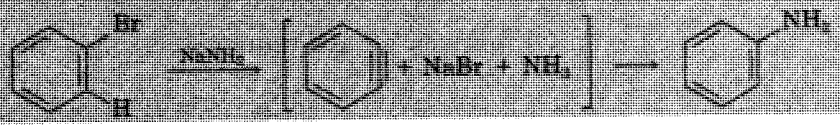


Tabla de revisión 3: algunas reacciones de sustitución

1. Reacciones S_N2 de halogenuros de alquilo primarios
   (a) Reacción general (Secs. 11.2–11.5)

$$CH_3CH_2CH_2X + :Nu^- \longrightarrow CH_3CH_2CH_2Nu + :X^-$$

donde X = Cl, Br, I, OTos
$:Nu^-$ = CH_3O^-, HO^-, CH_3S^-, HS^-, CN^-, CH_3COO^-, NH_3, $(CH_3)_3N$, etc.

   (b) Alquilación de alquinos (Sec. 8.9)

$$CH_3C{\equiv}C^-\,Na^+ \xrightarrow{CH_3I} CH_3C{\equiv}CCH_3 + Na^+\,I^-$$

2. Reacciones S_N1 de halogenuros de alquilo terciarios
   (a) Reacción general (Secs. 11.6–11.9)

$$(CH_3)_3CX \xrightarrow{:Nu:} (CH_3)_3CNu + HX$$

   (b) Preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes (Sec. 10.7)

$$(CH_3)_3COH \xrightarrow{HBr} (CH_3)_3CBr + H_2O$$

3. Sustitución aromática electrofílica (Secs. 16.1–16.4)
   (a) Halogenación de compuestos aromáticos (Sec. 16.1)



(continúa) ▶

(b) Nitración de compuestos aromáticos (Sec. 16.2)



(c) Sulfonación de compuestos aromáticos (Sec. 16.2)



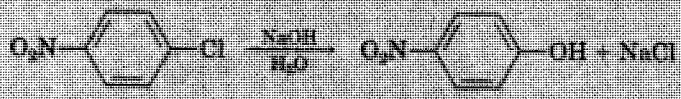
(d) Alquilación de anillos aromáticos (Sec. 16.3)



(e) Acilación de anillos aromáticos (Sec. 16.4)



4. Sustitución nucleofílica aromática (Sec. 16.8)



5. Reacciones de sustitución de radicales
(a) Cloración del metano (Sec. 10.4)

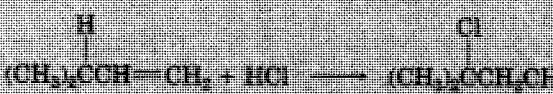


(b) Bromación alílica NBS de alquenos (Sec. 10.5)



Tabla de revisión 4: algunas reacciones de rearreglo

1. Rearreglo del carbocatión durante la adición electrofílica a alquenos (Sec. 16.12)



2. Rearreglo del carbocatión durante la alquilación de Friedel-Crafts (Sec. 16.3)



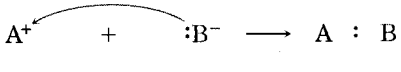
II. Resumen de mecanismos de reacciones orgánicas

Como vimos en el capítulo 5, hay tres tipos fundamentales de reacciones: *polares, por radicales* y *pericíclicas*. Revisemos cada una para ver cómo las reacciones que hemos estudiado se adecuan a las diferentes categorías.

A. Reacciones polares

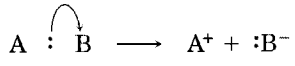
Las reacciones polares tienen lugar entre reactivos ricos en electrones (nucleófilos/bases de Lewis) y reactivos pobres en electrones (electrófilos/ácidos de Lewis). Estas reacciones son procesos heterolíticos y comprenden especies con número par de electrones. Los enlaces se forman cuando un nucleófilo dona un par de electrones a un electrófilo y se rompen cuando un producto sale con un par de electrones.

Formación de un enlace heterogénico



Electrófilo **Nucleófilo**

Ruptura de un enlace heterolítico

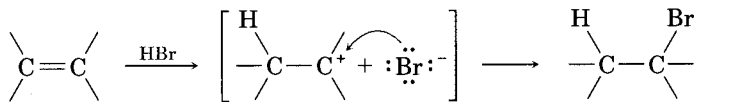


Las reacciones polares que hemos estudiado se pueden agrupar en cinco categorías:

1. Reacciones electrofílicas de adición
2. Reacciones de eliminación
3. Reacciones nucleofílicas de sustitución de alquilos
4. Reacciones electrofílicas aromáticas de sustitución
5. Reacciones nucleofílicas aromáticas de sustitución

1. Reacciones electrofílicas de adición (Secs. 6.8 y 6.9; tabla de revisión 1, reacciones 1a-1d, 2a-2b)

Los alquenos reaccionan con los electrófilos como el HBr para formar productos de adición. La reacción se efectúa en dos etapas. Primero, el electrófilo se suma al doble enlace del alqueno para producir un carbocatión intermediario, el cual reacciona después y da el producto de adición.

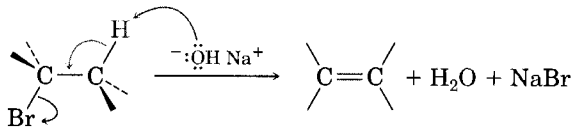


Alqueno **Carbocatión** **Producto de adición**

Muchas de las reacciones de adición en la lista en la tabla de revisión 1 ocurren por mecanismos electrofílicos de adición. El electrófilo puede ser H^+, X^+, Hg^{2+}, pero el proceso básico es el mismo. Las reacciones de adición restantes en la tabla de revisión 1 se efectúan por otros mecanismos.

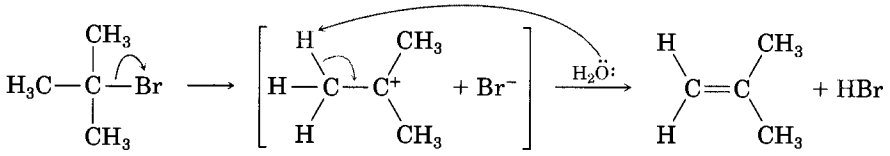
2. Reacciones de eliminación

(a) **Reacción E2** (Secs. 11.11–11.13, consulte la tabla de revisión 2, reacciones 1–3) Los halogenuros de alquilo pueden experimentar la eliminación de HX para producir alquenos por tratamiento con una base. Cuando se utiliza una base fuerte como el ion hidróxido (HO^-), el ion alcóxido (RO^-), o el ion amiduro (NH_2^-), los halogenuros de alquilo reaccionan por el mecanismo E2. Las reacciones E2 se efectúan en una sola etapa que comprende la supresión de un hidrógeno vecino por la base, al mismo tiempo que sale el ion halogenuro:



Todas las reacciones de eliminación de la lista de la tabla de revisión 2 se efectúan siguiendo el mismo mecanismo E2. Aunque parecen ser diferentes, la eliminación de un halogenuro de alquilo para formar un alqueno (reacción 1), la eliminación de un halogenuro vinílico para formar un alquino (reacción 2) y la eliminación de un halogenuro de arilo para formar un bencino (reacción 3) son reacciones E2.

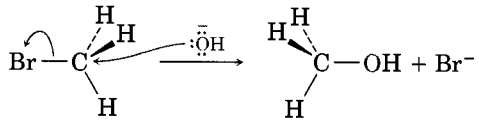
(b) **Reacción E1** (Sec. 11.14). Los halogenuros de alquilo terciarios pueden experimentar eliminación por el mecanismo E1 en competencia con la sustitución S_N1 cuando se emplea un nucleófilo no básico en un solvente hidroxílico. La reacción se efectúa en dos etapas: la disociación espontánea del halogenuro de alquilo, seguida de la pérdida de H^+ del carbocatión intermediario:



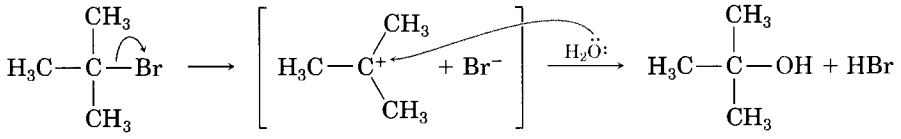
Halogenuro de alquilo **Carbocatión** **Producto alqueno**

3. Reacciones nucleofílicas de sustitución de alquilo

(a) **Reacción S_N2** (Secs. 11.2-11.5; tabla de revisión 3, reacción 1a). La reacción de sustitución nucleofílica de alquilo es una de las reacciones más comunes que se encuentran en la química orgánica. Como se ilustra en la reacción 1a de la tabla de revisión 3, la mayor parte de los halogenuros de alquilo y los tosilatos primarios, y algunos secundarios, pueden presentar reacciones de sustitución con una variedad de nucleófilos. En cuanto al mecanismo de las reacciones S_N2, se efectúan en una etapa simple que comprende el ataque del nucleófilo que llega de una dirección a 180° fuera del grupo que sale. Esto genera una inversión tipo sombrilla de la estereoquímica (inversión de Walden).



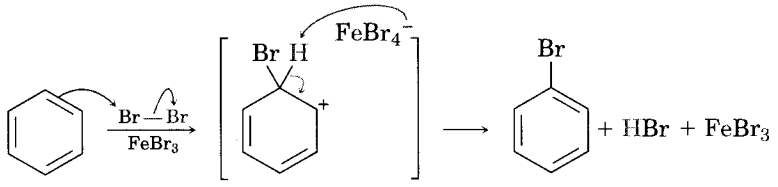
(b) **Reacción S_N1** (Secs. 11.6–11.9; tabla de revisión 3, reacción 2a). Los halogenuros de alquilos terciarios pueden presentar sustitución nucleofílica mediante un mecanismo S_N1 en dos etapas. Se efectúa la disociación espontánea del halogenuro de alquilo a un carbocatión intermediario, seguida por la reacción del carbocatión con un nucleófilo. La etapa de disociación es la más lenta de las dos y es la limitante de la velocidad.



Halogenuro de alquilo **Carbocatión** **Producto de sustitución**

4. Reacciones de sustitución electrofílica aromáticas (Secs. 16.1–16.4; tabla de revisión 3, reacción 3)

Todas las sustituciones aromáticas electrofílicas mostradas en la reacción 3 de dicha tabla se efectúan siguiendo el mismo mecanismo en dos etapas. La primera es similar al primer paso en la adición electrofílica de los alquenos: un reactivo pobre en electrones reacciona con el anillo aromático rico en electrones. La segunda es idéntica a la que sucede durante la eliminación E2: una base extrae un átomo de hidrógeno cercano al carbono con carga positiva y se efectúa la eliminación del protón.



Benceno **Carbocatión** **Bromobenceno**

5. Reacciones aromáticas de sustitución nucleofílica (Sec. 16.8; tabla de revisión 3, reacción 4)

La sustitución nucleofílica aromática (reacción 4 en la tabla señalada) se efectúa por la adición de un nucleófilo a un anillo aromático electrofílico, seguida por la eliminación del grupo saliente. El anillo se vuelve electrofílico —y por consiguiente reactivo— sólo cuando tiene sustituyentes que sean fuertes atrayentes de electrones como nitro, ciano y carbonilo.

B. Reacciones por radicales

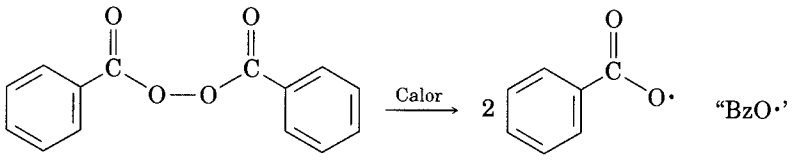
Las reacciones por radicales son procesos homolíticos, que incluyen especies con un número impar de electrones. Los enlaces se forman cuando cada reactivo dona un electrón y se rompen cuando cada fragmento producido sale con un electrón.

Formación de enlace homogénico $A\cdot + \cdot B \longrightarrow A:B$

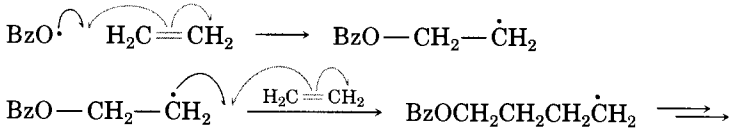
Ruptura de enlace homolítico $A:B \longrightarrow A\cdot + \cdot B$

Solamente hemos visto algunos ejemplos de reacciones por radicales porque son menos comunes que las reacciones polares. Las que hemos estudiado se pueden clasificar en reacciones de adición de radicales o reacciones por sustitución de radicales. Las adiciones de radicales como la polimerización de monómeros de alqueno catalizada por peróxido de benzoílo (tabla de revisión 1, reacción 1j) incluyen la adición de un radical a un sustrato insaturado. La reacción se efectúa a través de tres clases de etapas; todas comprenden especies con número impar de electrones: 1) iniciación, 2) propagación y 3) terminación.

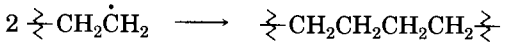
Iniciación



Propagación



Terminación

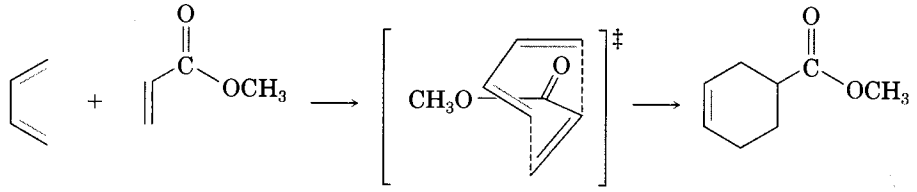


La reacción se inicia con la ruptura homolítica del peróxido de benzoílo y da dos radicales benzoiloxi (BzO·). Estos radicales se suman al monómero de alqueno, con lo que se genera un nuevo radical de carbono y un enlace C–O. El radical de carbono se suma a otro monómero de alqueno, el cual continúa la cadena.

Las reacciones de sustitución de radicales —por ejemplo, la cloración inducida por luz del metano, y la bromación alílica de los alquenos con *N*-bromosuccinimida (tabla de revisión 3, reacción 5)— también son comunes. La etapa clave en todas es que un radical saca un átomo de una molécula neutra y deja un nuevo radical.

C. Reacciones pericíclicas

Las reacciones pericíclicas —como la adición de un carbeno a un alqueno y la cicloadición de Diels-Alder (tabla de revisión 1, reacciones 1h y 1i)— no comprenden radicales ni interacciones nucleófilo-electrófilo. Estos procesos se efectúan en una sola etapa mediante la reorganización de los electrones enlazantes a través de un estado de transición cíclico. Veremos estas reacciones más de cerca en el capítulo 30.



1,3-Butadieno **Propenoato de metilo** **Estado de transición** **3-Ciclohexenocarboxilato de metilo**

Problemas

1. En esta breve revisión vimos que las reacciones pueden organizarse de acuerdo con el mecanismo por el cual se efectúan. Otra posible organización es de acuerdo con el producto que resulta. Enumere las formas de sintetizar las siguientes clases de productos.

(a) Alcanos (3 formas)
(b) Alquenos (4 formas)
(c) Alquinos (2 formas)
(d) Halogenuros de alquilo (8 formas)

2. Existe una tercera forma de organizar las reacciones y es de acuerdo con el grupo funcional del reactivo. Enumere las reacciones de los grupos funcionales siguientes..

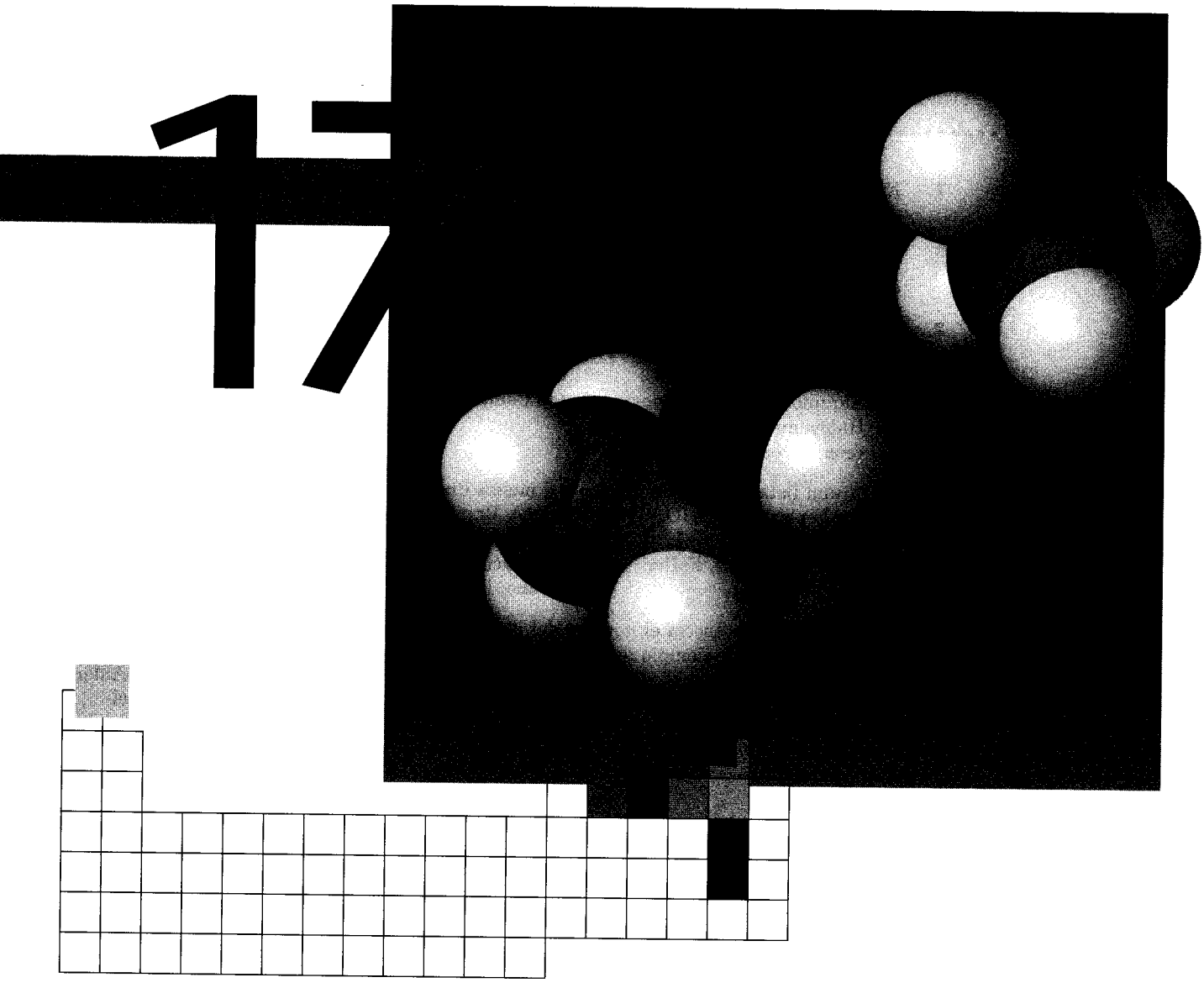
(a) Alcanos (dos reacciones)
(b) Alquenos (diez reacciones)
(c) Alquinos (seis reacciones)
(d) Compuestos aromáticos (diez reacciones)
(e) Halogenuros de alquilo (cuatro reacciones)

3. Haga una lista en la que mencione al menos un uso de los reactivos siguientes.

(a) Ácido peryódico, HIO_4
(b) Bromo, Br_2
(c) Trióxido de cromo CrO_3
(d) Yoduro cuproso, CuI
(e) Litio, Li
(f) Diyodometano, CH_2I_2
(g) Bromuro férrico, $FeBr_3$
(h) Amoniaco, NH_3
(i) Cloruro de tionilo, $SOCl_2$
(j) Magnesio, Mg
(k) Borano, BH_3
(l) Peróxido de hidrógeno, H_2O_2

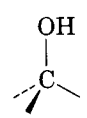
4. Con frecuencia se asocia el nombre del descubridor con un avance importante en química orgánica. Dé un ejemplo de cada uno de los reactivos o reacciones siguientes.

(a) Reactivo de Grignard
(b) Reactivo de Gilman
(c) Reacción de Diels-Alder
(d) Reacción de Simmons-Smith
(e) Inversión de Walden
(f) Reacción de Friedel-Crafts

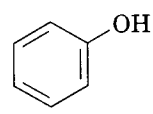


Alcoholes y fenoles

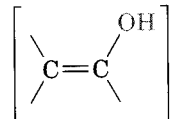
Los alcoholes son compuestos con grupos hidroxilo enlazados a átomos de carbono saturados con hibridación sp^3, en tanto que los fenoles son compuestos que tienen grupos hidroxilo enlazados a anillos aromáticos. Ambos se pueden considerar como derivados orgánicos del agua en que un grupo orgánico ha sustituido a uno de los hidrógenos del agua: H–O–H *versus* R–O–H o Ar–O–H. Note que los *enoles*, compuestos con un grupo –OH enlazado a un carbono vinílico, se han excluido intencionalmente de este capítulo porque sus propiedades químicas son demasiado diferentes; los veremos en el capítulo 22.



Alcohol



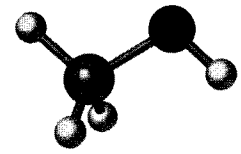
Fenol



Enol

Los alcoholes se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y tienen muchas aplicaciones industriales y farmacéuticas. Por ejemplo, el metanol y el etanol, son dos de los compuestos químicos industriales más importantes. Antes del desarrollo de la industria química moderna, el metanol se preparaba calentando madera en ausencia de aire, por lo que se llamó *alcohol de madera.* Ahora, en Estados Unidos se fabrican cada año alrededor de 1.7 millones de millones de galones de metanol por reducción catalítica del monóxido de carbono con hidrógeno gaseoso:

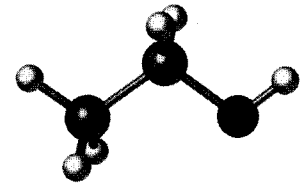
$$CO + 2\,H_2 \xrightarrow[\text{Óxido de zinc/cromo}]{400\ ^\circ C} CH_3OH$$



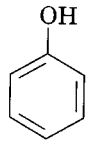
El metanol es tóxico para el hombre; le ocasiona ceguera en dosis bajas (15 mL) y la muerte en cantidades mayores (100-250 mL). Industrialmente se utiliza como disolvente o materia prima para la producción de formaldehído (CH_2O), ácido acético (CH_3COOH) y el aditivo para gasolina éter metil *ter*-butílico [MTBE, $CH_3OC(CH_3)_3$].

El etanol fue una de las primeras sustancias químicas que se preparó y purificó. Su producción por fermentación de granos y de azúcares se ha realizado por milenios, y su purificación por destilación viene al menos desde el siglo XII. En Estados unidos se producen cada año unos 110 millones de galones de etanol para usarlo como solvente o intermediario químico en otras reacciones industriales.

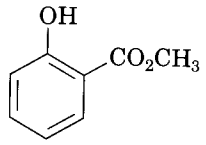
$$H_2C{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow[250\ ^\circ C]{H_3PO_4} CH_3CH_2OH$$



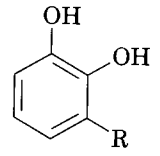
Los fenoles son abundantes en la naturaleza y también sirven de intermediarios en la síntesis industrial de productos tan diversos como adhesivos y antisépticos. El fenol es un desinfectante general que se encuentra en el alquitrán de hulla; el salicilato de metilo es un agente saborizante que se halla en el aceite de wintergreen, y los urusioles son los constituyentes alergénicos del roble y de la hiedra venenosos. Note que la palabra *fenol* es al mismo tiempo un compuesto específico y una clase de compuestos.



Fenol (o ácido carbólico)



Salicilato de metilo

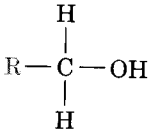


Urusioles (R = diferentes cadenas de alquilo C_{15} y de alquenilo)

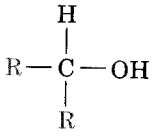
17.1 Nomenclatura de alcoholes y fenoles

Nomenclatura de los alcoholes

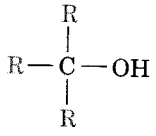
Los alcoholes se clasifican en primarios (1°), secundarios (2°) o terciarios (3°), dependiendo del número de grupos orgánicos unidos al carbono que lleva el hidroxilo.



Alcohol primario (1°)



Alcohol secundario (2°)



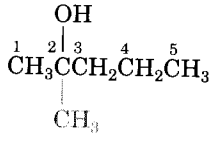
Alcohol terciario (3°)

En la nomenclatura del sistema IUPAC los alcoholes simples se nombran como derivados del alcano progenitor y se utiliza el sufijo *-ol:*

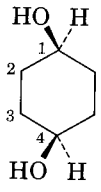
Regla 1 Seleccione la cadena de carbonos más larga que contenga el grupo hidroxilo y derive el nombre del progenitor reemplazando la terminación *-o* del alcano correspondiente con *-ol.*

Regla 2 Numere la cadena del alcano a partir del extremo más cercano al grupo hidroxilo.

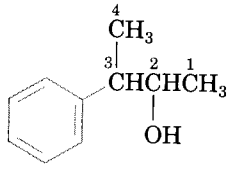
Regla 3 Numere los sustituyentes de acuerdo con su posición en la cadena y escriba el nombre enlistando los sustituyentes en orden alfabético.



2-Metil-2-pentanol

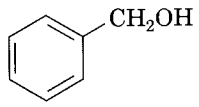


***cis*-1,4-Ciclohexanodiol**

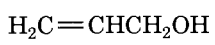


3-Fenil-2-butanol

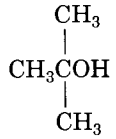
Algunos alcoholes sencillos que se encuentran en la naturaleza tienen nombres comunes que acepta la IUPAC. Por ejemplo:



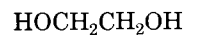
Alcohol bencílico (fenilmetanol)



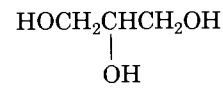
Alcohol alílico (2-propeno-1-ol)



Alcohol *ter*-butílico (2-metil-2-propanol)



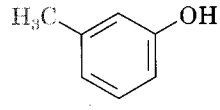
Etilenglicol (1,2-etanodiol)



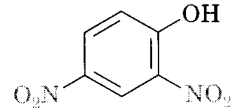
Glicerol (1,2,3-propanotriol)

Nomenclatura de los fenoles

La palabra *fenol* se utiliza como nombre de una sustancia (hidroxibenceno) o de la familia de los compuestos aromáticos hidroxisustituidos, de acuerdo con las reglas explicadas en la sección 15.2. Note que *-fenol* se emplea como el nombre progenitor más que *-benceno*.



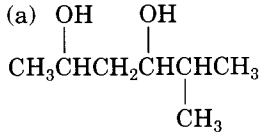
***m*-Metilfenol (*m*-cresol)**



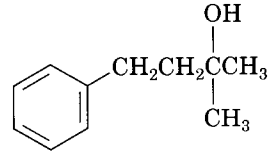
2,4-Dinitrofenol

Problema 17.1 Dé el nombre IUPAC de los compuestos siguientes:

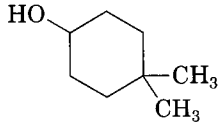
(a)



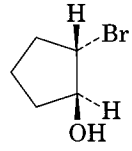
(b)



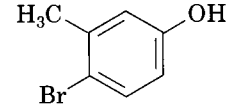
(c)



(d)



(e)



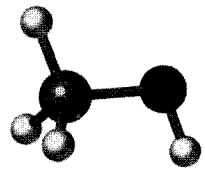
Problema 17.2 Dibuje las estructuras que corresponden a los nombres IUPAC siguientes:

(a) 2-Etil-2-buteno-1-ol
(b) 3-Ciclohexeno-1-ol
(c) *trans*-3-Clorocicloheptanol
(d) 1,4-Pentanodiol
(e) 2,6-Dimetilfenol
(f) o-(2-Hidroxietil)fenol

17.2 Propiedades de alcoholes y fenoles: enlace de hidrógeno

Los alcoholes y fenoles tienen aproximadamente la misma geometría que el agua. El ángulo de enlace R–O–H tiene más o menos el valor tetraédrico (109° en el metanol, por ejemplo) y el átomo de oxígeno posee hibridación sp^3.

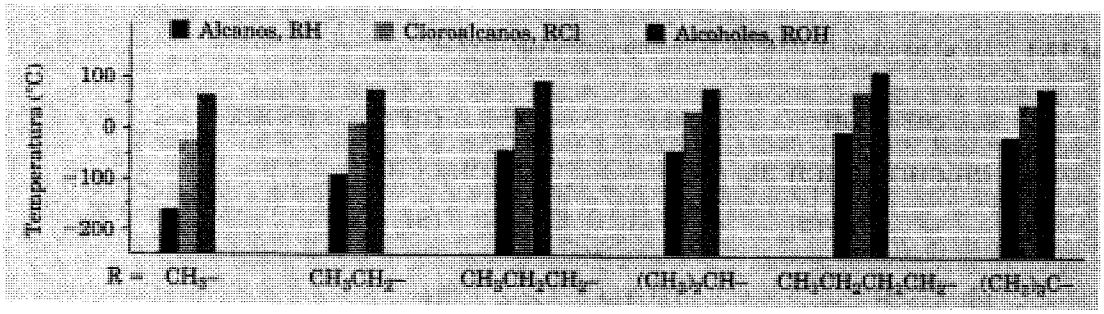
Metanol, CH_3OH



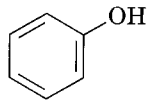
Los alcoholes y fenoles son muy diferentes de los hidrocarburos y de los halogenuros de alquilo que hasta ahora hemos estudiado. Sus propiedades químicas no sólo son mucho más ricas, sino que sus propiedades físicas son muy distintas. En la figura 17.1 se presenta una comparación de los puntos de ebullición de algunos alcoholes sencillos, alcanos y cloroalquenos; se observa que los alcoholes tienen puntos de ebullición bastante más elevados. Por ejemplo, el 1-propanol (P.M. = 60), el butano (P.M. = 58) y el cloroetano (P.M. = 65) tienen pesos moleculares similares; sin embargo, el 1-propanol hierve a 97 °C, comparado con –0.5 °C para el alcano y 12.5 °C para el cloroalcano.

FIGURA 17.1 ▼

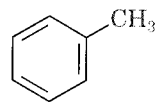
Comparación de los puntos de ebullición de algunos alcanos, cloroalcanos y alcoholes. En general, los alcoholes tienen puntos de ebullición más elevados.



Los fenoles también tienen puntos de ebullición elevados en relación con los hidrocarburos. El fenol, por ejemplo, hierve a 181.7 °C, en tanto que el tolueno lo hace a 110.6 °C.



Fenol: p. eb. = 181.7 °C

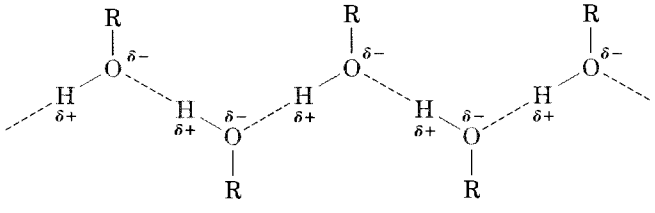


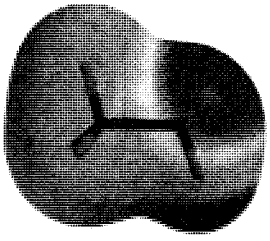
Tolueno: p. eb. = 110.6 °C

Los alcoholes y los fenoles tienen puntos de ebullición elevados porque —como el agua— forman *enlaces de hidrógeno* en el estado líquido. Un átomo de hidrógeno –OH polarizado positivamente de una molécula es atraído por un par de electrones sin compartir de un átomo de oxígeno polarizado negativamente de otra molécula; el resultado es una fuerza débil que mantiene unidas las moléculas (Fig. 17.2). Estas atracciones intermoleculares se deben rebasar para que una molécula quede libre del líquido y pase al estado de vapor, de modo que se eleva la temperatura de ebullición.

FIGURA 17.2

Uniones de hidrógeno en alcoholes y fenoles. Una atracción débil entre un hidrógeno OH con polarización positiva y un oxígeno con polarización negativa mantiene unidas a las moléculas. El mapa de potencial electrostático del metanol muestra con claridad la naturaleza con carga positiva del hidrógeno O–H (gris claro).





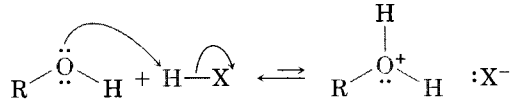
Metanol

Problema 17.3 Los datos siguientes para los alcoholes isómeros de cuatro carbonos muestran que el punto de ebullición baja con el incremento en la sustitución. ¿Cómo puede explicar esta tendencia?

1-Butanol, p. eb. 117.5 °C
2-Butanol, p. eb. 99.5 °C
2-Metil-2-propanol, p. eb. 82.2 °C

17.3 Propiedades de alcoholes y fenoles: acidez y basicidad

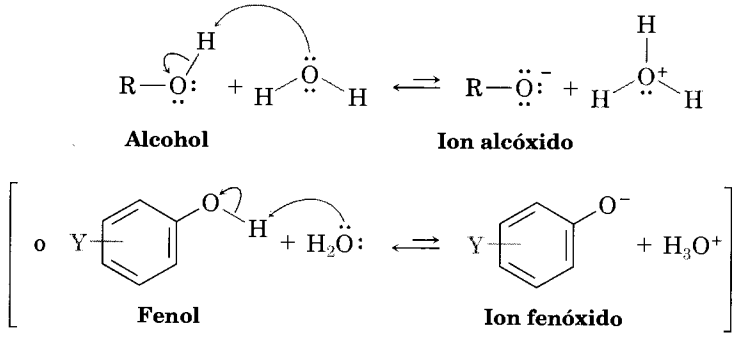
Al igual que el agua, los alcoholes y fenoles son bases y ácidos débiles. Como bases débiles, los ácidos fuertes los protonan de manera reversible; el resultado son iones oxonio, ROH_2^+:



Alcohol **Ion oxonio**

$$[\text{o}\ \ ArOH + HX \rightleftharpoons Ar\overset{+}{O}H_2\ \ X^-]$$

Como ácidos débiles, los alcoholes y fenoles se disocian en bajo grado en solución acuosa diluida donando un protón al agua. Esto genera H_3O^+ y un **ion alcóxido, RO^-**, o un **ion fenóxido, ArO^-**:



Recuerde de nuestra primera explicación de acidez (Secs. 2.7–2.11) que la fuerza de cualquier ácido HA en agua se puede expresar con una *constante de acidez*, K_a:

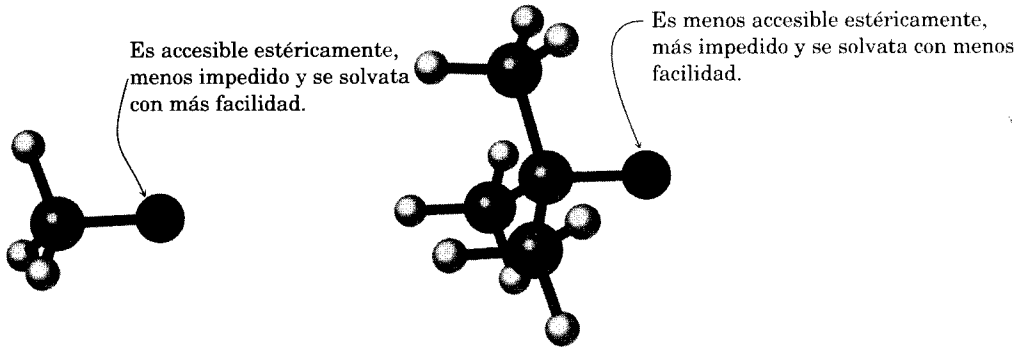
$$K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA]} \qquad pK_a = -\log K_a$$

Los compuestos con una K_a más baja (o pK_a más alta) son menos ácidos, mientras que los compuestos con una K_a más alta (o pK_a más baja) son más ácidos. Los datos de la tabla 17.1 muestran que los alcoholes sencillos son casi tan ácidos como el agua, pero los grupos sustituyentes tienen un efecto significativo. Por ejemplo, en acidez, el metanol y el etanol son similares al agua, pero el alcohol *ter*-butílico es un ácido más débil y el 2,2,2-trifluoroetanol es más fuerte.

TABLA 17.1 Constantes de acidez de algunos alcoholes y fenoles

Alcohol o fenol	pK_a	
$(CH_3)_3COH$	18.00	Ácido más débil
CH_3CH_2OH	16.00	
HOH ($a_{25°C}$)	(15.74)	
CH_3OH	15.54	
CF_3CH_2OH	12.43	
p-aminofenol	10.46	
p-metoxifenol	10.21	
p-metilfenol	10.17	
Fenol	9.89	
p-clorofenol	9.38	
p-bromofenol	9.36	
p-nitrofenol	7.15	
2,4,6-trinitrofenol	0.60	Ácido más fuerte

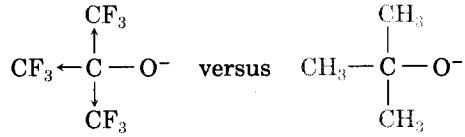
El efecto de la sustitución por alquilos sobre la acidez de los alcoholes se debe principalmente a la solvatación del ion alcóxido que resulta de la disociación. Mientras más fácil sea la solvatación del ion alcóxido en agua, más estable es, su formación resulta más favorecida y la acidez del alcohol del que proviene es más alta. Por ejemplo, el átomo de oxígeno de un ion alcóxido sin impedimento —como el del metanol— es accesible a nivel estérico y el agua lo solvata con facilidad. Sin embargo, el átomo de oxígeno de un ion alcóxido con impedimento —como el del alcohol *ter*-butílico— se solvata con menos facilidad, por lo que es menos estable.



Ion metóxido, CH_3O^- (pK_a = 15.54) **Ion *ter*-butóxido, $(CH_3)_3CO^-$ (pK_a = 18.00)**

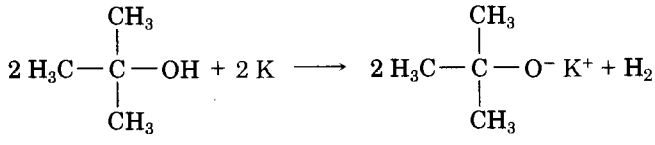
Los efectos inductivos (Sec. 16.6) también son importantes para determinar la acidez de los alcoholes. Los sustituyentes halógenos que son atractores de electrones, estabilizan un ion alcóxido dispersando la carga sobre un volumen mayor, hacen así que el alcohol sea más ácido. Compare, por ejemplo, la acidez del etanol (pK_a = 16.00) y el 2,2,2-trifluoroetanol (pK_a=12.43), o el alcohol *ter*-butílico (pK_a = 18.0) y el alcohol *ter*-butálico nonafluoro (pK_a = 5.4).

Los grupos que atraen electrones estabilizan al alcóxido y abaten la pK_a



pK_a = 5.4 **pK_a = 18**

Como los alcoholes son mucho menos ácidos que los ácidos carboxílicos o los ácidos minerales, no reaccionan con las bases débiles como las aminas o el ion bicarbonato, pero lo hacen en grado limitado con los hidróxidos metálicos como NaOH. Sin embargo, reaccionan con los metales alcalinos y las bases fuertes como hidruro de sodio (NaH), amiduro de sodio ($NaNH_2$) y los reactivos de Grignard (RMgX). Los alcóxidos son bases que se utilizan a menudo como reactivos en química orgánica.



Alcohol *ter*-butílico **Ter-butóxido de potasio**

$$CH_3OH + NaH \longrightarrow CH_3O^- Na^+ + H_2$$

Metanol — **Metóxido de sodio**

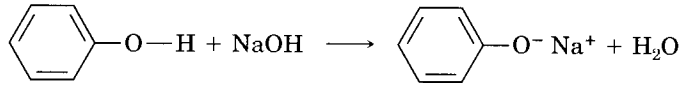
$$CH_3CH_2OH + NaNH_2 \longrightarrow CH_3CH_2O^- Na^+ + NH_3$$

Etanol — **Etóxido de sodio**



Ciclohexanol — **Ciclohexóxido de bromomagnesio**

Los fenoles son cerca de un millón de veces más ácidos que los alcoholes (tabla 17.1). Más aún, algunos fenoles, por ejemplo el 2,4,6-trinitrofenol, sobrepasan la acidez de la mayor parte de los ácidos carboxílicos. Una consecuencia práctica de esta acidez es que los fenoles son solubles en NaOH acuoso diluido. Así, un compuesto fenólico se puede separar de una mezcla con facilidad mediante extracción básica en solución acuosa, seguida de reacidificación.

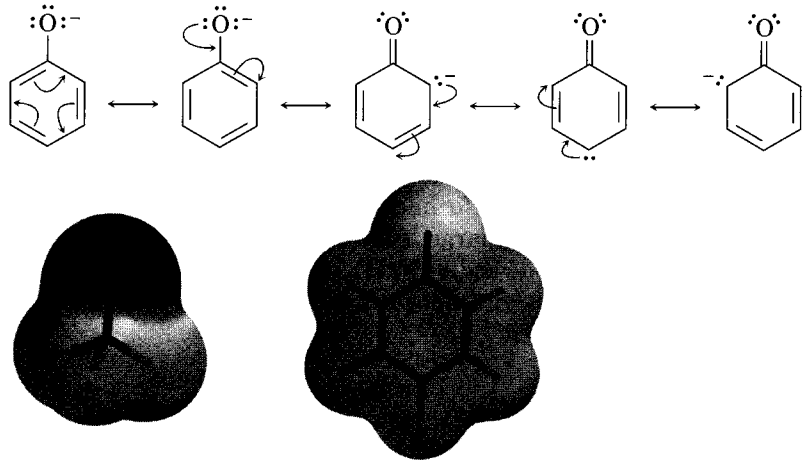


Fenol — **Fenóxido de sodio**

Los fenoles son más ácidos que los alcoholes porque el anión fenóxido está estabilizado por resonancia. La deslocalización de la carga negativa sobre las posiciones orto y para del anillo aromático aumenta la estabilidad del anión fenóxido relativa al fenol no disociado y, en consecuencia, menos $\Delta G°$ para la reacción de disociación. En la figura 17.3 se comparan los mapas de potencial electrostático de un ion alcóxido (CH_3O^-) con el ion fenóxido y se ilustra cómo la carga negativa del ion fenóxido está deslocalizada del oxígeno hacia el anillo.

FIGURA 17.3

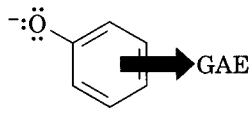
El ion fenóxido es más estable que un ion alcóxido debido a la resonancia. El mapa de potencial electrostático muestra la deslocalización de la carga negativa en el ion fenóxido.



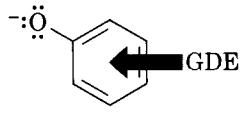
CH_3O^- — **Ion alcóxido**

$C_6H_5O^-$ — **Ion fenóxido**

Los fenoles sustituidos pueden ser más ácidos o menos que el fenol, dependiendo de los sustituyentes. Los fenoles con un sustituyente atractor de electrones suelen ser más ácidos porque dichos sustituyentes estabilizan el ion fenóxido por deslocalización de la carga negativa. Por el contrario, si el sustituyente es donador de electrones, los fenoles son menos ácidos dado que los sustituyentes desestabilizan el ion fenóxido por localización de la carga.

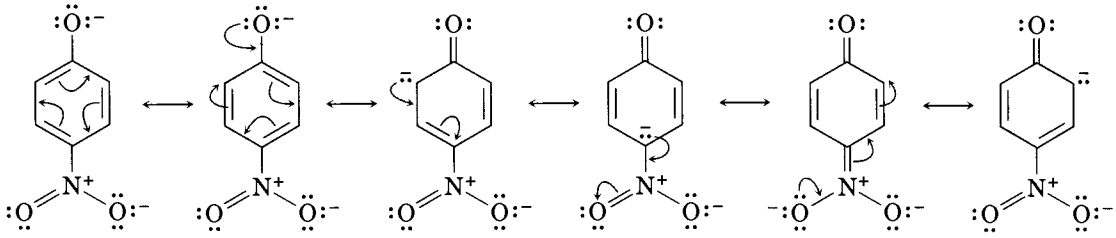


Los grupos que atraen electrones (GAE) estabilizan el ión fenóxido; esto aumenta la acidez del fenol.



Los grupos donadores de electrones (GDE) desestabilizan el anión fenóxido; esto reduce la acidez del fenol.

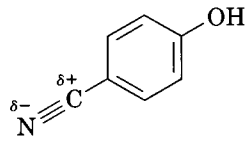
El efecto acidificante de un sustituyente atractor de electrones es muy notable para los fenoles que tienen un grupo nitro en la posición orto o para.



Problema de práctica 17.1 ¿El *p*-cianofenol es más ácido o menos que el fenol?

Estrategia Identifique el sustituyente en el anillo aromático y decida si es donador de electrones o los atrae. Los sustituyentes atractores de electrones hacen que el fenol sea más ácido por estabilizacion del anión fenóxido; los sustituyentes donadores de electrones lo vuelven menos ácido.

Solución Vimos en la sección 16.6 que un grupo ciano atrae electrones. Así, el *p*-cianofenol es más ácido (pK_a = 7.97) que el fenol (pK_a = 9.89).



***p*-cianofenol (pK_a = 7.97)**

Problema 17.4 Ordene las sustancias siguientes de acuerdo con su acidez creciente:
(a) $(CH_3)_2CHOH$, HC≡CH, $(CF_3)_2CHOH$, CH_3OH
(b) Fenol, *p*-metilfenol, *p*-(trifluorometil)fenol
(c) Alcohol bencílico, fenol, ácido *p*-hidroxibenzoico

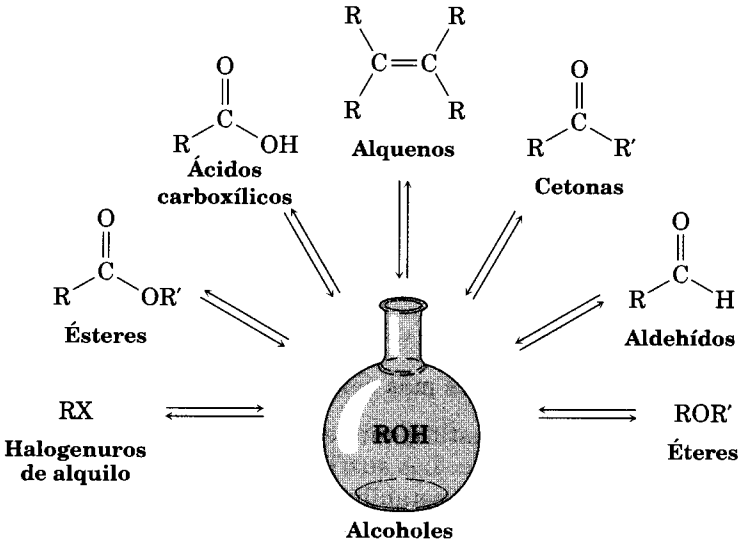
Problema 17.5 El alcohol *p*-nitrobencílico es más ácido que el bencílico, pero el alcohol *p*-metoxibencílico es menos ácido. Explique las razones.

17.4 Preparación de alcoholes: repaso

Los alcoholes ocupan una posición central en la química orgánica. Pueden prepararse a partir de muchas clases de compuestos (alquenos, halogenuros de alquilo, cetonas, ésteres y aldehídos, entre otros) y se pueden transformar en un surtido igualmente amplio de compuestos (Fig. 17.4).

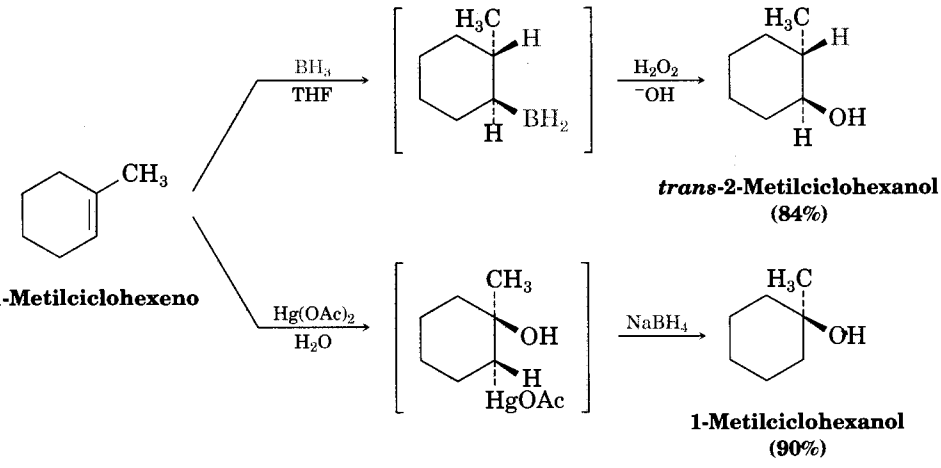
FIGURA 17.4 ▼

Posición central de los alcoholes en química orgánica. Se pueden preparar a partir de numerosas clases de compuestos y convertirse en otras tantas.

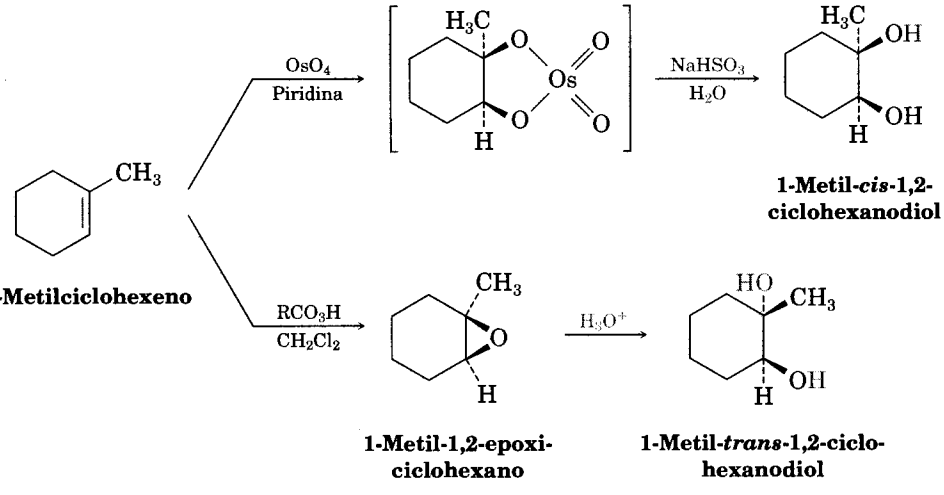


Revisemos brevemente algunos de los métodos de preparación de alcoholes que ya hemos visto:

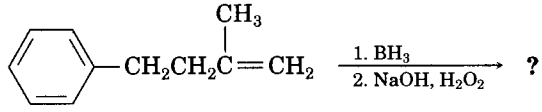
- Hidratación de los alquenos. Como la hidratación directa de los alquenos con ácido acuoso suele ser una reacción pobre en laboratorio, por lo general se utilizan dos métodos indirectos. La hidroboración/oxidación produce el compuesto sin, antiMarkovnikov de hidratación (Sec. 7.5), en tanto que la oximercuración/reducción da el producto Markovnikov de hidratación (Sec. 7.4). Ambas reacciones son aplicables a la mayor parte de los alquenos.



- Los 1,2-dioles se pueden preparar por hidroxilación directa de un alqueno con OsO_4, seguida por reducción con $NaHSO_3$ (Sec. 7.8). La reacción se efectúa con facilidad y ocurre con estereoquímica sin. Veremos en el capítulo siguiente que los 1,2-dioles también se pueden preparar por hidrólisis catalizada con ácido de los *epóxidos* —compuestos con un anillo de tres miembros que contiene oxígeno. La apertura del epóxido es complementaria de la hidroxilación directa porque ocurre con estereoquímica anti.



Problema 17.6 Pronostique los productos de las reacciones siguientes:

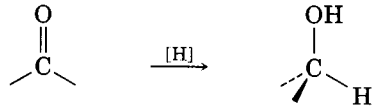
(a) 

(b) $CH_3CH_2CH{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow[2.\ NaBH_4]{1.\ Hg(OAc)_2,\ H_2O}$?

(c) Reacción de *cis*-5-deceno con OsO_4, seguida por reducción con $NaHSO_3$. Asegúrese de indicar la estereoquímica del producto.

17.5 Alcoholes por reducción de compuestos carbonílicos

Uno de los métodos más generales para preparar alcoholes es la reducción de un compuesto carbonílico. Como vimos en la sección 10.10, una reducción orgánica es una reacción que añade hidrógeno a una molécula:



donde [H] es un agente reductor generalizado

Compuesto carbonílico **Alcohol**

Se pueden reducir todas las clases de compuestos carbonílicos, incluyendo aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos ésteres.

Reducción de aldehídos y cetonas

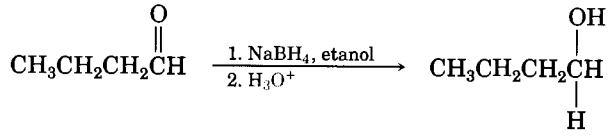
Los aldehídos y cetonas se reducen con facilidad para producir alcoholes. Los aldehídos se convierten en alcoholes primarios, y las cetonas, en alcoholes secundarios.



Aldehído **Alcohol primario** **Cetona** **Alcohol secundario**

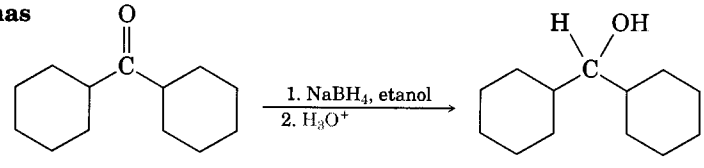
Se utilizan muchos reactivos para reducir las cetonas y aldehídos a alcoholes; pero por lo general se escoge el borohidruro de sodio, $NaBH_4$, debido a su seguridad y facilidad de manejo. El borohidruro de sodio es un sólido blanco, cristalino, que se puede pesar a la atmósfera abierta y usarse en solución acuosa o de alcohol. Por lo general se obtienen rendimientos altos de los productos.

Reducción de aldehídos



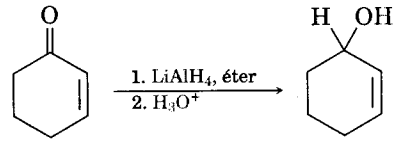
Butanal **1-Butanol (85%) (alcohol 1°)**

Reducción de cetonas



Diciclohexil cetona **Diciclohexilmetanol (88%) (alcohol 2°)**

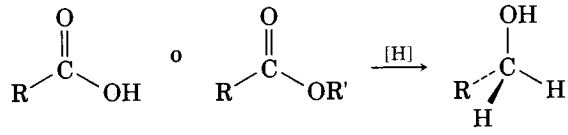
El hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$) es otro agente reductor que se usa con frecuencia para reducir cetonas y aldehídos. Es un polvo grisáceo, soluble en éter y en tetrahidrofurano, el $LiAlH_4$ es mucho más reactivo que el $NaBH_4$ y más peligroso. Reacciona violentamente con agua y se descompone en forma explosiva cuando se calienta arriba de 120 °C.



2-Ciclohexanona **2-ciclohexenol (94%)**

Reducción de ácidos carboxílicos y ésteres

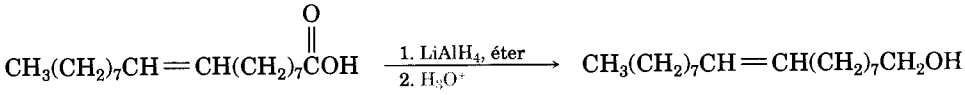
Los ácidos carboxílicos y ésteres se reducen para dar alcoholes primarios:



Ácido carboxílico **Éster** **Alcohol primario**

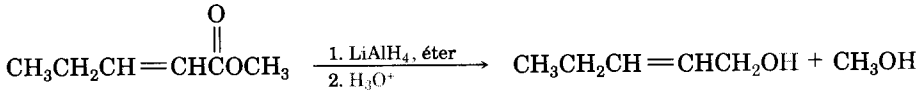
Estas reacciones no son tan rápidas como las reducciones análogas de aldehídos y cetonas: el $NaBH_4$ reduce los ésteres con mucha lentitud y no reduce del todo a los ácidos carboxílicos. Por consiguiente, las reducciones de ácidos carboxílicos y ésteres suelen efectuarse con el agente reductor más activo $LiAlH_4$. Todos los grupos carbonilo, incluyendo ácidos, ésteres, cetonas y aldehídos se reducen con rapidez mediante el $LiAlH_4$. Note que en las reducciones de aldehídos y cetonas un átomo de hidrógeno se libera al átomo de carbono carbonílico, pero en las reducciones de ácidos carboxílicos y ésteres se enlazan dos hidrógenos al primer carbono carbonílico.

Reducción de ácidos carboxílicos



Ácido 9-octadecenoico (ácido oleico) **9-Octadeceno-1-ol (87%)**

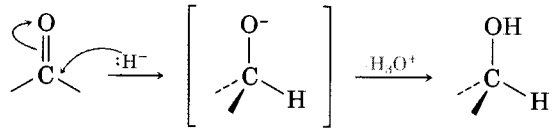
Reducción de ésteres



2-Pentenoato de metilo **2-penteno-1-ol (91%)**

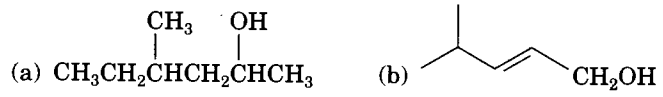
Diferiremos hasta el capítulo 19 una explicación detallada de los mecanismos por los cuales se reducen los compuestos carbonílicos para dar alcoholes. Por

el momento sólo anotaremos que en estas reacciones participa la adición del ion hidruro ($:H^-$), nucleófilo, al átomo de carbono electrofílico, con polarización positiva, del grupo carbonilo. El producto inicial es un ion alcóxido, el cual es protonado por adición de H_3O^+ en una segunda etapa para producir el alcohol.



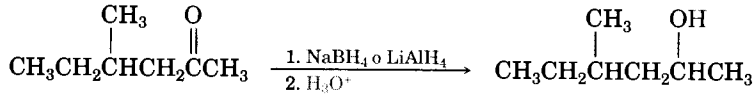
Compuesto carbonílico **Ion alcóxido, intermediario** **Alcohol**

Problema de práctica 17.2 ¿Qué compuestos carbonílicos podría reducir para obtener los alcoholes siguientes?

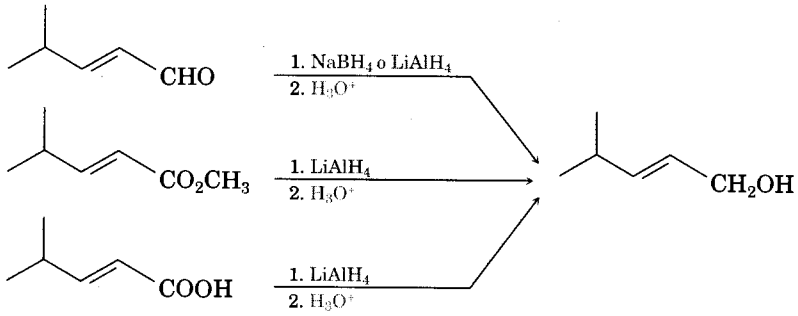


Estrategia Identifique el alcohol como primario, secundario o terciario. Un alcohol primario se puede preparar reduciendo un aldehído, un éster o un ácido carboxílico; un alcohol secundario se obtiene por reducción de una cetona; no es posible preparar un alcohol terciario por reducción.

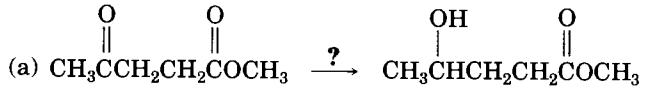
Solución (a) La molécula que nos interesa es un alcohol secundario, el cual sólo se puede preparar por reducción de una cetona. Se pueden utilizar ya sea $NaBH_4$ o $LiAlH_4$.

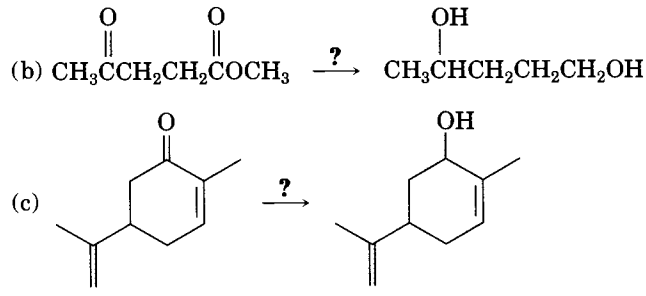


(b) La molécula que nos interesa es un alcohol primario, el cual puede prepararse reduciendo un aldehído, un éster o un ácido carboxílico. Se necesita $LiAlH_4$ para reducir el éster o el ácido carboxílico.

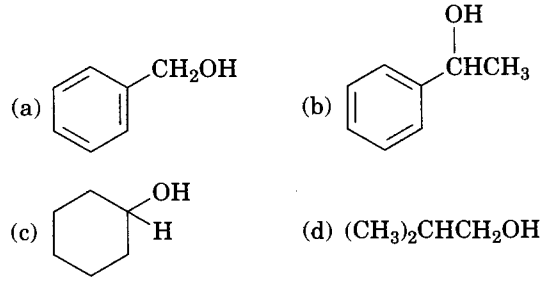


Problema 17.7 ¿Qué reactivo podría utilizar para llevar a cabo las reacciones siguientes?





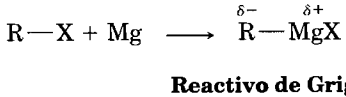
Problema 17.8 ¿Qué compuestos carbonílicos dan los alcoholes siguientes por reducción con $LiAlH_4$? Muestre las posibilidades.



17.6 Alcoholes por reacción de compuestos carbonílicos con reactivos de Grignard

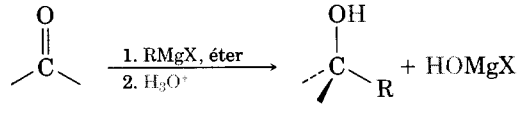
En la sección 10.8 vimos que los halogenuros de alquilo, arilo y vinílicos reaccionan con magnesio en solución de éter o de tetrahidrofurano para generar reactivos de Grignard, RMgX. Estos reactivos de Grignard reaccionan con compuestos carbonílicos para producir alcoholes como lo hacen los agentes reductores hidruro —al menos en gran parte—. El resultado es un método general útil para la síntesis de alcoholes.

Formación del reactivo de Grignard



Reactivo de Grignard

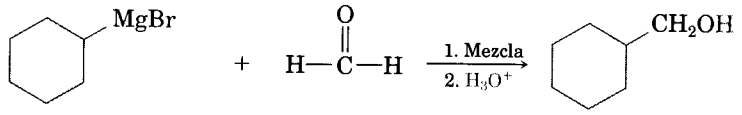
R = 1°, 2°, o 3° alquilo, arilo, o vinílico
X = Cl, Br o I



Son muchos los alcoholes que se pueden obtener por reacciones de Grignard, dependiendo de los reactivos. Por ejemplo, estos reactivos reaccionan con formal-

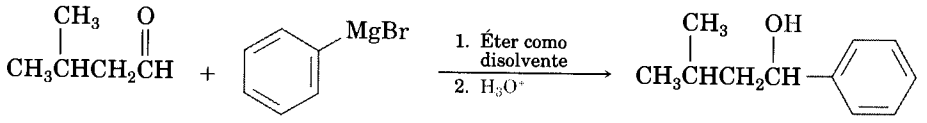
dehído, $H_2C{=}O$, para dar alcoholes primarios, con aldehídos para dar alcoholes secundarios y con cetonas para dar alcoholes terciarios:

Reacción con formaldehído



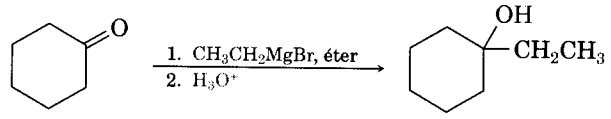
Bromuro de ciclohexilmagnesio + **Formaldehído** → **Ciclohexilmetanol (65%) (alcohol 1°)**

Reacción de aldehídos



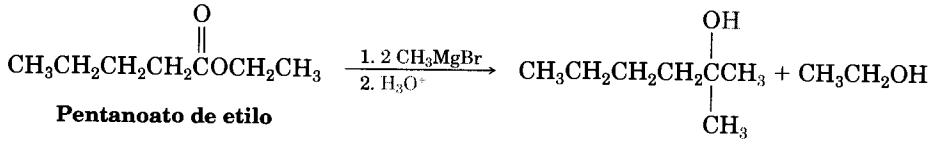
3-metilbutanal + **Bromuro de fenilmagnesio** → **3-metil-1-fenil-1-butanol (73%) (alcohol 2°)**

Reacción con cetonas



Ciclohexanona → **1-etilciclohexanol (89%) (alcohol 3°)**

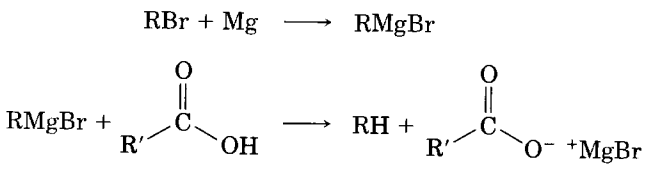
Los ésteres reaccionan con reactivos de Grignard para producir alcoholes terciarios en los cuales *dos* de los sustituyentes enlazados al carbono que lleva el hidroxilo provienen de dicho reactivo (así como la reducción de un éster con $LiAlH_4$ añade dos hidrógenos).



Pentanoato de etilo

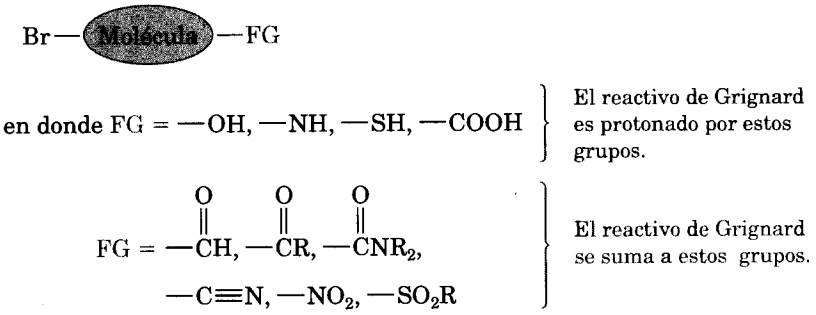
2-metil-2-hexanol (85%) (alcohol 3°)

Los ácidos carboxílicos no dan productos de adición con los reactivos de Grignard porque el hidrógeno ácido del carboxilo reacciona con el reactivo de Grignard básico para dar un hidrocarburo y la sal de magnesio del ácido. Vimos esta reacción en la sección 10.8 como un medio de reducir los halogenuros de alquilo en alcanos.

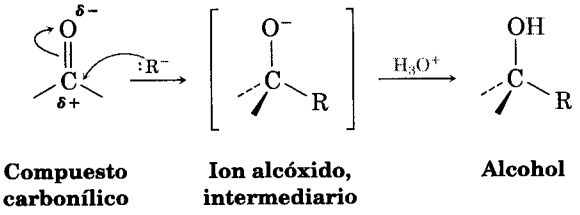


Ácido carboxílico → **Sal del ácido carboxílico**

La reacción de Grignard, aunque es muy útil, tiene varias limitaciones. Un problema importante es que un reactivo de Grignard no se puede preparar de un halogenuro orgánico si hay otros grupos funcionales reactivos en la misma molécula. Por ejemplo, un compuesto que es tanto un halogenuro de alquilo como una cetona no puede formar un reactivo de Grignard porque reaccionaría consigo mismo. De igual forma, un compuesto que es tanto un halogenuro de alquilo como un ácido carboxílico, un alcohol o una amina, no puede formar un reactivo de Grignard porque el hidrógeno ácido presente en RCO_2H, ROH o RNH_2 en la misma molécula podría reaccionar con el reactivo de Grignard básico en cuanto se forme. En general, los reactivos de Grignard no se pueden preparar a partir de halogenuros de alquilo que contengan los siguientes grupos funcionales (GF):



Al igual que con la reducción de compuestos carbonilo —explicada en la sección anterior—, dejaremos una explicación detallada del mecanismo de las reacciones de Grignard hasta el capítulo 19. Por el momento, basta hacer notar que los reactivos de Grignard actúan como aniones de carbono nucleofílicos (carbaniones, $:R^-$) y que la suma de un reactivo de Grignard con un compuesto de carbonilo es análoga a la adición del ion hidruro. El intermediario es un ion alcóxido, el cual es protonado por adición de H_3O^+ en una segunda etapa.

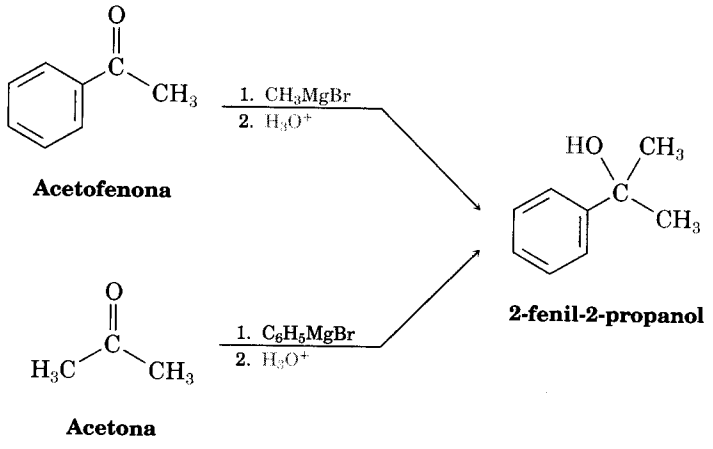


Compuesto carbonílico **Ion alcóxido, intermediario** **Alcohol**

Problema de práctica 17.3 ¿Cómo podría utilizar la adición de un reactivo de Grignard a una cetona para sintetizar 2-fenil-2-propanol?

Estrategia Dibuje la fórmula del producto e identifique los tres grupos unidos al átomo de carbono del alcohol. Uno de los tres debe provenir del reactivo de Grignard; los dos restantes, de la cetona.

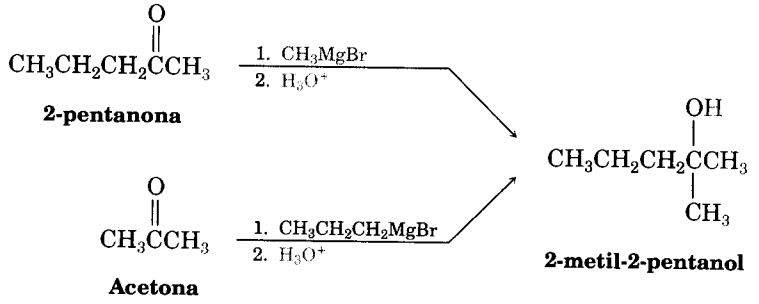
Solución El 2-fenil-2-propanol tiene dos grupos metilo ($-CH_3$) y uno fenilo($-C_6H_5$) unidos al átomo de carbono del alcohol. Así, las posibilidades son la adición de bromuro de metilmagnesio a acetofenona y la adición de bromuro de fenilmagnesio a la acetona:



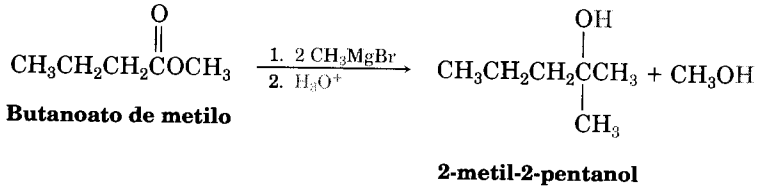
Problema de práctica 17.4 ¿Cómo puede usar la reacción de un reactivo de Grignard con un compuesto carbonílico para sintetizar el 2-metil-2-pentanol?

Estrategia Dibuje la fórmula del producto e identifique los tres grupos unidos al átomo de carbono del alcohol. Si los tres grupos son diferentes entre sí, partiendo del compuesto carbonílico, debe ser una cetona. Si dos de los tres grupos son idénticos, a partir del compuesto carbonílico, puede ser ya sea una cetona o un éster.

Solución En el caso presente, el producto es un alcohol terciario con dos grupos metilo y un grupo propilo. A partir de una cetona, las posibilidades son la suma de bromuro de metilmagnesio a la 2-pentanona y la adición de bromuro de propilmagnesio a la acetona:



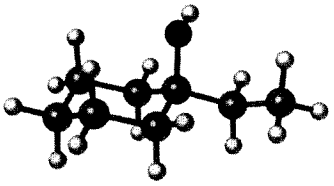
A partir de un éster, la única posibilidad es la adición de bromuro de metilmagnesio a un éster del ácido butanoico; por ejemplo, butanoato de metilo:



Problema 17.9 Muestre los productos que se obtienen de la adición de bromuro de metilmagnesio a los compuestos siguientes:
(a) Ciclopentanano (b) Benzofenona (difenil cetona) (c) 3-hexanona

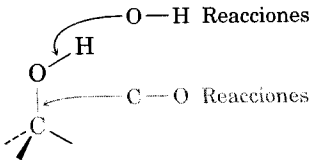
Problema 17.10 Utilice una reacción de Grignard para preparar los alcoholes siguientes:
(a) 2-metil-2-propanol (b) 1-metilciclohexanol (c) 3-metil-3-pentanol
(d) 2-fenil-2-butanol (e) Alcohol bencílico

Problema 17.11 Use la reacción de un reactivo de Grignard con un compuesto carbonílico para sintetizar el compuesto siguiente:



17.7 Algunas reacciones de los alcoholes

Las reacciones de los alcoholes se pueden dividir por conveniencia en dos grupos: las que ocurren en el enlace C–O y las que se presentan en el enlace O–H:

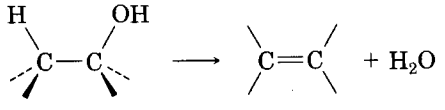


Empecemos por ver las reacciones de ambos tipos revisando algunas de las reacciones analizadas en los capítulos anteriores.

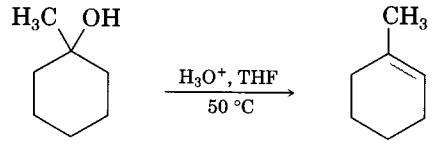
Deshidratación de alcoholes para producir alquenos

Una de las reacciones más valiosas del enlace C–O de los alcoholes es la deshidratación para dar alquenos. El enlace C–O y un enlace C–H vecino se rompen y, en consecuencia, se forma un enlace π de un alqueno:

Reacción de deshidratación

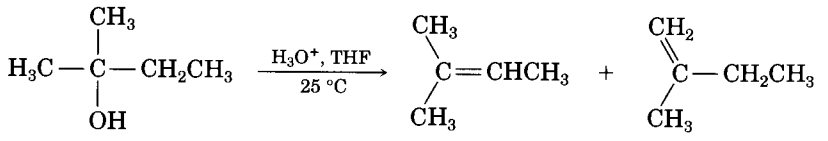


A causa de la utilidad de esta reacción se han diseñado diversas vías para efectuar esta deshidratación. Un método que funciona particularmente bien con los alcoholes terciarios es la reacción catalizada por ácido que se explica en la sección 7.1. Por ejemplo, el tratamiento de 1-metilciclohexanol con ácido sulfúrico acuoso en caliente, en un disolvente como tetrahidrofurano, origina la pérdida de agua y la formación del 1-metilciclohexeno.



1-metociclohexanol **1-metilciclohexano (91%)**

Las deshidrataciones catalizadas por ácido usualmente siguen la regla de Zaitsev (Sec. 11.10) y producen el alqueno más sustituido como producto principal. Así, el 2-metil-2-butanol da principalmente 2-metil-2-buteno (doble enlace disustituido).

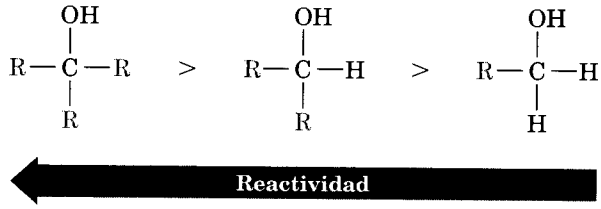


2-metil-2-butanol

2-metil-2-buteno (trisustituido)
Producto principal

2-metil-1-buteno (disustituido)
producto secundario

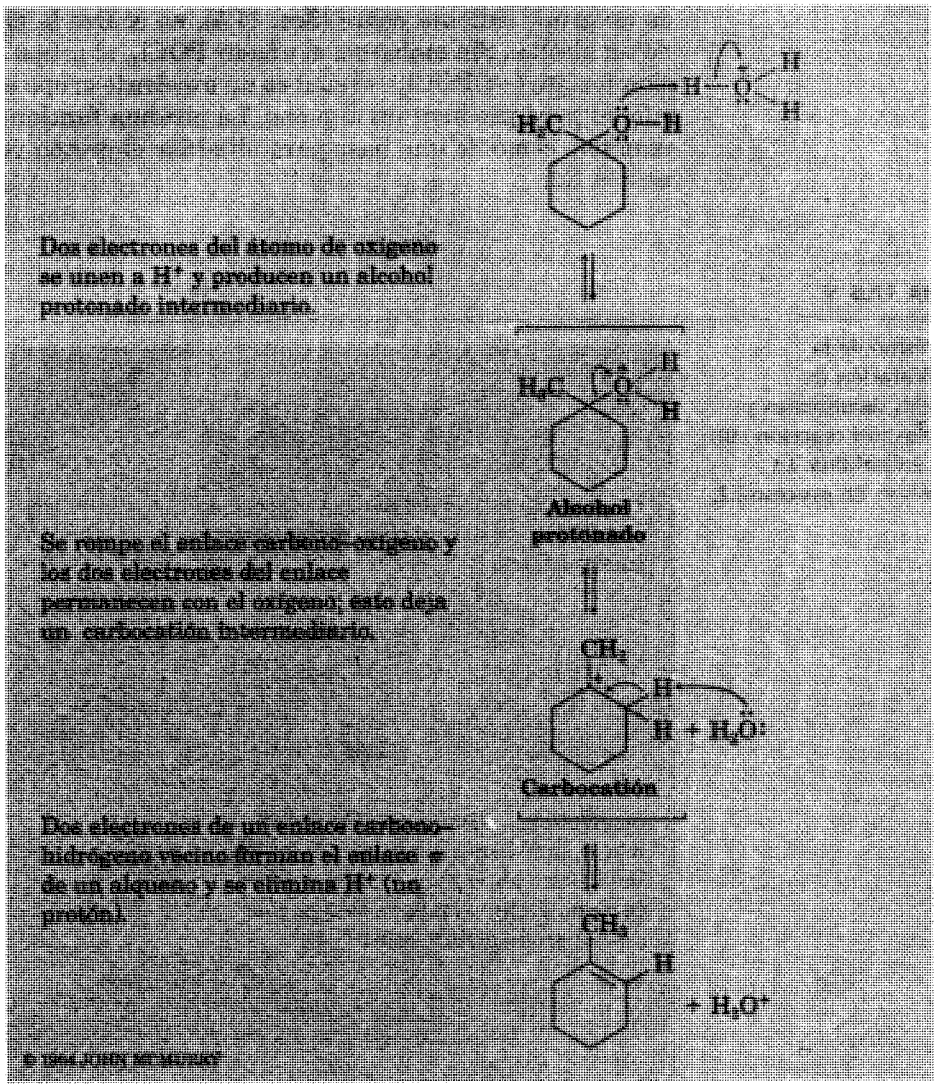
Nada más los alcoholes terciarios se deshidratan con facilidad con ácidos. Los alcoholes secundarios se pueden hacer reaccionar, pero se requieren condiciones drásticas (75% H_2SO_4, 100 °C) y las moléculas sensibles no sobreviven. Los alcoholes primarios son aún menos reactivos que los secundarios y se necesitan condiciones radicales para causar su deshidratación (95% H_2SO_4, 150 °C). Así, el orden de reactividad para las deshidrataciones catalizadas por ácidos es



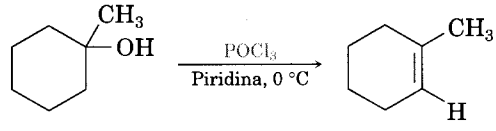
Las razones de este orden de reactividad se comprenden mejor observando el mecanismo de la reacción (Fig. 17.5). Las deshidrataciones catalizadas por ácidos son reacciones E1 (Sec. 11.14), que ocurren siguiendo un mecanismo en tres etapas que comprenden la protonación del oxígeno del alcohol, la pérdida espontánea de agua para generar un carbocatión intermediario y la pérdida final de un protón (H^+) del átomo de carbono vecino. Los sustratos terciarios *siempre* reaccionan con mayor rapidez en las reacciones E1, debido a que llevan a carbocationes terciarios intermediarios muy estabilizados.

FIGURA 17.5 ▼

Mecanismo de la deshidratación catalizada por ácido de un alcohol para dar un alqueno. El proceso es una reacción E1 y en ella participa un carbocatión intermediario.



A fin de evitar la necesidad de un ácido fuerte y posibilitar la deshidratación de los alcoholes secundarios en una forma más suave, se han desarrollado reactivos que son efectivos en condiciones moderadas, básicas. Uno de ellos, el oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) en el disolvente básico de una amina, la piridina, a menudo es capaz de efectuar la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios a 0 °C.

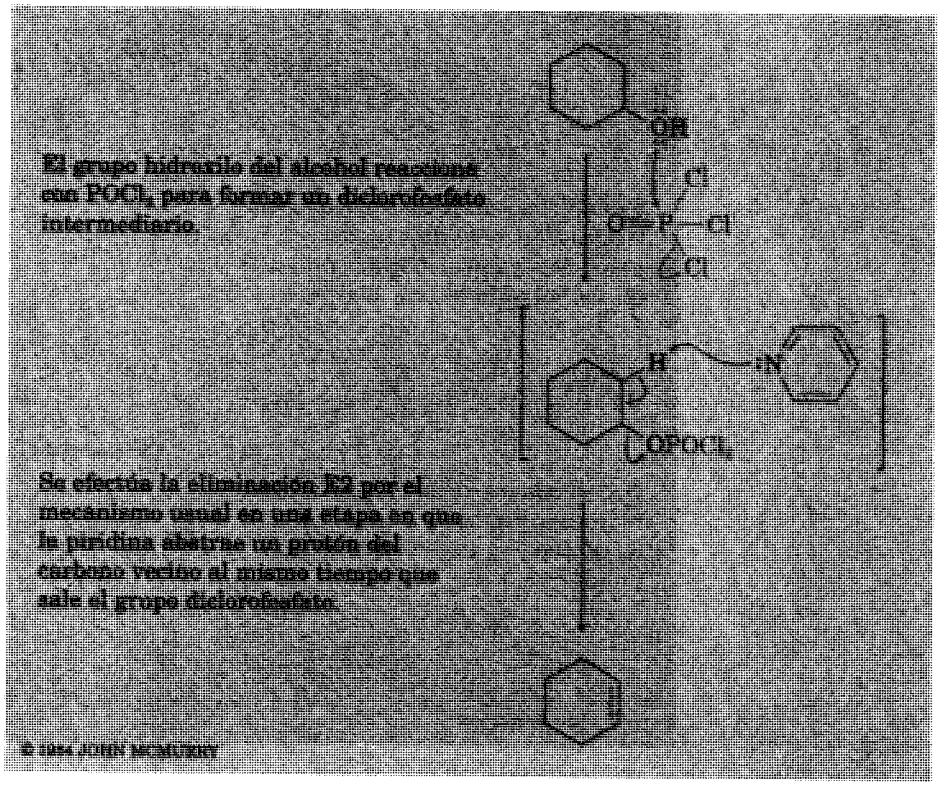


1-Metilciclohexanol **1-Metilciclohexeno (96%)**

La deshidratación de los alcoholes con $POCl_3$ en piridina tiene lugar mediante el mecanismo E2 mostrado en la figura 17.6, Debido a que el ion hidróxido es un grupo saliente pobre (Sec. 11.5), no ocurre la eliminación directa de agua de un alcohol. Sin embargo, al añadir $POCl_3$, el grupo –OH se convierte en un diclorofosfato ($-OPOCl_2$), el cual es un excelente grupo saliente y se elimina con facilidad para producir un alqueno. La piridina funciona tanto de disolvente de la reacción, como de una base para eliminar el protón vecino en la etapa de eliminación E2.

FIGURA 17.6 ▼

Mecanismo de la deshidratación de alcoholes secundarios y terciarios por reacción con $POCl_3$ en piridina. La reacción es un proceso E2.



Problema 17.12 ¿Qué productos espera de la deshidratación de los alcoholes siguientes con $POCl_3$ en piridina? Indique el producto principal en cada caso.

(a) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH(CH_3)_2$ (b) *trans*-2-metilciclohexanol

(c) *cis*-2-metilciclohexanol

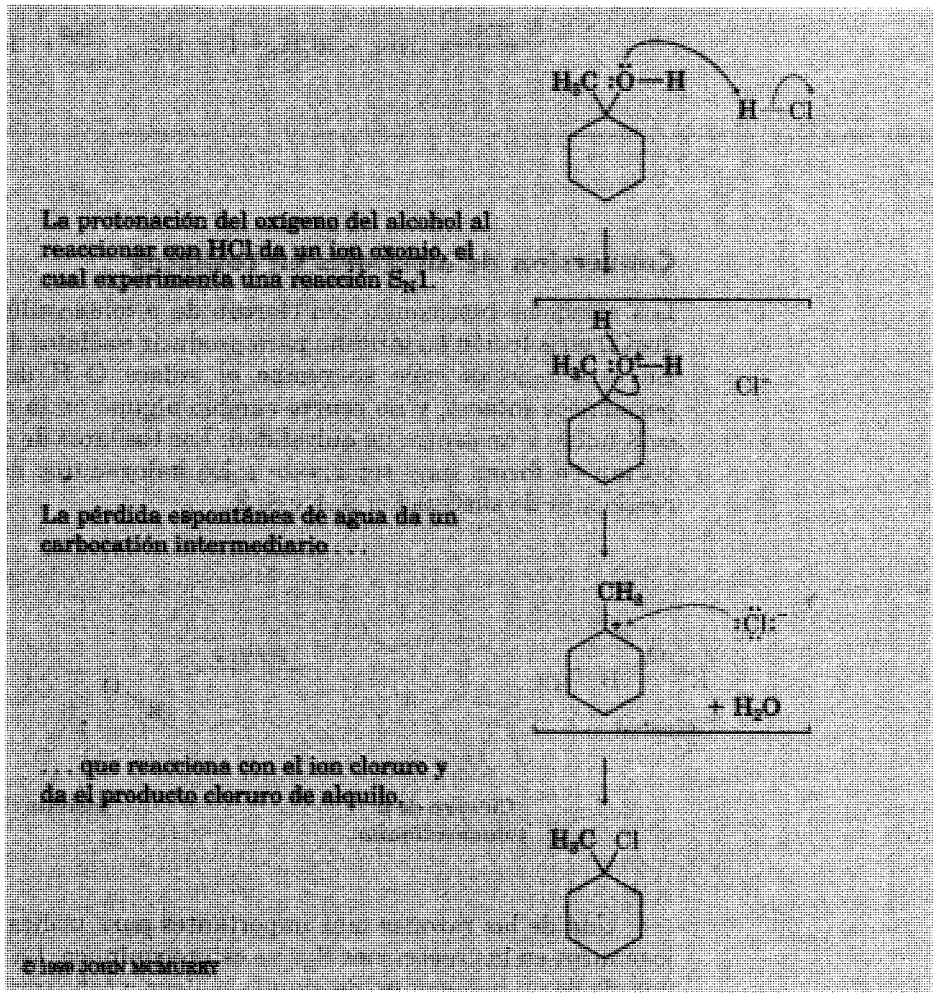
Conversión de alcoholes en halogenuros de alquilo

Otra reacción del enlace C–O de los alcoholes es su conversión en halogenuros de alquilo (Sec. 10.7). Los alcoholes terciarios se convierten en halogenuros de alquilo con facilidad tratándolos con HCl o con HBr a 0 °C. Sin embargo, los alcoholes primarios y secundarios son mucho más resistentes al ácido y se transforman con más facilidad en halogenuros al tratarlos con $SOCl_2$ o con PBr_3.

La reacción de un alcohol terciario con HX tiene lugar por medio de un mecanismo S_N1. El ácido protona el átomo de oxígeno, el agua sale para generar el carbocatión y el catión reacciona con el ion halogenuro, nucleofílico. Esto da el producto halogenuro de alquilo (Fig. 17.7).

FIGURA 17.7 ▼

Mecanismo de reacción de un alcohol terciario con HCl para dar un cloruro de alquilo terciario. El alcohol se protona y el ion oxonio experimenta una reacción S_N1.

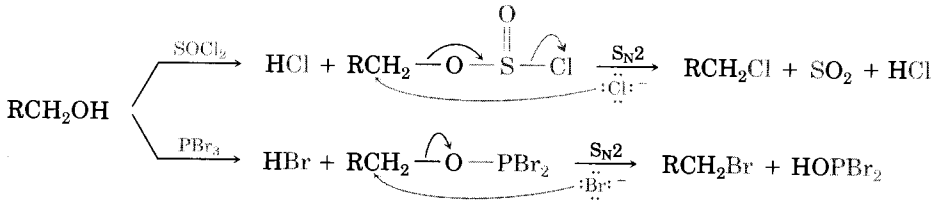


Las reacciones de los alcoholes primarios y secundarios con $SOCl_2$ y PBr_3 tienen lugar por mecanismos S_N2. El ion hidróxido es muy pobre como grupo salien-

te para que lo desplacen nucleófilos en reacciones S_N2, pero la reacción de un alcohol con $SOCl_2$ o PBr_3 convierte el –OH en un grupo saliente mucho mejor –sea –OSOCl o $-OPBr_2$—, que se expulsa con facilidad mediante un ataque nucleofílico inverso por la parte opuesta al grupo saliente (Fig. 17.8).

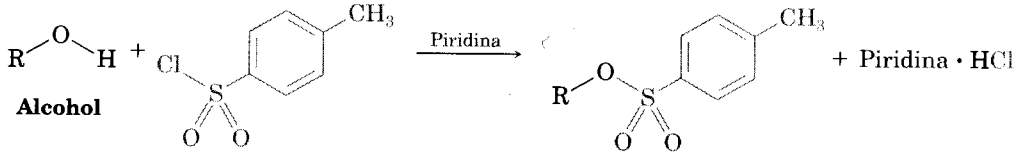
FIGURA 17.8 ▼

Conversión de un alcohol primario en halogenuros de alquilo por reacciones S_N2 con $SOCl_2$ y PBr_3.



Conversión de alcoholes en tosilatos

Los alcoholes reaccionan con cloruro de *p*-toluensulfonilo (cloruro de tosilo, *p*-TosCl) en solución en piridina para producir tosilatos de alquilo, ROTs (Sec. 11.2). En esta reacción sólo se rompe el enlace O–H del alcohol; el enlace C–O permanece intacto, y no ocurre cambio alguno en la configuración si el oxígeno está unido a un centro de quiralidad. Los tosilatos de alquilo resultantes se comportan en forma muy semejante a los halogenuros de alquilo, experimentando reacciones de sustitución S_N1 y S_N2.

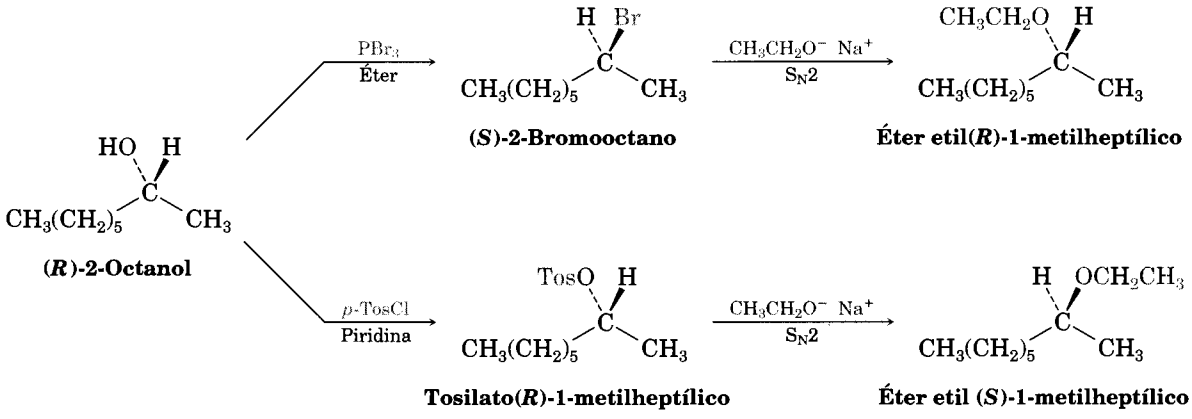


Cloruro de *p*-toluensulfonilo **Tosilato (ROTs)**

Una de las razones más importantes para utilizar tosilatos en lugar de halogenuros en las reacciones S_N2 es estereoquímica. La reacción S_N2 de un alcohol por vía de un halogenuro de alquilo se lleva a cabo con *dos* inversiones de Walden —una al preparar el halogenuro del alcohol y una al sustituir el halogenuro— y se obtiene un producto con la misma estereoquímica absoluta que el alcohol de partida. Ahora bien, la reacción S_N2 de un alcohol vía un tosilato se efectúa con *una* inversión de Walden y da un producto con estereoquímica opuesta al alcohol de partida. En la figura 17.9 se muestra una serie de reacciones del 2-octanol, ópticamente activo, que ilustra estas relaciones estereoquímicas.

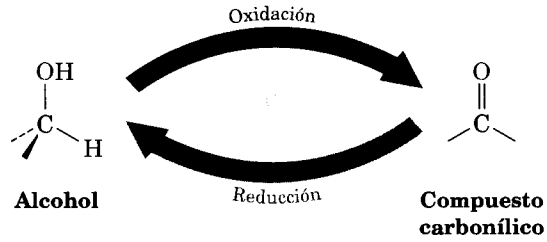
FIGURA 17.9 ▼

Consecuencias estereoquímicas de las reacciones S_N2 sobre derivados del (-*R*)-2-octanol. La sustitución por vía de un halogenuro da un producto con la misma estereoquímica que el alcohol de partida; la sustitución por vía de tosilato da un producto con una estereoquímica opuesta al alcohol inicial.



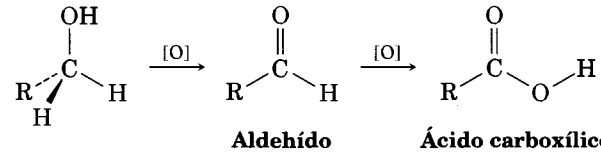
17.8 Oxidación de alcoholes

Una de las reacciones más valiosas de los alcoholes es su oxidación para dar compuestos carbonílicos, lo opuesto de la reducción de un compuesto carbonílico para dar un alcohol:

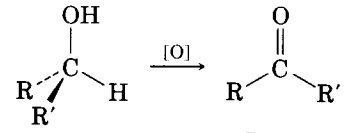


Los alcoholes primarios dan aldehídos o ácidos carboxílicos, y los alcoholes secundarios, cetonas; pero por lo general los alcoholes terciarios no reaccionan con la mayor parte de los agentes oxidantes.

Alcohol primario

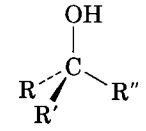


Alcohol secundario



Cetona

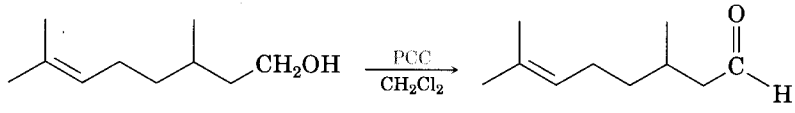
Alcohol terciario



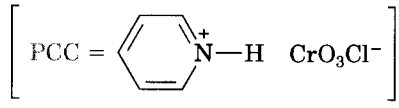
[O] ⟶ *NO reacciona*

La oxidación de un alcohol primario o secundario se puede llevar a cabo con alguno de un gran número de reactivos, que incluyen $KMnO_4$, CrO_3 y $Na_2Cr_2O_7$. El uso respectivo en un caso específico depende de factores como costo, conveniencia, rendimiento de la reacción y sensibilidad del alcohol. Por ejemplo, la oxidación en gran escala de un alcohol de bajo costo, sencillo, como el ciclohexanol, se podría hacer mejor con un oxidante barato como el $Na_2Cr_2O_7$. Por otro lado, la oxidación en pequeña escala de un alcohol delicado, polifuncional, costoso, podría hacerse mejor con un reactivo suave de alto rendimiento, sin importar el precio.

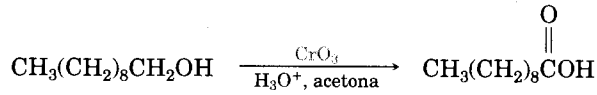
Los alcoholes primarios se oxidan en aldehídos o en ácidos carboxílicos, dependiendo de los reactivos seleccionados y de las condiciones utilizadas. Quizá el mejor método para preparar un aldehído a partir de un alcohol primario a escala de laboratorio (en oposición a la escala industrial) es el uso de clorocromato de piridinio (PCC, $C_5H_6NCrO_3Cl$) en diclorometano como disolvente.



Citronelol (del aceite de rosa) **Citronelal (82%)**

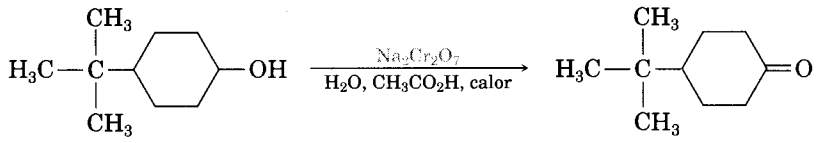


La mayor parte de los otros agentes oxidantes —por ejemplo, el trióxido de cromo (CrO_3) en ácido acuoso— oxidan los alcoholes primarios en ácidos carboxílicos. Un aldehído interviene como un intermediario en esta reacción, pero usualmente no se puede aislar porque luego se oxida con demasiada rapidez.



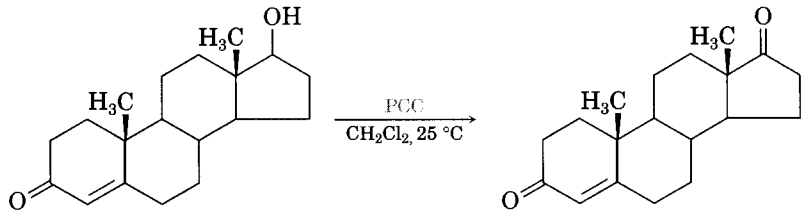
1-Decanol **Ácido decanoico (93%)**

Es fácil oxidar alcoholes secundarios y su rendimiento de producción de cetonas es elevado. Para oxidaciones en gran escala, se utiliza un reactivo de poco costo como el $Na_2Cr_2O_7$ en ácido acético acuoso.



4-*ter*-butilciclohexanol **4-*ter*-butilciclohexanona (91%)**

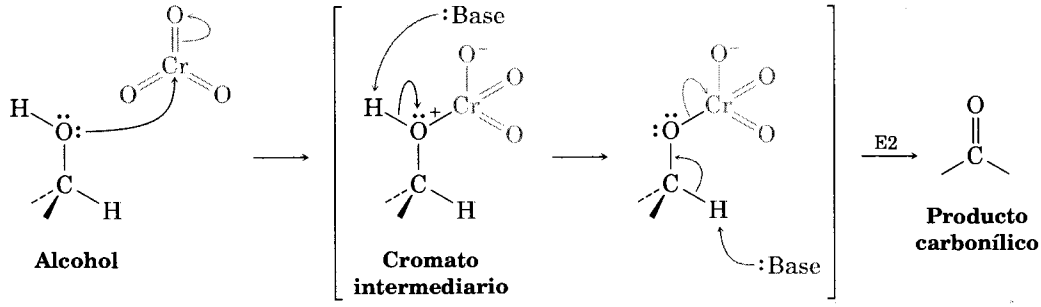
Para los alcoholes más sensibles, con frecuencia se utiliza el clorocromato de piridinio debido a que la reacción es más suave y se efectúa a temperaturas más bajas.



Testosterona
(esteroides; hormona sexual masculina)

4-androsteno-3,17-diona (82%)

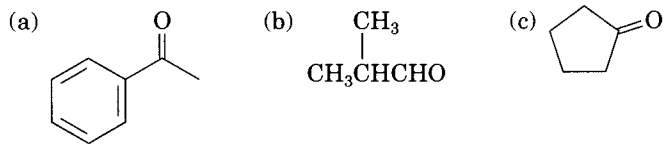
Todas estas oxidaciones se efectúan en una vía estrechamente relacionada con la reacción E2 (Sec. 11.11). La primera etapa comprende la reacción entre el alcohol y un reactivo de Cr(VI) para formar un *cromato* intermediario, el cual contiene el enlace O–Cr. La eliminación bimolecular con expulsión del cromo como el grupo saliente produce el compuesto carbonílico.



Alcohol **Cromato intermediario** **Producto carbonílico**

Aunque usualmente pensamos en las reacciones E2 como un medio de generar un doble enlace carbono–*carbono* eliminando el grupo halogenuro que sale, la reacción también es útil para generar un doble enlace carbono–*oxígeno* por eliminación de un metal como el grupo saliente. Éste sólo es un ejemplo más de cómo los mismos tipos de mecanismos fundamentales reaparecen con variaciones.

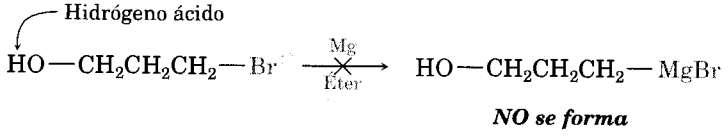
Problema 17.13 ¿Qué alcoholes darían los productos siguientes por oxidación?



Problema 17.14 ¿Qué productos esperaría de la oxidación de los compuestos siguientes con CrO_3 en ácido acuoso y clorocromato de piridinio?
(a) 1-hexanol
(b) 2-hexanol
(c) Hexanal

17.9 Protección de alcoholes

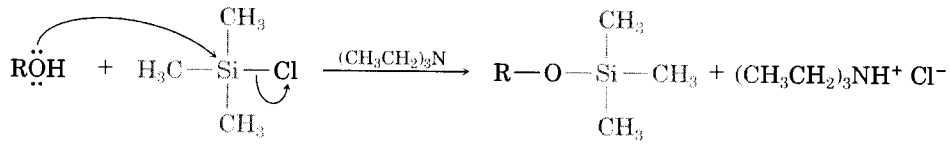
Con frecuencia sucede —en particular durante la síntesis de moléculas complejas— que un grupo funcional de una molécula interfiere con la reacción que se pretende en un segundo grupo funcional en algún punto de la molécula. Por ejemplo, ya vimos en este capítulo que un reactivo de Grignard no se puede preparar a partir de un halo alcohol porque el enlace C–Mg no es compatible con la presencia de un grupo –OH ácido en la misma molécula.



NO se forma

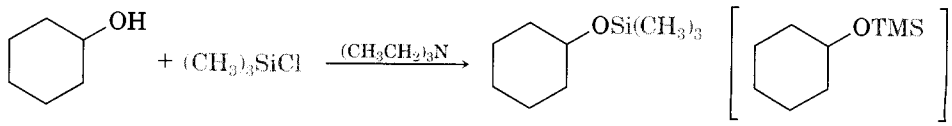
Cuando surge esta clase de incompatibilidad, algunas veces es posible eliminar el problema *protegiendo* el grupo funcional que interfiere. La protección consiste en tres etapas: 1) introducción de un **grupo protector** para bloquear la función interferente, 2) efectuar la reacción deseada y 3) eliminar el grupo protector.

Uno de los métodos más comunes para proteger alcoholes es la reacción con clorotrimetilsilano a fin de producir un éter trimetilsililo (TMS). La reacción se realiza en presencia de una base (por lo general trietilamina) para ayudar a la formación del anión alcóxido del alcohol y eliminar el HCl, subproducto de la reacción.



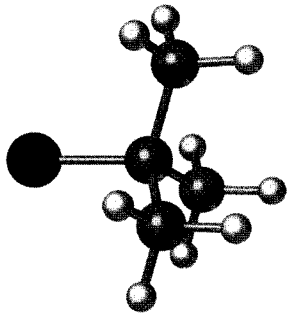
Alcohol **Clorotrimetilsilano** **Éter trimetilsililo (TMS)**

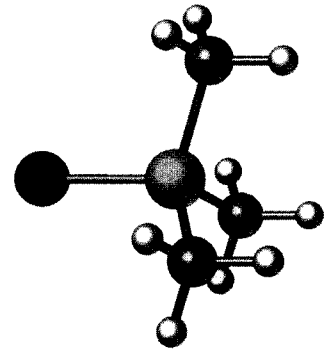
Por ejemplo:

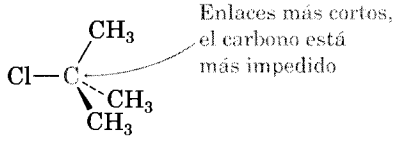


Ciclohexanol **Éter ciclohexiltrimetilsililo (94%)**

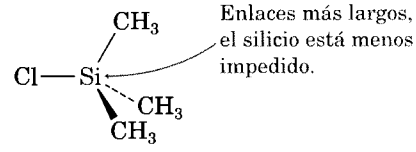
La otra etapa formadora de éteres es un ataque del ion alcóxido sobre el átomo de silicio, con la pérdida concurrente de un anión cloruro saliente. A diferencia de la mayor parte de las reacciones S_N2, esta reacción tiene lugar en un centro *terciario*: un átomo de silicio trialquilsustituido. La reacción se efectúa debido a que el silicio, un átomo en la tercera hilera, es mayor que el carbono y forma enlaces más largos. Los tres sustituyentes metilo fijos al silicio presentan menos impedimento estérico para un ataque que en su análogo cloruro de *ter*-butilo.





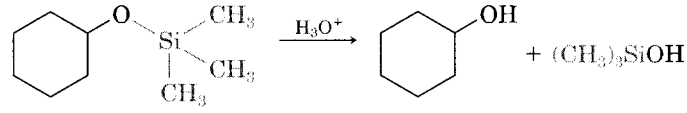


Longitud de enlace C–C: 154 pm



Longitud de enlace C–Si: 195 pm

Como la mayor parte de otros éteres que estudiaremos en el capítulo siguiente, los éteres TMS son relativamnete no reactivos. No tienen hidrógenos ácidos, por lo que están protegidos contra los agentes oxidantes y los reactivos de Grignard. Sin embargo, reaccionan con ácido acuoso o con ion fluoruro para regenerar el alcohol.



Éter ciclohexil-TMS **Ciclohexanol**

Para resolver el problema planteado al inicio de esta sección, es posible utilizar un halo alcohol en una reacción de Grignard empleando una secuencia de protección. Por ejemplo, podemos adicionar 3-bromo-1-propanol a acetaldehído por la ruta que se muestra en la figura 17.10.

FIGURA 17.10 ▼

Uso de un alcohol TMS protegido durante una reacción de Grignard.

PASO 1 Proteger el alcohol:

$$HOCH_2CH_2CH_2Br + (CH_3)_3SiCl \xrightarrow{(CH_3CH_2)_3N} (CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2Br$$

PASO 2a Formar el reactivo de Grignard:

$$(CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{Éter}]{Mg} (CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2MgBr$$

PASO 2b Efectuar la reacción de Grignard:

$$(CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2MgBr \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H} (CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3$$

PASO 3 Suprimir el grupo protector:

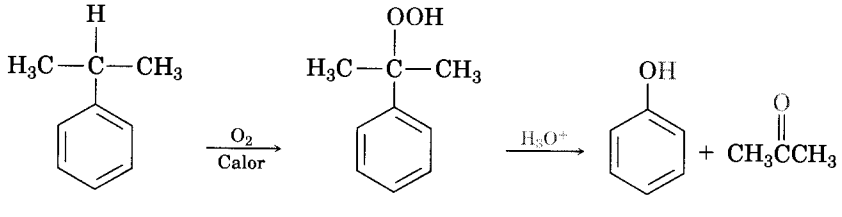
$$(CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow{H_3O^+} HOCH_2CH_2CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3 + (CH_3)_3SiOH$$

Problema 17.15 Los éteres TMS se pueden eliminar tratándolos con ion fluoruro o mediante una hidrólisis catalizada por ácido. Proponga un mecanismo para la reacción del éter ciclohexil TMS con LiF. El producto es un fluorotrimetilsilano.

17.10 Preparación y uso de los fenoles

El inicio de la Primera Guerra Mundial dio un estímulo a la preparación industrial de grandes cantidades de fenol, el cual era necesario como materia prima para fabricar el explosivo ácido pícrico (2,4,6-trinitrofenol). Ahora, en Estados Unidos cada año se fabrican más de 2 millones de toneladas de fenol para uitilizarlo en productos como la resina baquelita y adhesivos para unir la madera contrachapada.

Durante muchos años, el fenol se fabricó mediante el proceso de Dow, en el cual el clorobenceno reacciona con NaOH a temperatura y presión elevadas (Sec. 16.9). Pero ahora se emplea una síntesis alterna a partir del isopropilbenceno (cumeno). El cumeno reacciona con aire a temperatura alta por un mecanismo de radicales para formar hidroperóxido de cumeno, el cual se convierte en fenol y acetona por tratamiento con ácido. Este proceso es particularmente eficiente porque se preparan al mismo tiempo dos valiosos compuestos químicos.

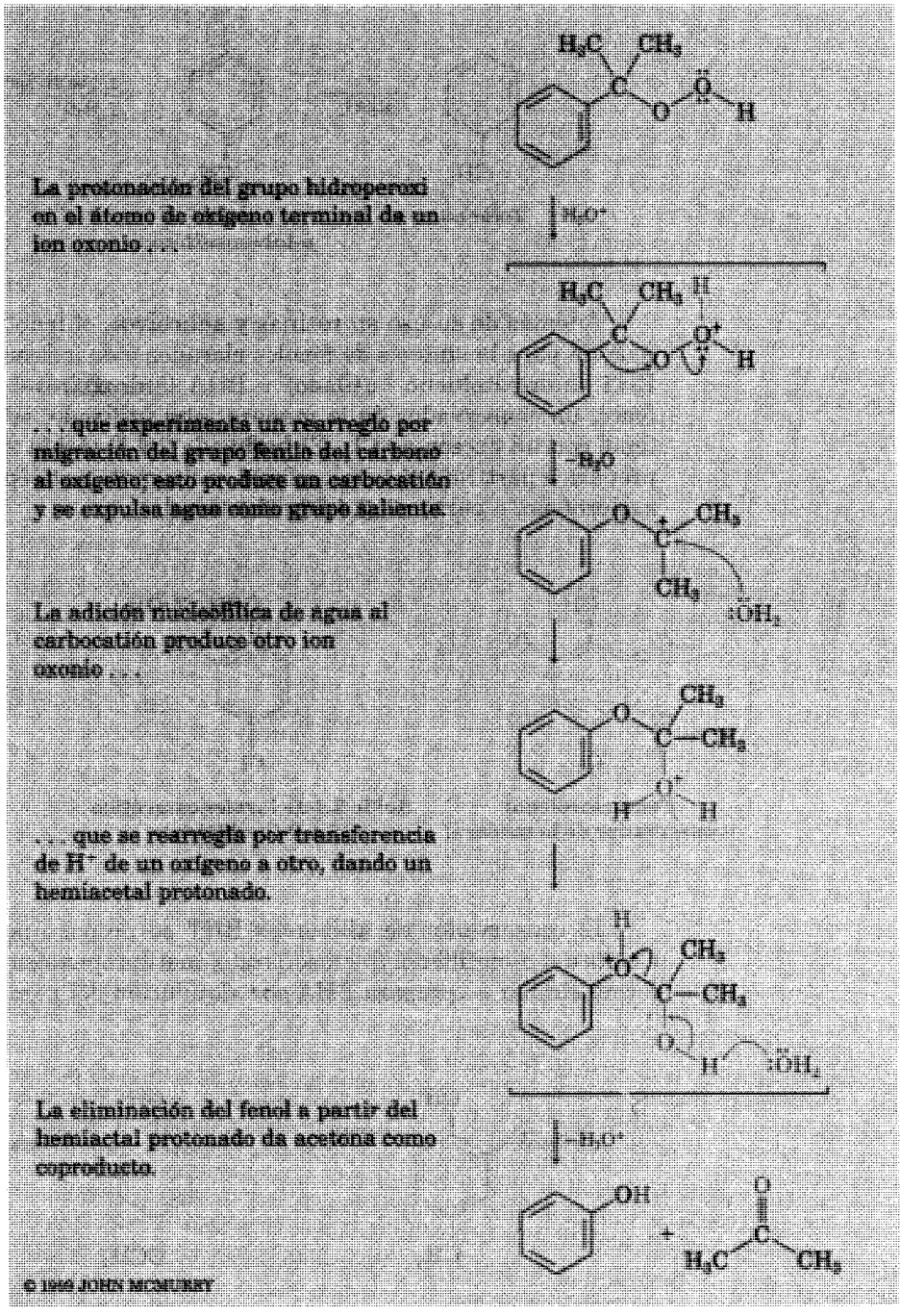


Cumeno **Hidroperóxido de cumeno** **Fenol** **Acetona**

La reacción se efectúa por protonación del oxígeno, seguida por un rearreglo del grupo fenilo del carbono al oxígeno con la pérdida simultánea de agua. La readición de agua produce un intermediario llamado *hemiacetal*, el cual se rompe en

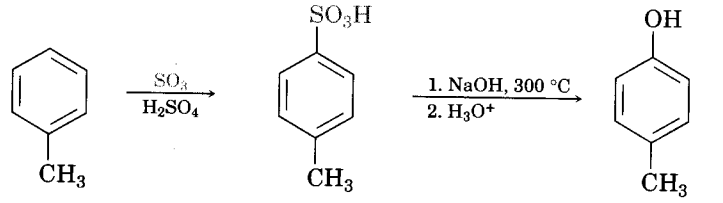
FIGURA 17.11 ▼

Mecanismo de la formación de fenol por medio de reacción de hidroperóxido de cumeno catalizada por ácido.



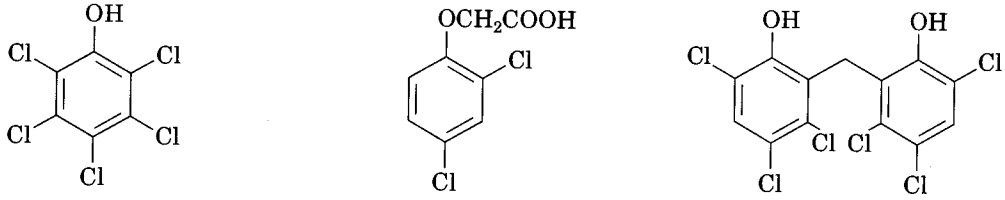
fenol y acetona (Fig. 17.11). (Un hemiacetal es un compuesto que contiene un grupo –OR y un grupo –OH enlazados al mismo átomo de carbono.)

En laboratorio, los fenoles sencillos se pueden preparar a partir de los ácidos sulfónicos por fusión con NaOH a temperaturas elevadas (Sec. 16.2). Pocos grupos pueden sobrevivir a condiciones tan drásticas, por lo cual la reacción está limitada a la preparación de fenoles alquil-sustituidos. Veremos un mejor método para preparar fenoles partiendo de aminas aromáticas en la sección 24.8.



Tolueno **Ácido *p*-toluensulfónico** ***p*-Metilfenol (72%)**

Además de su uso en resinas y adhesivos, el fenol es también la materia de partida para la síntesis de fenoles clorados y de los conservadores de alimentos BHT (hidroxitolueno butilado) y BHA (hidroxianisol butilado). El pentaclorofenol, un conservador de la madera muy utilizado, se prepara por reacción del fenol con un exceso de Cl_2. El herbicida 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) se prepara a partir del 2,4 diclorofenol, y el agente antiséptico para hospitales el hexaclorofeno, a partir de 2,4,5-triclorofenol.

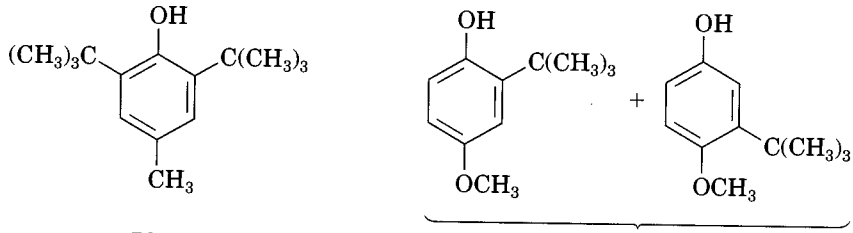


Pentaclorofenol (conservador de la madera)

Ácido 2,4-diclorofenoxiacético 2,4-D (herbicida)

Hexaclorofeno (antiséptico)

El conservador de alimentos BHT se prepara por alquilación de Friedel-Crafts del *p*-metilfenol (*p*-cresol) con 2-metilpropeno en presencia de un ácido. En forma similar se prepara BHA por alquilación del *p*–metoxifenol.



BHT **BHA**

Problema 17.16 El *p*–cresol (*p*-metilfenol) se utiliza como antiséptico y una materia prima para preparar el aditivo de alimentos BHT, ¿Cómo puede prepararlo a partir del benceno?

Problema 17.17 Muestre el mecanismo de la reacción del *p*–metilfenol con 2-metilpropeno y H_3PO_4 como catalizador para producir el aditivo de alimentos BHT.

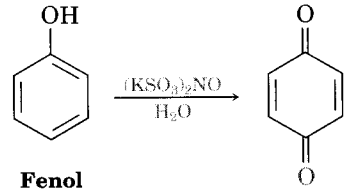
17.11 Reacciones de los fenoles

Reacciones de sustitución electrofílica aromática

El grupo hidroxilo es un sustituyente activante enérgico, director orto– y para– en las reacciones electrofílicas de sustitución aromática (Sec. 16.5). Como resultado, los fenoles son sustratos altamente reactivos para la halogenación, la nitración, la sulfonación, electrofílicas y las reacciones de Friedel-Crafts.

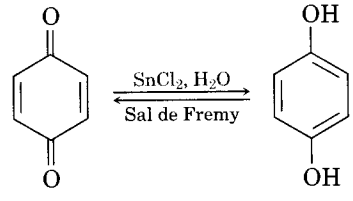
Oxidación de fenoles: quinonas

Los fenoles no experimentan la oxidación en la misma forma que los alcoholes porque no tienen un átomo de hidrógeno en el carbono que lleva el hidroxilo. En su lugar, la reacción de un fenol con alguno de varios agentes oxidantes enérgicos produce una 2,5-ciclohexadieno-1,4-diona o **quinona.** Los métodos más antiguos empleaban $Na_2Cr_2O_7$ como oxidante, pero ahora se prefiere la sal de Fremy [nitrosodisulfonato de potasio, $(KSO_3)_2NO$]. La reacción tiene lugar en condiciones moderadas a través de un mecanismo de radicales; por lo general se obtienen buenos rendimientos.



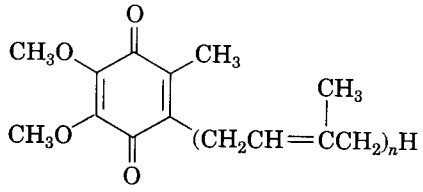
Fenol **Benzoquinona (79%)**

Las quinonas son una interesante y valiosa clase de compuestos debido a sus propiedades de oxidación–reducción (*redox*). Se reducen con facilidad en **hidroquinonas** (*p*-hidroxibencenos) mediante reactivos como $NaBH_4$ y $SnCl_2$. Y las hidroquinonas se reoxidan fácilmente de nuevo en quinonas con la sal de Fremy.



Benzoquinona **Hidroquinona**

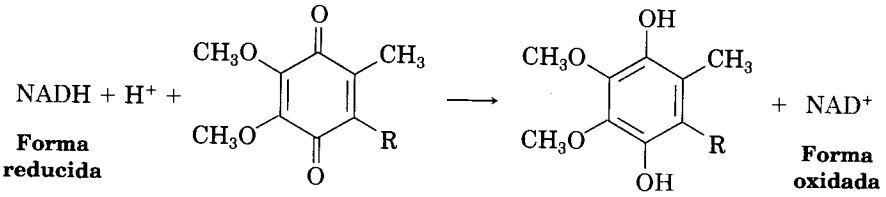
Las propiedades redox de las quinonas son importantes para el funcionamiento de las células vivas, donde ciertos compuestos llamados *ubiquinonas* actúan como agentes oxidantes bioquímicos para mediar en los procesos de transferencia de los electrones que participan en la producción de energía. Las ubiquinonas —llamadas también *coenzimas Q*— son componentes de las células de todos los organismos aerobios, desde la bacteria más simple hasta los humanos. Reciben su nombre a causa de la ubicuidad de su ocurrencia en la naturaleza.



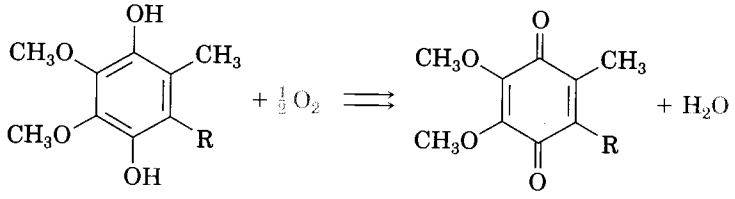
Ubiquinona (n = 1–10)

La función de las ubiquinonas dentro de las mitocondrias de las células es mediar el proceso de respiración en que se transporta a los electrones del agente reductor biológico NADH al oxígeno molecular. Aunque el proceso general comprende una serie compleja de etapas, el resultado es un ciclo donde NADH se oxida a NAD^+, el O_2 se reduce a agua y se produce energía. La ubiquinona sólo actúa como intermediario y permanece inalterada.

PASO 1



PASO 2



Cambio neto: $NADH + \frac{1}{2}O_2 + H^+ \longrightarrow NAD^+ + H_2O$

17.12 Espectroscopia de alcoholes y fenoles

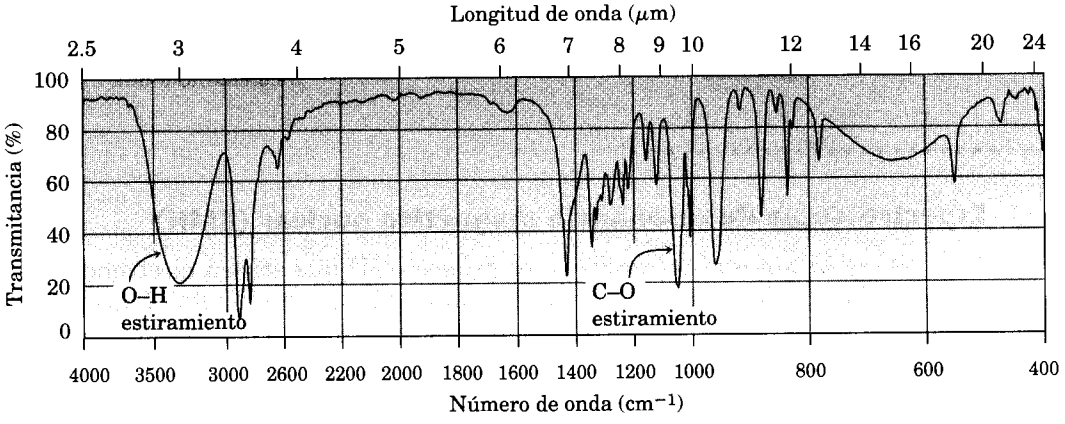
Espectroscopia en el infrarrojo

Los alcoholes tienen una absorción de estiramiento del O–H a 3300-3600 cm^{-1} en el espectro infrarrojo. La posición exacta de la absorción depende del grado de enlace del hidrógeno en la muestra. Los alcoholes no asociados tienen una absorción sumamente definida cerca de los 3600 cm^{-1}, mientras que los alcoholes con

hidrógenos enlazados muestran una absorción más ancha en el intervalo 3300-3400 cm^{-1}. La absorción del hidroxilo unido al hidrógeno aparece a 3350 cm^{-1} en el espectro infrarrojo del ciclohexanol (Fig. 17.12). Los alcoholes muestran también una fuerte absorción de estiramiento C–O cerca de los 1050 cm^{-1}.

FIGURA 17.12 ▼

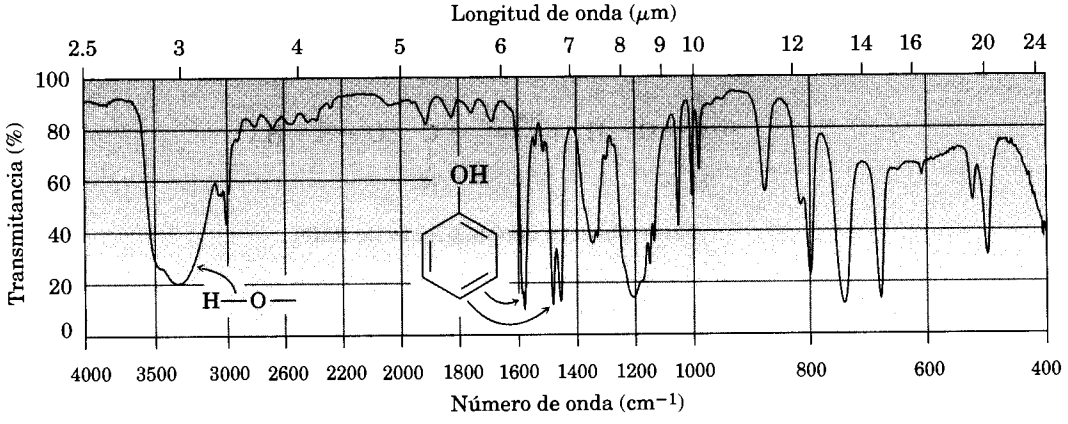
Espectro infrarrojo del ciclohexanol. Se indican las absorciones características de estiramiento de O–H y C–O.



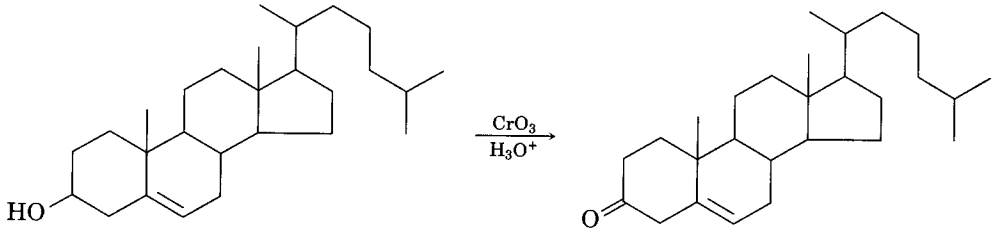
Los fenoles también presentan una absorción ancha, característica, a 3500 cm^{-1} debida al grupo –OH, así como las usuales bandas aromáticas de 1500 y 1600 cm^{-1} (Fig. 17.13). En el fenol son visibles los picos del anillo aromático monosustituido a 690 y 760 cm^{-1}.

FIGURA 17.13 ▼

Espectro infrarrojo del fenol.



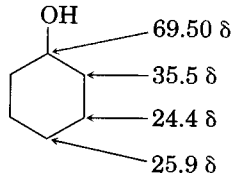
Problema 17.18 Suponga que necesita preparar 5-colesteno-3-ona a partir de colesterol ¿Cómo podría utilizar la espectroscopia en el infrarrojo para saber si la reacción tuvo éxito? ¿Qué diferencias espera observar en el espectro infrarrojo del material de partida y del producto?



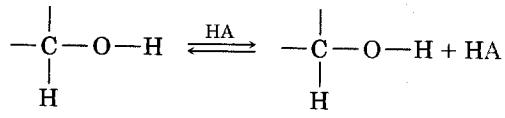
Colesterol **5-colesteno-3-ona**

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los átomos de carbono enlazados a los grupos –OH que atraen electrones están desprotegidos y absorben a un campo menor en el espectro ^{13}C RMN que los carbonos de alcanos típicos. La mayor parte de las absorciones por carbonos cae dentro del intervalo de 50-80 δ, como lo ilustran los datos siguientes para el ciclohexanol:

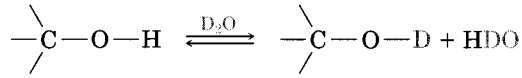


Los alcoholes presentan también absorciones características en el espectro ^1H RMN. Los hidrógenos en el átomo de carbono que lleva al oxígeno están desprotegidos por el efecto atractor de electrones del oxígeno cercano y sus absorciones se efectúan en el intervalo de 3.5-4.5 δ. Sin embargo, no es usual observar ruptura entre el protón O–H y los protones vecinos en el carbono. En su mayor parte, las muestras contienen cantidades pequeñas de impurezas ácidas, las cuales catalizan un intercambio del protón O–H en una escala de tiempo tan rápida que el efecto de ruptura espín-espín se elimina.



No se observa acoplamiento de RMN

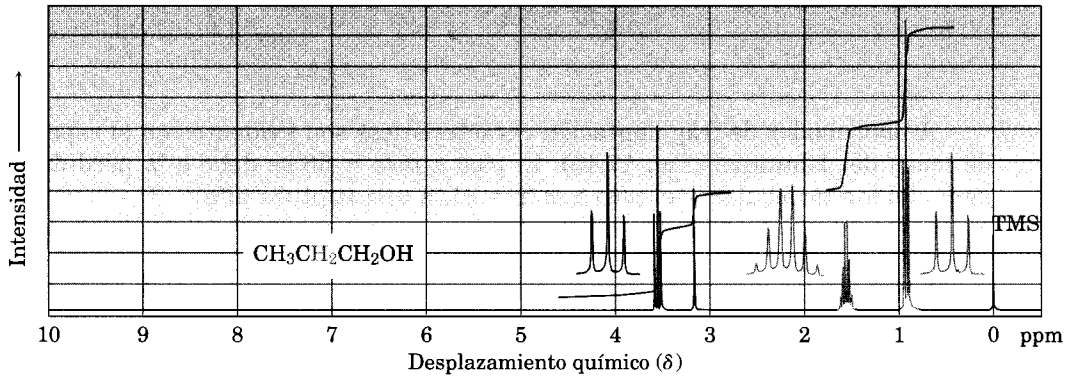
Con frecuencia es posible aprovechar este rápido intercambio de protones para identificar la posición de la absorción O–H. Si se añade una pequeña cantidad de agua deuterada, D_2O, al tubo de muestra de RMN, el protón O–H es intercambiado rápidamente por deuterio y desaparece la absorción del hidroxilo del espectro.



La ruptura espín-espín *se observa* entre los protones del carbono que lleva al oxígeno y otros vecinos. Por ejemplo, la señal de dos protones $-CH_2O-$ en 1-propanol se rompe en un triplete por acoplamiento con los protones $-CH_2-$ vecinos (Fig. 17.14).

FIGURA 17.14 ▼

Espectro ^1H RMN de 1-propanol. Los protones en el carbono que lleva al oxígeno se rompen en un triplete a 3.58 δ.



Al igual que todos los compuestos aromáticos, los fenoles muestran absorciones ^1H RMN cerca de 7-8 δ, la posición esperada para los protones del anillo aromático. Además, los protones del O–H del fenol absorben a 3-8 δ. En ningún caso estas absorciones son el diagnóstico único para los fenoles, dado que otras clases de protones absorben en el mismo intervalo.

Problema 17.19 Cuando el espectro ^1H RMN de un alcohol se corre en dimetil sulfóxido (DMSO) como disolvente en vez de cloroformo, el intercambio del protón O–H es lento y se aprecia la ruptura espín-espín entre los protones de O–H y los protones del C–H del carbono adyacente. ¿Qué multiplicidades de espín espera para los protones del hidroxilo en los alcoholes siguientes?

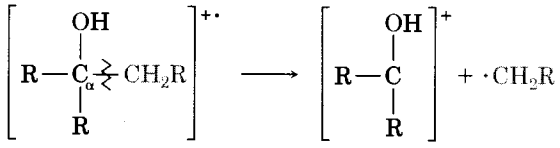
(a) 2-Metil-2-propanol (b) Ciclohexanol (c) Etanol
(d) 2-Propanol (e) Colesterol (f) 1-Metilciclohexanol

Espectrometría de masas

Los alcoholes presentan fragmentación en el espectrómeto de masa por dos vías características, *ruptura alfa* y *deshidratación*. En la vía de la ruptura alfa se

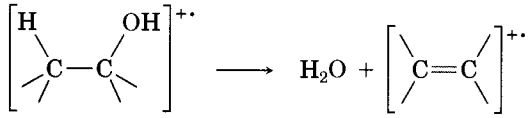
rompe un enlace C–C, el más cercano al grupo hidroxilo; esto da un radical neutro más un fragmento cargado que contiene el oxígeno:

Ruptura alfa



En la vía de la deshidratación se elimina el agua; esto da un catión de radical alqueno:

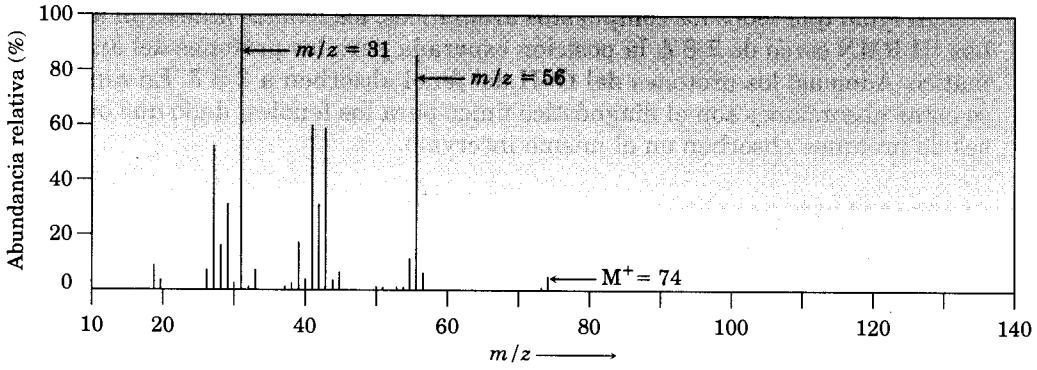
Deshidratación

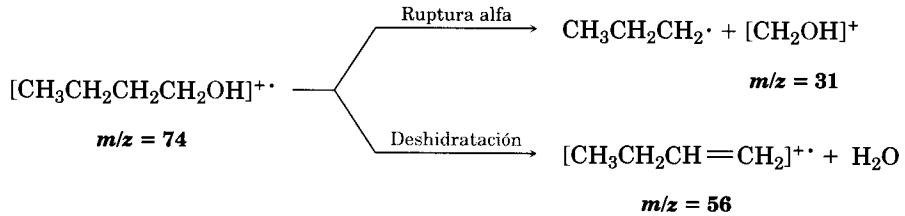


Ambos modos de fragmentación característicos son evidentes en el espectro de masa del 1-butanol (Fig. 17.15). El pico a $m/z = 56$ se debe a la pérdida de agua del ion molecular, y el pico a $m/z = 31$, a una ruptura alfa.

FIGURA 17.15 ▼

Espectro de masa de 1-butanol ($M^+ = 7.4$). La deshidratación da un pico a $m/z = 56$, y la fragmentación por ruptura alfa, un pico a $m/z = 31$.





QUÍMICA EN ACCIÓN

Etanol: compuesto químico, fármaco, veneno

La producción de etanol por fermentación de granos y azúcares es una de las reacciones orgánicas conocidas más antiguas, al menos desde hace 2500 años. La fermentación se hace adicionando levadura a una solución acuosa de azúcar donde las enzimas rompen los carbohidratos en etanol y CO_2:

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{\text{Levadura}} 2\,CH_3CH_2OH + 2\,CO_2$$

Carbohidrato

En Estados Unidos cada año se producen unos 110 millones de galones de etanol, principalmente para su uso como disolvente. Sólo alrededor de 5% de este etanol industrial proviene de la fermentación; la mayor parte se obtiene por hidratación del etileno, catalizada por ácido.

$$H_2C{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow[\text{ácido}]{\text{Catalizador}} CH_3CH_2OH$$

Para fines médicos, el etanol se clasifica como un depresor del sistema nervioso central (SNC). Sus efectos (o sea la ebriedad) se parece a la respuesta humana a los anestésicos. Hay una excitabilidad inicial y un incremento en el comportamiento social, debido a la depresión de las inhibiciones más que al estímulo. A una concentración de alcohol en sangre de 0.1-0.3%, o 100-200 mg/dL, se afecta la coordinación motora, acompañada de pérdida del equilibrio, habla confusa y amnesia. Cuando la concentración de alcohol en la sangre aumenta a 0.3-0.4%, se presentan náuseas y pérdida de la conciencia. Arriba de 0.6% se afectan la respiración espontánea y la regulación cardiovascular, lo que conduce a la muerte. La DL_{50} del etanol es 10.6 g/kg (véase "Toxicidad y riesgo químico", al final del capítulo 1).

El paso del etanol a través del organismo empieza con su absorción en el estómago y en el intestino delgado, seguida por una distribución rápida a todos los líquidos y órganos del organismo. En la glándula pituitaria, el etanol inhibe la producción de una hormona que regula el flujo de la orina, ocasionando un aumento en la producción de ésta y deshidratación. En el estómago estimula la producción de ácido. Al pasar por el organismo ocasiona la dilatación de los vasos sanguíneos, lo que da como resultado el enrojecimiento de la piel y una sensación de calor al moverse la sangre por los capilares bajo la superficie. El resultado no es un calentamiento del cuerpo, sino el incremento en la pérdida de calor en la superficie.

El metabolismo del alcohol se efectúa principalmente en el hígado y se lleva a efecto por oxidación en dos etapas, primero en acetaldehído (CH_3CHO) y

(continúa) ▶



Hace más de 2000 años, en ánforas de este tipo se guardaba el vino.

después en ácido acético (CH_3COOH). El etanol y el acetaldehído son tóxicos, llevan a una depresión física y a un deterioro metabólico en los alcohólicos crónicos. Por lo general el hígado sufre el peor daño, dado que es el sitio principal del metabolismo del alcohol.

La rápida y uniforme distribución del etanol en los líquidos orgánicos, la facilidad con la que atraviesa las membranas pulmonares y su fácil oxidabilidad son las bases para realizar pruebas sencillas de su concentración en sangre. La prueba *Breathalyzer* mide la concentración de alcohol en el aire espirado por el cambio de color que ocurre cuando el agente oxidante dicromato de potasio ($K_2Cr_2O_7$) de color naranja brillante se reduce a cromo(III) azul verde. Alternativamente, la prueba en el *Intoxilyzer* utiliza la espectroscopía en el infrarrojo para medir los niveles de alcohol en sangre. En la mayor parte de los estados de la Unión Americana, manejar con un nivel de alcohol mayor de 0.10% (100 mg/dL) es ilegal y algunos estados han bajado el límite legal a 0.08%.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

alcohol, 654
fenol, 654
grupo protector, 682
hidroquinona, 654
ion alcóxido (RO^-), 668
ion fenóxido (ArO^-), 668
quinona, 667

Los **alcoholes** están entre los compuestos orgánicos más versátiles. Se encuentran distribuidos en la naturaleza en una forma muy amplia, son importantes en la industria y tienen unas propiedades químicas inusualmente ricas. Los métodos más importantes de síntesis del alcohol parten de compuestos carbonílicos. Los aldehídos, cetonas, ésteres y ácidos carboxílicos se reducen por la acción de $NaBH_4$ o de $LiAlH_4$. Los aldehídos, ésteres y ácidos carboxílicos por reducción producen alcoholes primarios (RCH_2OH); las cetonas, alcoholes secundarios (R_2CHOH).

La reacción de Grignard con un compuesto carbonilo es otro método importante para preparar alcoholes. La adición de un reactivo de Grignard a un formaldehído produce un alcohol primario; a un aldehído, un alcohol secundario, y a una cetona o a un éster, un alcohol terciario. Los ácidos carboxílicos no dan productos de adición Grignard. La síntesis de alcoholes es limitada, debido a que los reactivos de Grignard no se pueden preparar a partir de halogenuros de alquilo que contienen grupos funcionales reactivos en la misma molécula. Algunas veces se evita este problema **protegiendo** el grupo funcional interferente. Con frecuencia, los alcoholes se protegen mediante la formación de éteres de trimetilsililo (TMS).

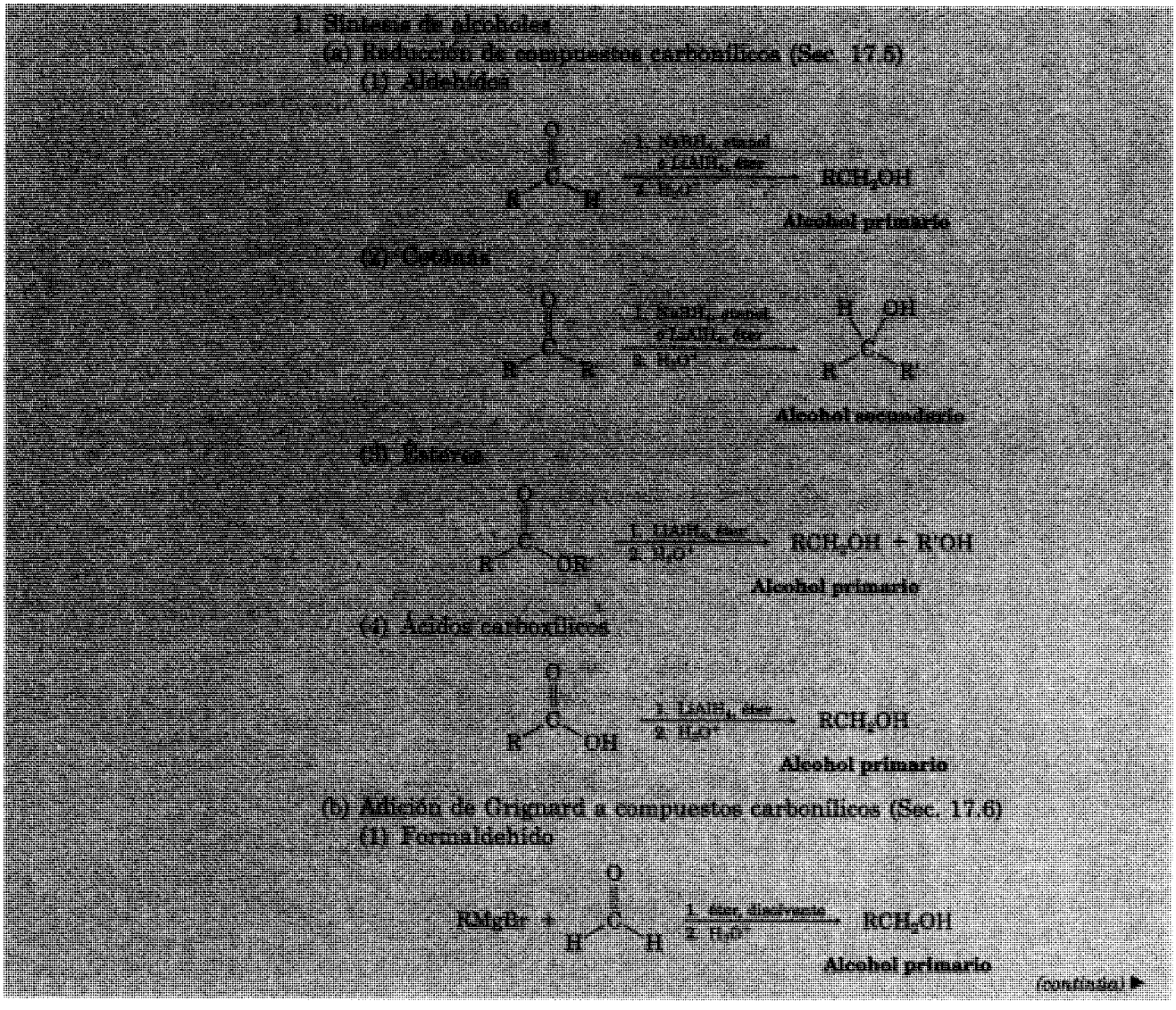
Los alcoholes tienen numerosas reacciones. Se pueden deshidratar tratándolos con $POCl_3$ o transformar en halogenuros de alquilo mediante PBr_3 o $SOCl_2$. Además, son débilmente ácidos ($pK_a \approx 16$–18). Reaccionan con bases fuertes y metales alcalinos para formar **aniones alcóxido**, los cuales se emplean con frecuencia en síntesis orgánicas.

Una de las reacciones más importantes de los alcoholes es su oxidación en compuestos carbonílicos. Los alcoholes primarios producen aldehídos o ácidos

carboxílicos, y los alcoholes secundarios, cetonas, pero por lo general los alcoholes terciarios no se oxidan. El clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano se utiliza con frecuencia para la oxidación de los alcoholes primarios en aldehídos y de los alcoholes secundarios en cetonas. Muchas veces se usa una solución acuosa de CrO_3 para oxidar los alcoholes primarios en ácidos carboxílicos y los secundarios en cetonas.

Los **fenoles** son la contraparte aromática de los alcoholes pero mucho más ácidos ($pK_a \approx 10$), ya que los aniones fenóxido están estabilizados por la deslocalización de la carga negativa dentro del anillo aromático. La sustitución en el anillo aromático por un grupo atractor de electrones incrementa la acidez del fenol; por el contrario, cuando el sustituyente es un grupo donador de protones, disminuye la acidez del fenol. Los fenoles se pueden oxidar en **quinonas** al reaccionar con sal de Fremy (nitrosodisulfonato de potasio), y las quinonas en **hidroquinonas** por una reacción con $NaBH_4$.

Resumen de reacciones



(2) Aldehídos



Alcohol secundario

(3) Cetonas



Alcohol terciario

(4) Ésteres



Alcohol terciario

2. Reacciones de alcoholes

(a) Acidez (Sec. 17.5)

$$ROH + NaH \longrightarrow RO^- Na^+ + H_2$$
$$2\,ROH + 2\,Na \longrightarrow 2\,RO^- Na^+ + H_2$$

(b) Deshidratación (Sec. 17.7)

(1) Alcoholes terciarios

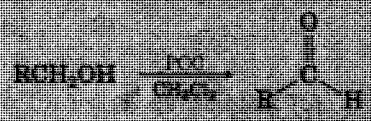


(2) Alcoholes secundarios y terciarios



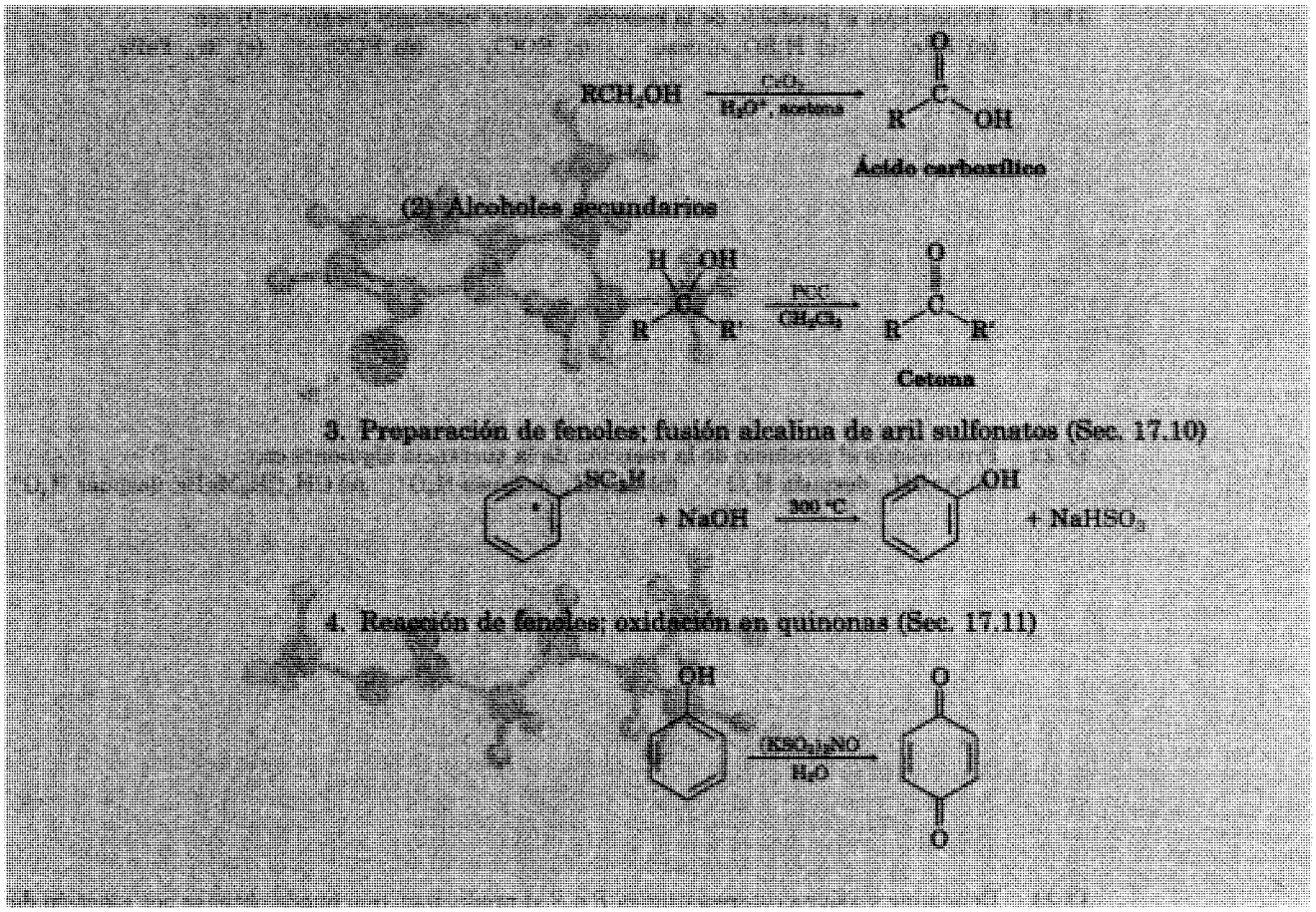
(c) Oxidación (Sec. 17.9)

(1) Alcoholes primarios



Aldehído

(continúa) ▶

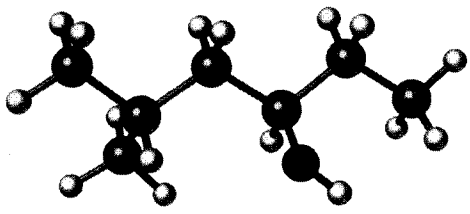


Visualización de la química

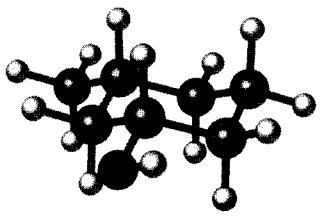
(Los problemas 17.1 a 17.19 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

17.20 Dé los nombres IUPAC de los compuestos siguientes:

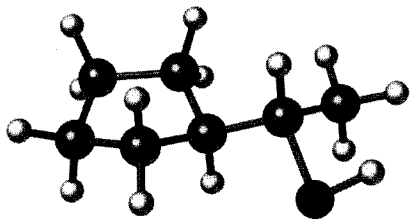
(a)



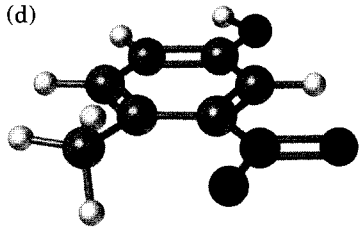
(b)



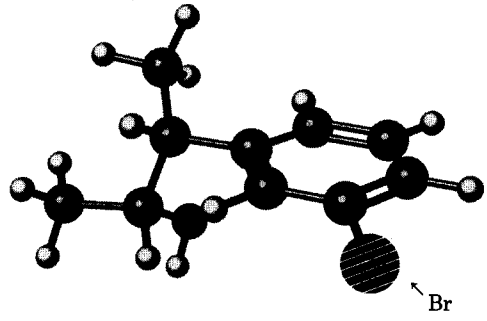
(c)



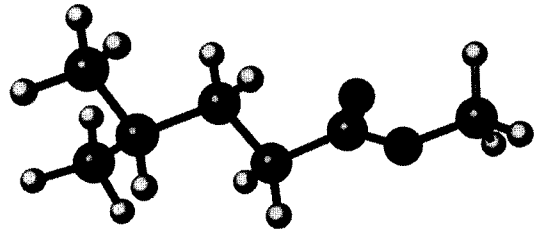
(d)



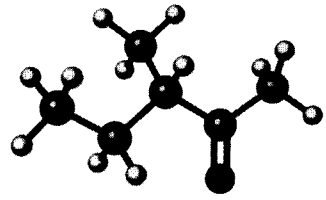
17.21 Pronostique el producto de la reacción de esta sustancia (negro = O) con:
(a) PBr_3 (b) H_2SO_4 acuoso (c) $SOCl_2$ (d) PCC (e) Br_2, $FeBr_3$



17.22 Pronostique el producto de la reacción de la sustancia siguiente con:
(a) $NaBH_4$, después H_3O^+ (b) $LiAlH_4$; después H_3O^+ (c) CH_3CH_2MgBr; después H_3O^+



17.23 Denomine y asigne estereoquímica *R* o *S* al producto(s) que pueda obtener por reacción de la siguiente sustancia con bromuro de etilmagnesio. ¿El producto es quiral? ¿Es ópticamente activo? Explique su respuesta.

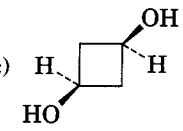


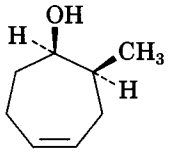
Problemas adicionales

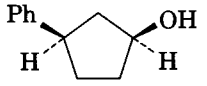
17.24 Dé los nombres IUPAC para los compuestos siguientes:

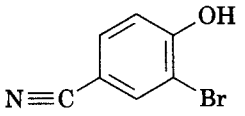
(a) $HOCH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2OH$

(b) $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH\underset{\displaystyle CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

17.25 Dibuje y nombre los ocho alcoholes isómeros con fórmula $C_5H_{12}O$.

17.26 ¿Cuál de los ocho alcoholes que identificó en el problema 17.25 reacciona con CrO_3 en ácido acuoso? Muestre los productos que espera de cada reacción.

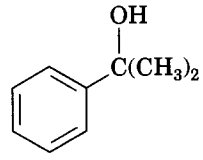
17.27 ¿Cómo puede preparar los compuestos siguientes a partir del 2-feniletanol? Se puede requerir más de una etapa.

(a) Estireno ($C_6H_5CH{=}CH_2$)
(b) Fenilacetaldehído ($C_6H_5CH_2CHO$)
(c) Ácido fenilacético ($C_6H_5CH_2CO_2H$)
(d) Ácido benzoico
(e) Etilbenceno
(f) Benzaldehído
(g) 1-Feniletanol
(h) 1-Bromo-2-feniletano

17.28 ¿Cómo prepararía los compuestos siguientes a partir del 1-feniletanol? Se puede requerir más de una etapa.

(a) Acetofenona ($C_6H_5COCH_3$)
(b) Alcohol bencílico
(c) Ácido *m*-bromobenzoico
(d) 2-fenil-2-propanol

17.29 ¿Qué reactivo de Grignard y qué compuesto carbonílico utilizaría como material de partida para preparar los alcoholes siguientes?

(a) $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ (b)  (c) $H_2C{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}CH_2OH$

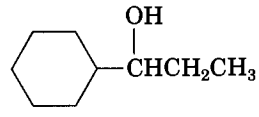
(d) $(Ph)_3COH$ (e) $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_2Br$

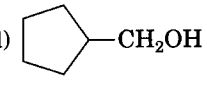
17.30 Cuando el 4-cloro-1-butanol se trata con una base fuerte como el hidruro de sodio, NaH, se produce tetrahidrofurano. Sugiera un mecanismo.

$$ClCH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{Éter}]{\text{NaH}} \text{(tetrahidrofurano)} + H_2 + NaCl$$

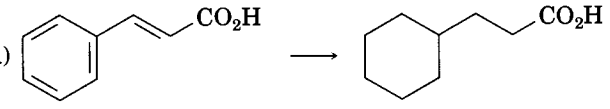
17.31 ¿Qué compuestos carbonílicos reduciría para preparar los alcoholes siguientes? Enumere todas las posibilidades.

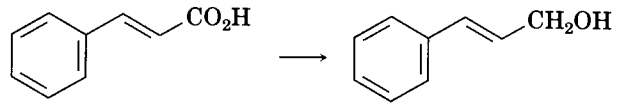
(a) 2,2-dimetil-1-hexanol
(b) 3,3-dimetil-2-butanol

(c) 

(d) 

17.32 ¿Cómo puede efectuar las transformaciones siguientes?

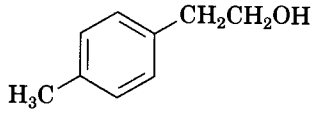
(a) 

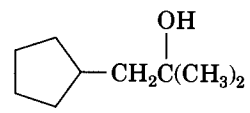
(b) 

17.33 ¿Qué compuestos carbonílicos puede usar como materia de partida para preparar los compuestos siguientes por reacción de Grignard? Haga una lista de las posibilidaddes.

(a) 2-Metil-2-propanol (b) 1-Etilciclohexanol

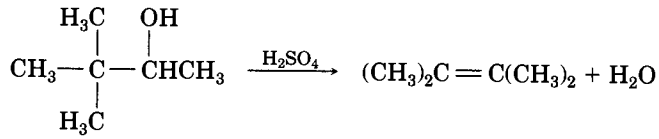
(c) 3-Fenil-3-pentanol (d) 2-Fenil-2-pentanol

(e) 

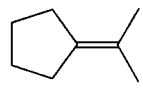
(f) 

17.34 ¿Qué productos puede obtener de la reacción de 1-pentanol con estos reactivos?
(a) PBr_3 (b) $SOCl_2$ (c) CrO_3, H_2O, H_2SO_4 (d) PCC

17.35 Las evidencias de los carbocationes intermediarios en la deshidratación de los alcoholes catalizada por ácido provienen de la observación de los rearreglos que ocurren en ocasiones. Proponga un mecanismo para explicar la formación de 2,3-dimetil-2-buteno a partir de 3,3-dimetil-2-butanol. (Revise la sección 6.12 si es necesario.)



17.36 La deshidratación catalizada por ácido del 2,2-dimetilciclohexanol produce una mezcla de 1,2-dimetilciclohexeno e isopropilidenciclopentano. Proponga un mecanismo para explicar la formación de ambos productos.



Isopropilidenciclopentano

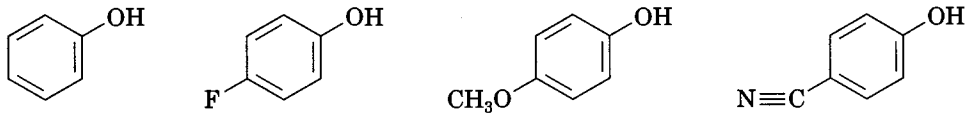
17.37 ¿Cómo puede preparar las sustancias siguientes a partir de ciclopentanol? Se puede requerir más de una etapa.
(a) Ciclopentanona (b) Ciclopenteno
(c) 1-Metilciclopentanol (d) *Trans*–2-metilciclopentanol

17.38 ¿Qué productos espera obtener de la reacción del 1-metilciclohexanol con los reactivos siguientes?
(a) HBr (b) NaH (c) H_2SO_4 (d) $Na_2Cr_2O_7$

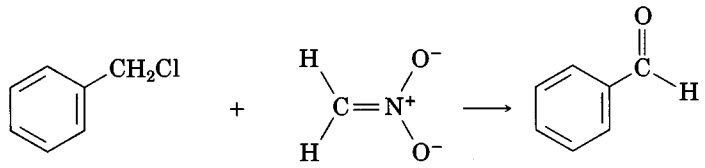
17.39 El carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol) es una sustancia natural que se aísla del orégano, tomillo y mejorana. Proponga una síntesis de carvacrol a partir del benceno.

17.40 La benzoquinona es un dienófilo excelente en la reacción de Diels-Alder. ¿Qué producto espera de las reacciones de la benzoquinona con uno y dos equivalentes de butadieno?

17.41 Ordene los fenoles sustituidos siguientes de acuerdo con su acidez creciente y explique su respuesta:



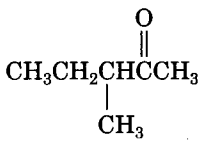
17.42 El cloruro de bencilo puede convertirse en benzaldehído al tratarlo con nitrometano y una base. La reacción comprende la conversión de nitrometano en su anión, seguida por una reacción S_N2 del anión con cloruro de bencilo y posterior reacción E2. Escriba el mecanismo en detalle, utilizando flechas curvas para indicar el flujo de electrones en cada etapa.



Cloruro de bencilo **Anión nitrometano** **Benzaldehído**

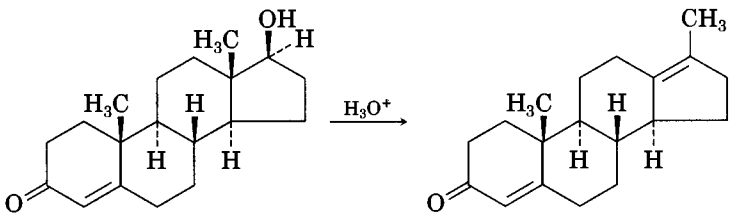
17.43 La reducción de la 2-butanona con $NaBH_4$ produce 2-butanol. ¿El producto es quiral? ¿Es ópticamente activo? Explique su respuesta.

17.44 La reacción de (*S*)-3-metil-2-pentanona con bromuro de metilmagnesio seguida por acidificación produce 2,3-dimetil-2-pentanol. ¿Cuál es la estereoquímica del producto? ¿El producto es ópticamente activo?



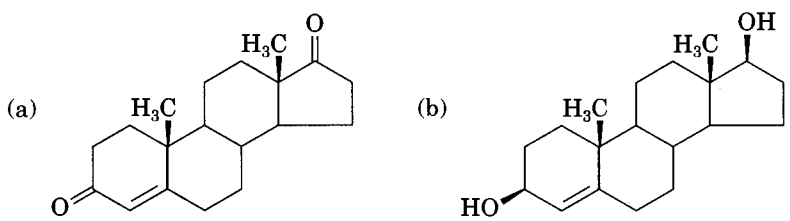
3-metil-2-pentanona

17.45 La testosterona es una de las hormonas esteroides masculinas más importantes. Cuando se deshidrata tratándola con ácido, se efectúa un rearreglo para dar el producto que se muestra. Proponga un mecanismo para explicar esta reacción.

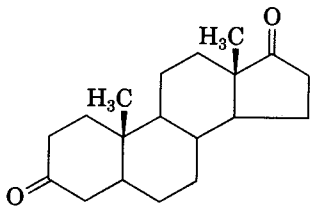


Testosterona

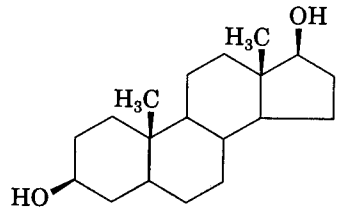
17.46 A partir de la testosterona (problema 17.45), ¿cómo prepararía la sustancia siguiente?



(c)



(d)

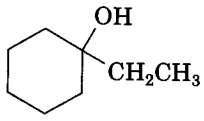


17.47 El compuesto A, $C_{10}H_{18}O$, reacciona con H_2SO_4 diluido a 25 °C y produce una mezcla de dos alquenos, $C_{10}H_{16}$. El principal producto alqueno, B, sólo da ciclopentanona después de tratarlo con ozono seguido por reducción con zinc en ácido acético. Escriba las reacciones que participan e identifique A y B.

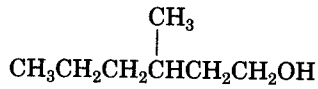
17.48 La deshidratación del *trans*-2-metil-ciclopentanol con $POCl_3$ en piridina produce predominantemente 3-metilciclopenteno. ¿La estereoquímica de esta deshidratación es sin o anti? ¿Puede sugerir una razón para la formación del producto observado? (Haga modelos moleculares.)

17.49 ¿Cómo podría sintetizar los alcoholes siguientes, empezando con benceno y otros alcoholes de seis o menos carbonos como sus únicos reactivos orgánicos?

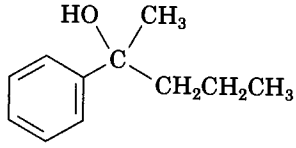
(a)



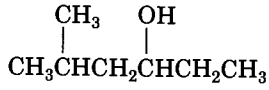
(b)



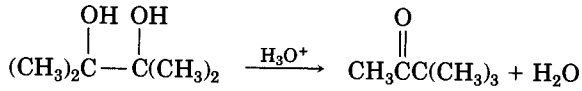
(c)



(d)



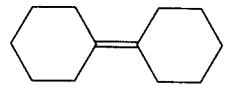
17.50 El 2,3-dimetil-2,3-butanodiol tiene el nombre común de *pinacol*. Por calentamiento con ácido acuoso, se rearregla como *pinacolona*, 3,3-dimetil-2-butanona. Sugiera un mecanismo para esta reacción.



Pinacol **Pinacolona**

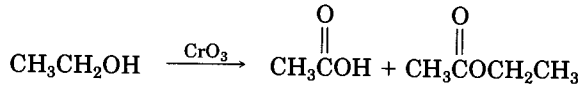
17.51 Como regla, los alcoholes axiales se oxidan un poco más rápido que los ecuatoriales. ¿Cuál espera que se oxide más rápido, *cis*-4-*ter*-butilciclohexanol o *trans*-4-*ter*-butilciclohexanol? Dibuje la conformación de silla más estable de cada molécula.

17.52 Proponga una síntesis del biciclohexilideno; tome el ciclohexano como la única fuente de carbono.

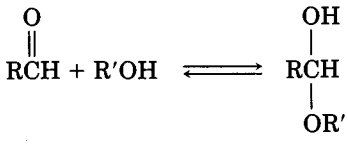


Biciclohexilideno

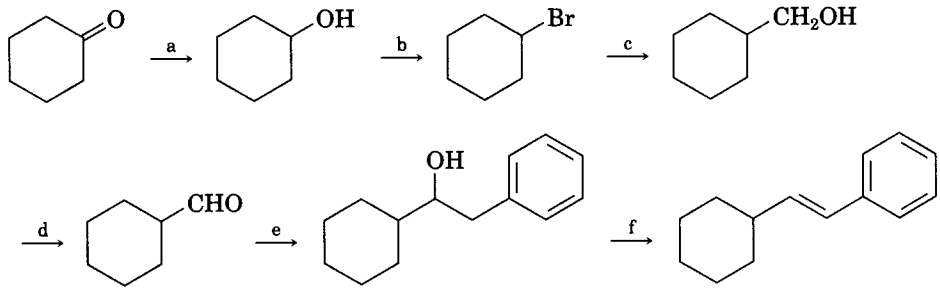
17.53 Un problema que con frecuencia se encuentra en la oxidación de los alcoholes primarios en ácidos es que algunas veces se producen ésteres como subproductos. Por ejemplo, la oxidación de etanol produce ácido acético y acetato de etilo:



Proponga un mecanismo que explique la formación del acetato de etilo. Tome en cuenta la reacción reversible entre aldehídos y alcoholes:



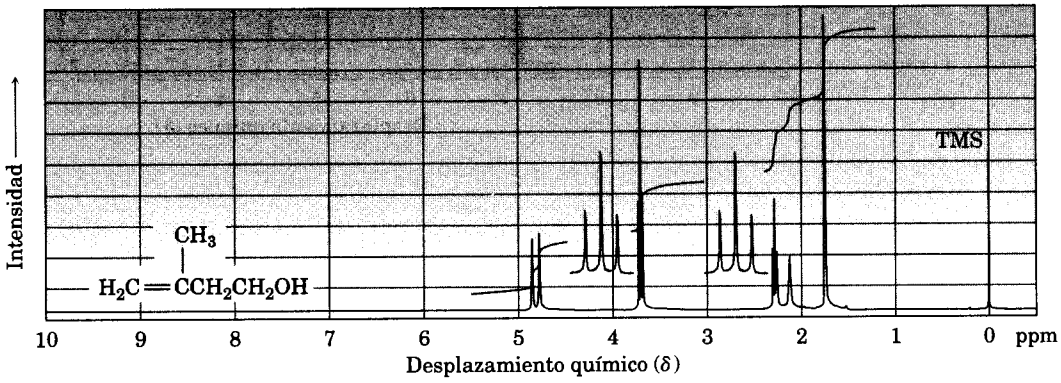
17.54 Identifique los reactivos a-f en el esquema siguiente:



17.55 Proponga una estructura consistente con los datos espectrales que siguen para un compuesto $C_8H_{18}O_2$:

IR: 3350 cm^{-1}
^1H RMN: 1.24 δ (12 H, singulete); 1.56 δ (4 H, singulete); 1.95 δ (2 H, singulete)

17.56 El espectro ^1H RMN que se muestra es el del 3-metil-3-buten-1-ol. Asigne todos los picos de resonancia observados a protones específicos y explique los patrones de rompimiento:



17.57 El compuesto A, $C_5H_{10}O$, es uno de los bloques de construcción básicos de la naturaleza. Todos los esteroides y otros muchos compuestos naturales están formados por el compuesto A. El análisis espectroscópico de A produjo la información siguiente:

IR: 3400 cm^{-1}; 1640 cm^{-1}
^1H RMN: 1.63 δ (3 H, singulete); 1.70 δ (3 H, singulete); 3.83 δ (1 H, singulete ancho); 4.15 δ (2 H, doblete, J = 7 Hz); 5.70 δ (1 H, triplete J = 7 Hz)

(a) ¿Cuántos dobles enlaces, anillos o ambos tiene A?
(b) A partir del espectro IR, ¿cuál es la naturaleza del grupo funcional que contiene oxígeno?
(c) ¿Qué clases de protones dan lugar a las absorciones de RMN enumeradas?
(d) Proponga una estructura para A.

17.58 Un compuesto de estructura desconocida dio los siguientes datos espectroscópicos:

Espectro de masa: $M^+ = 88.1$

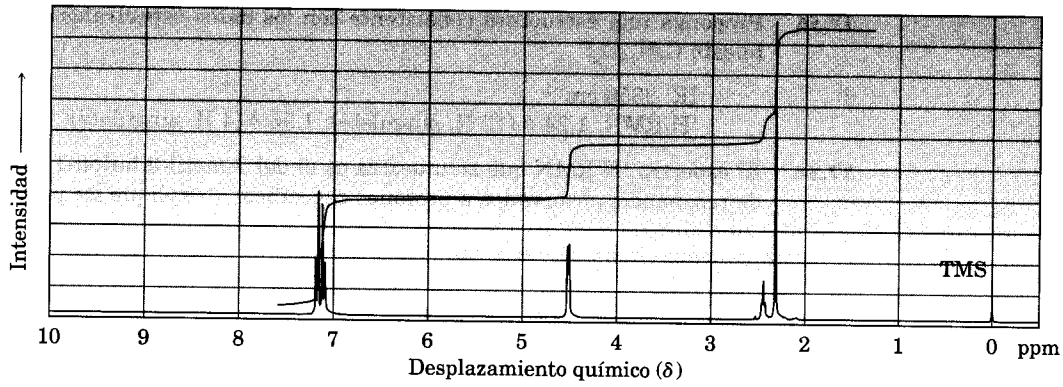
IR: 3600 cm^{-1}

^1H RMN: 1.4 δ (2 H, cuarteto, J = 7Hz); 1.2 δ (6 H, singulete); 1.0 δ (1 H, singulete); 0.9 δ (3 H, triplete, J = 7 Hz)

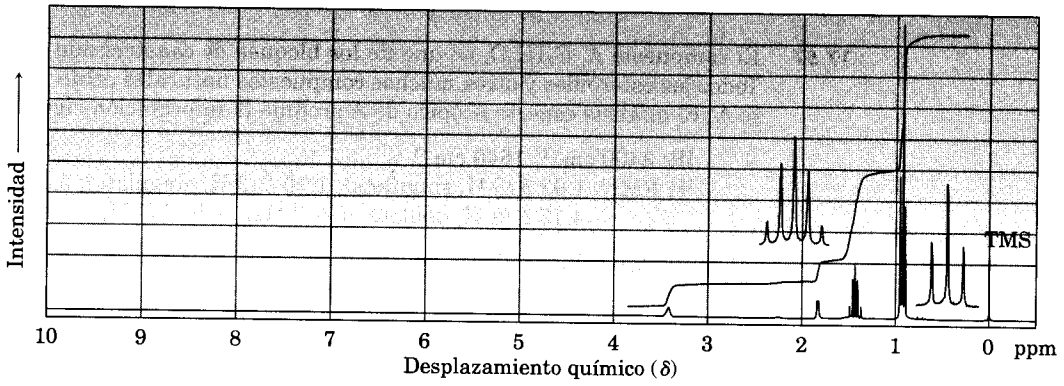
^{13}C RMN: 74, 35, 27, 25 δ

(a) Digamos que el compuesto contiene C e H, y quizá O; dé tres posibles fórmulas moleculares.
(b) ¿Cuántos protones (H) contiene el compuesto?
(c) ¿Qué grupo(s) funcional(es) contiene el compuesto?
(d) ¿Cuántos carbonos contiene el compuesto?
(e) ¿Cuál es la fórmula molecular del compuesto?
(f) ¿Cuál es la estructura del compuesto?
(g) Asigne los picos en el espectro ^1H RMN de la molécula a protones específicos.

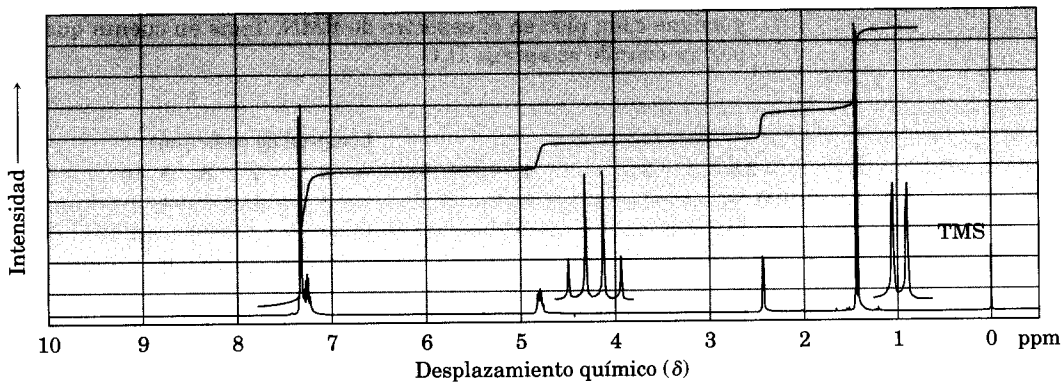
17.59 El espectro ^1H RMN siguiente es de un alcohol, $C_8H_{10}O$. Proponga una estructura.



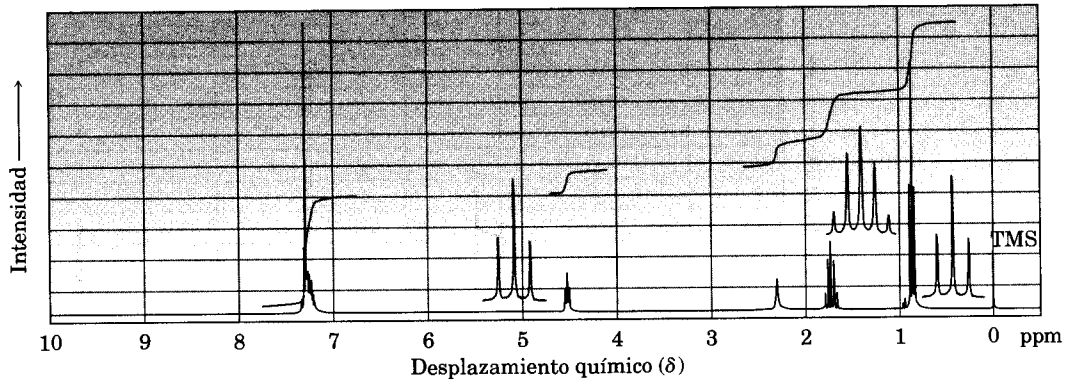
17.60 Proponga estructuras para los alcoholes que tienen el espectro ^1H RMN siguiente:
(a) $C_5H_{12}O$



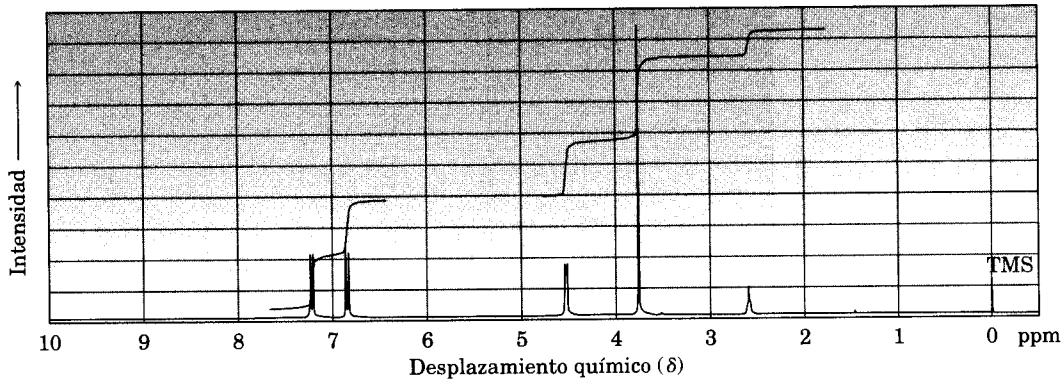
(b) $C_8H_{10}O$



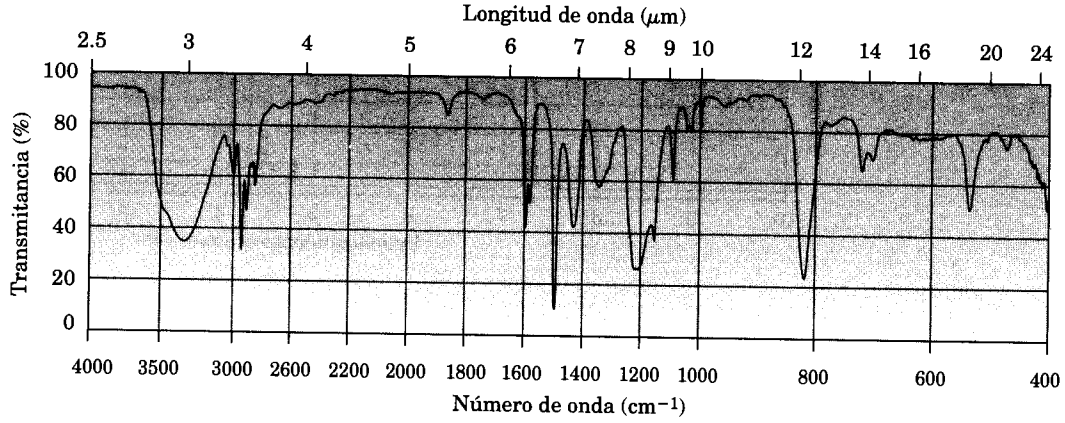
17.61 Proponga estructuras para los alcoholes que tienen el espectro ^1H RMN siguiente:
(a) $C_9H_{12}O$

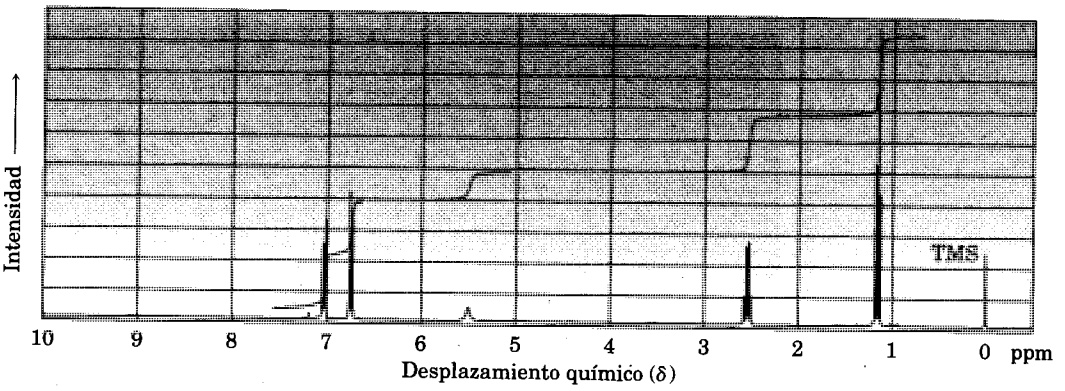


(b) $C_8H_{10}O_2$

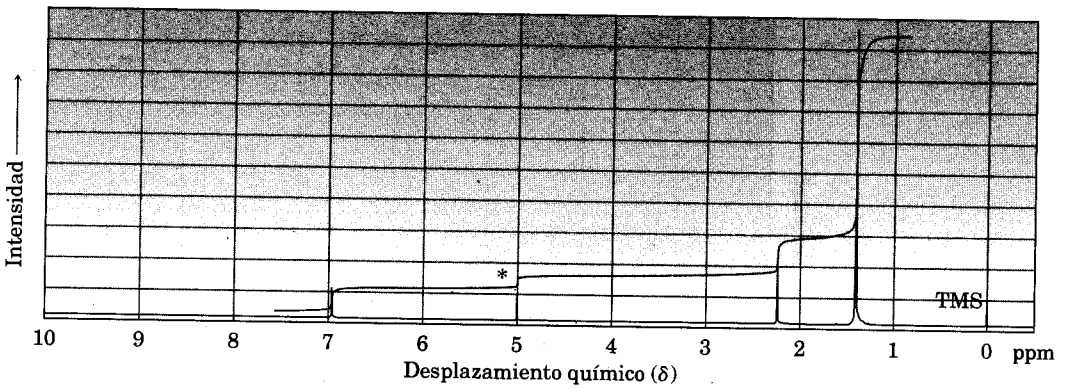


17.62 El compuesto A, $C_8H_{10}O$, produjo los espectros de infrarrojo y de ^1H RMN que se muestran a continuación. Proponga una estructura congruente con los datos espectrales observados y asigne cada pico en el espectro de RMN. Tome en cuenta que la absorción a 5.5 δ desaparece cuando se agrega D_2O.



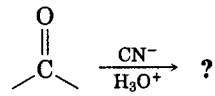


17.63 Proponga una estructura para un compuesto $C_{15}H_{24}O$, cuyo espectro ^1H de RMN se muestra a continuación. El pico marcado con un asterisco desaparece cuando se agrega D_2O a la muestra.

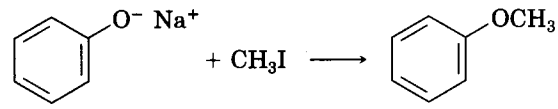


Perspectiva

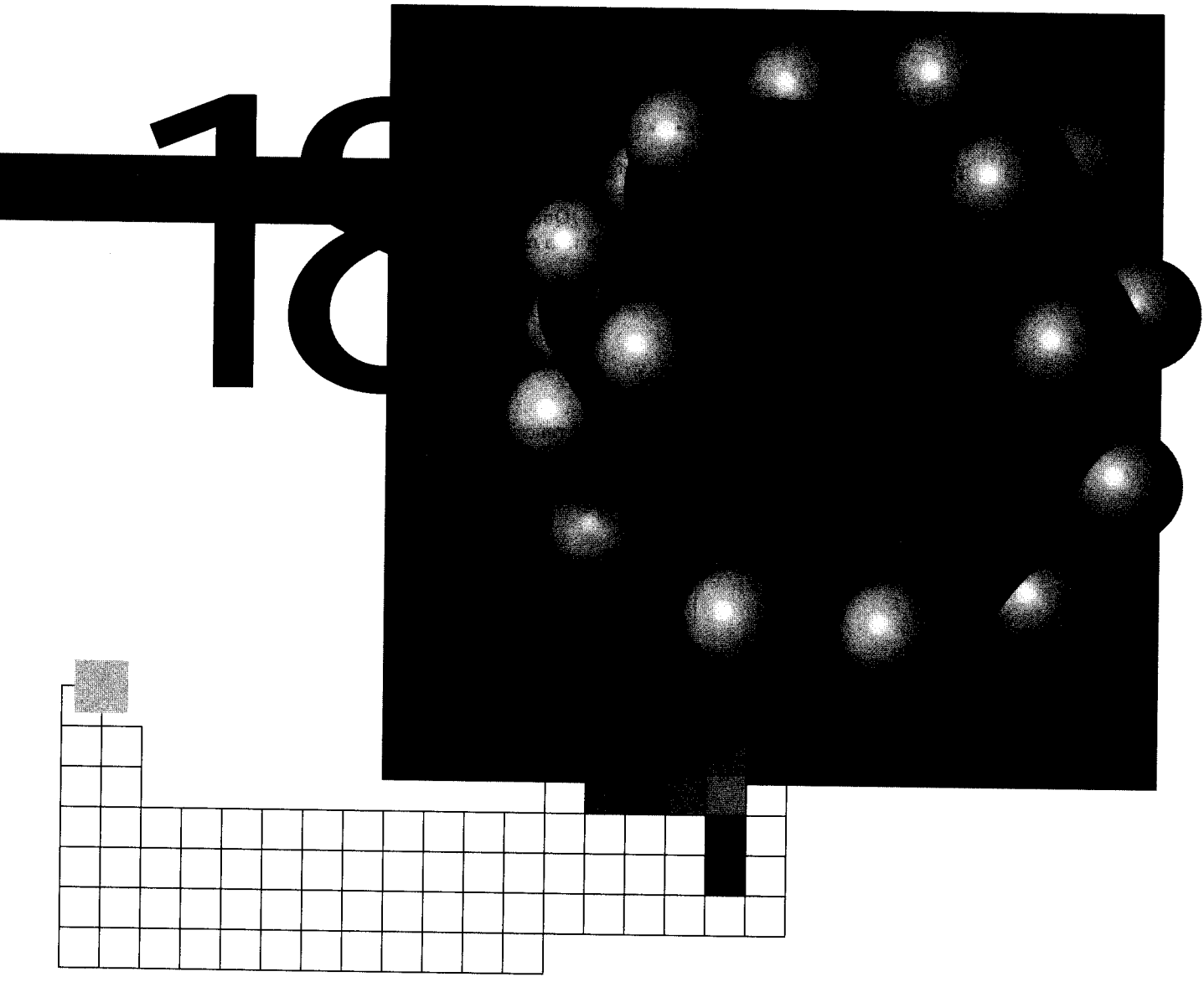
17.64 La reducción de los compuestos carbonílicos por reacción con hidruros ($H:^-$) y adición de Grignard por halogenuros de organomagnesio ($R:^{-+}$ MgBr) son ejemplos de *reacciones de adición nucleofílica a carbonilos*. ¿Qué productos análogos considera que pueden resultar de la reacción de ion cianuro con una cetona? (Véase Sec. 19.7.)



17.65 Los éteres se pueden preparar por reacción de un alcóxido o de un ion fenóxido con un halogenuro de alquilo primario. Por ejemplo, el anisol, es el resultado de la reacción entre el fenóxido de sodio con yodometano. ¿Qué clase de reacción está ocurriendo? Muestre el mecanismo (véase la Sec. 18.3).

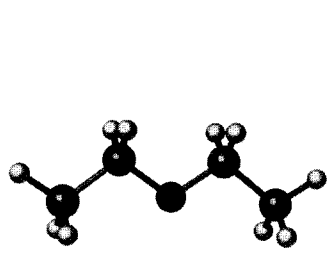


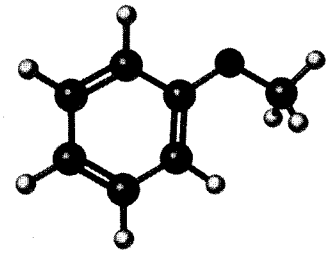
Fenóxido de sodio **Anisol**

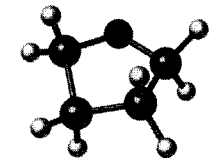


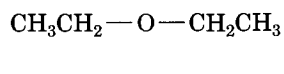
Éteres y epóxidos, tioles y sulfuros

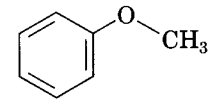
Un **éter** es una sustancia que tiene dos grupos orgánicos enlazados al mismo átomo de oxígeno, R–O–R′. Los grupos orgánicos pueden ser alquilos, arilos o vinílicos, y el átomo de oxígeno puede estar en una cadena abierta o ser parte de un anillo. Posiblemente el éter más conocido sea el éter dietílico, una sustancia familiar que se ha usado en el campo médico como anestésico y se utiliza como disolvente en la industria. Otros éteres útiles incluyen el anisol, un éter aromático de aroma agradable usado en perfumería, y el tetrahidrofurano (THF), un éter cíclico usado con frecuencia como disolvente.













Éter dietílico

Anisol (éter metilfenílico)

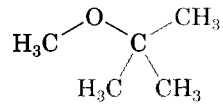
Tetrahidrofurano (éter cíclico)

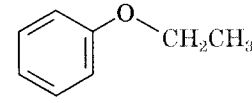
Los éteres son relativamente estables y no reactivos en muchos aspectos, pero algunos reaccionan despacio con el aire y forman *peróxidos*, compuestos que contienen un enlace O–O. Los peróxidos de peso molecular bajo como el éter diisopropílico y el tetrahidrofurano son explosivos y muy peligrosos, incluso en pequeñísimas cantidades. Los éteres son muy útiles como disolventes en laboratorio, pero deben tratarse siempre con cuidado.

Los *tioles* (R–S–H) y los *sulfuros* (R–S–R') son los análogos sulfurados de los alcoholes y los éteres, respectivamente. Ambos grupos funcionales se encuentran en diversas biomoléculas, aunque no tanto como sus compuestos relativos que contienen oxígeno. Daremos un breve vistazo a ambos en este capítulo.

18.1 Nomenclatura de los éteres

Las reglas de la IUPAC permiten dos sistemas para nombrar a los éteres. Los éteres sencillos sin otros grupos funcionales se nombran identificando los dos sustituyentes orgánicos y se añade el vocablo *éter:*

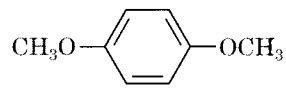


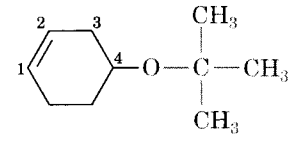


Éter *ter*-butilmetílico

Éter etil fenílico

Si se encuentran otros grupos funcionales, la otra parte se considera como un sustituyente alcoxi. Por ejemplo:



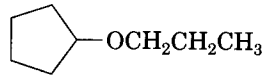


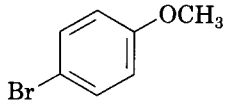
***p*-dimetoxibenceno**

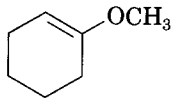
4-*ter*-butoxi-1-ciclohexeno

Problema 18.1 Denomine los éteres siguientes de acuerdo con las reglas de la IUPAC:

(a) $CH_3CHOCHCH_3$ (con CH_3 y CH_3)

(b) 

(c) 

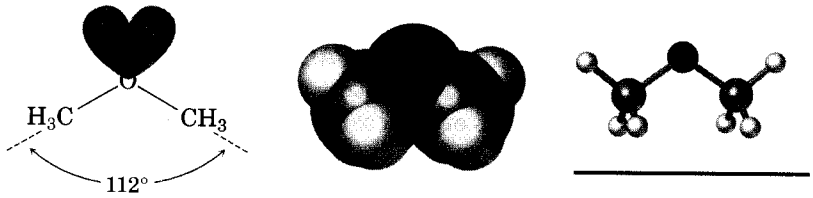
(d) 

(e) $CH_3CHCH_2OCH_2CH_3$ (CH_3)

(f) $H_2C{=}CHCH_2OCH{=}CH_2$

18.2 Estructura, propiedades y fuentes de éteres

Los éteres se pueden considerar como derivados orgánicos del agua en la cual los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por grupos orgánicos, H—O—H o R–O–R. Como tales, los éteres tienen una geometría muy similar a la del agua. Los enlaces R–O–R poseen un ángulo de enlace semitetraédrico (112° en el éter dimetílico) y el átomo de oxígeno tiene hibridación sp^3.



El átomo de oxígeno, electronegativo, da a los éteres un ligero momento dipolar y los puntos de ebullición de los éteres son un tanto más altos que en el caso de los alcanos comparables. En la tabla 18.1 se comparan los puntos de ebullición de algunos éteres comunes con los de hidrocarburos correspondientes, en los cuales un grupo CH_2 ha reemplazado al átomo de oxígeno del éter.

El éter dietílico y otros éteres simétricos sencillos se preparan en forma industrial por la deshidratación de alcoholes catalizada con ácido sulfúrico:

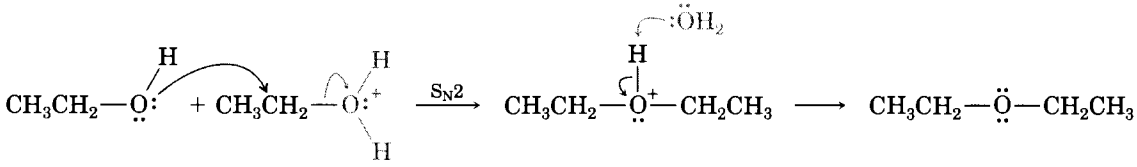
$$2\ CH_3CH_2OH \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3CH_2OCH_2CH_3 + H_2O$$

Etanol **Éter dietílico**

La reacción se efectúa por desplazamiento S_N2 del agua de una molécula protonada de alcohol por el átomo de oxígeno de un segundo etanol.

TABLA 18.1 Comparación de los puntos de ebullición de éteres e hidrocarburos

Éter	[Hidrocarburo]	Punto de ebullición (°C)	
CH_3OCH_3	$CH_3CH_2CH_3$	−25	−45
$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	34.6	36
		65	49
		158	136

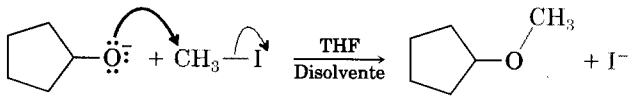


Este método catalizado por ácido está limitado a la producción de éteres simétricos de alcoholes primarios, ya que la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios produce alquenos (Sec. 17.7). Así, el método es de poco valor práctico en laboratorio.

Problemas 18.2 ¿Por qué supone que solamente los éteres simétricos se preparan siguiendo el procedimiento de deshidratación catalizada con ácido sulfúrico? ¿Qué productos esperaría si se dejaran reaccionar juntos etanol y 1-propanol? ¿En qué proporción se formarían los productos si los dos alcoholes tuvieran la misma reactividad?

18.3 Síntesis de éteres de Williamson

Los alcóxidos metálicos reaccionan con los halogenuros y tosilatos primarios por una vía S_N2 para producir éteres, proceso que se conoce como **síntesis de éteres de Williamson**. Descubierta en 1850, la síntesis de Williamson aún es el mejor método para preparar éteres, tanto simétricos como asimétricos.



Ion ciclopentóxido **Éter ciclopentil metílico (74%)**

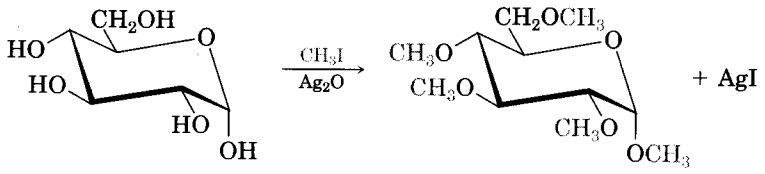
Alexander W. Williamson

Alexander W. Williamson nació en 1824 en Londres, Inglaterra, y recibió su doctorado en la Universidad de Giessen en 1846. Su habilidad para trabajar en el laboratorio estaba disminuida por una lesión en su niñez que le ocasionó la pérdida de un brazo. De 1849 hasta 1887, fue profesor de química en el University College, Londres. Falleció en 1904.

Los iones alcóxido necesarios en la reacción de Williamson se preparan normalmente por medio de la reacción de un alcohol con una base fuerte como el hidruro de sodio, NaH (Sec. 17.3). Se efectúa una reacción ácido-base entre el alcohol y el hidruro de sodio para generar la sal de sodio del alcohol.

$$ROH + NaH \longrightarrow RO^- Na^+ + H_2$$

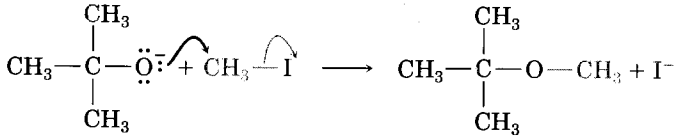
Una variación útil de la síntesis de Williamson incluye el óxido de plata Ag_2O como base, en lugar del NaH. En estas condiciones, el alcohol libre reacciona directamente con el halogenuro de alquilo, de modo que no se necesita preformar el alcóxido metálico intermediario. Por ejemplo, la glucosa reacciona con yodometano en presencia de Ag_2O y genera un *pentaéter* con 85% de rendimiento.



α-D-glucosa **Éter α-D-glucosil pentametílico (85%)**

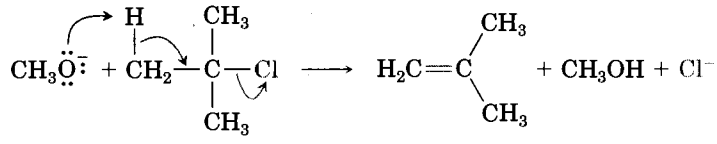
Desde el punto de vista del mecanismo, la síntesis es tan sólo el desplazamiento S_N2 de un ion halogenuro por un ion alcóxido nucleófilo. La síntesis de Williamson está sujeta a todas las restricciones usuales de las reacciones S_N2 que ya explicamos en la sección 11.5. Los halogenuros y los tosilatos primarios funcionan mejor porque la eliminación competitiva de HX, E2, es posible con los sustratos más impedidos. En consecuencia, los éteres asimétricos se deben sintetizar por reacción entre el reactivo alcóxido, más impedido, y el reactivo halogenuro, el menos impedido, y no en la forma inversa. Por ejemplo, el éter *ter*-butil metílico, sustancia utilizada para aumentar el octanaje de la gasolina, se prepara mejor con la reacción del ion *ter*-butóxido con yodometano, que con la reacción de ion metóxido con 2-cloro-2-metil-propano.

Reacción S_N2



Ion *ter*-butóxido **Yodometano** **Éter *ter*-butil metílico**

Reacción E2



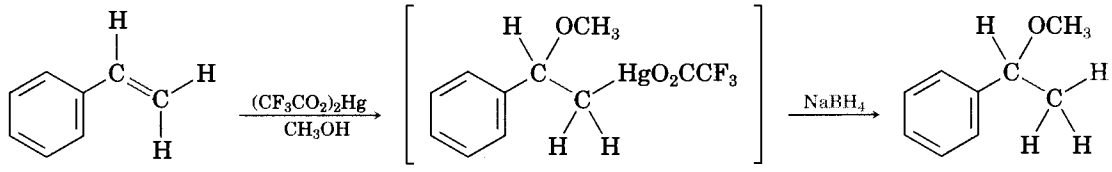
Ion metóxido **2-cloro-2-metilpropano** **2-metilpropeno**

Problema 18.3 ¿Cómo prepararía los compuestos siguientes utilizando la síntesis de Williamson?
(a) Éter metil propílico
(b) Anisol (éter metil fenílico)
(c) Éter bencil isopropílico
(d) Éter etil 2-2,dimetilpropílico

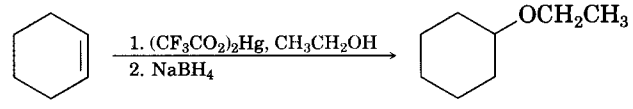
Problema 18.4 Ordene los halogenuros siguientes de acuerdo con su reactividad en la síntesis de Williamson:
(a) Bromoetano, 2-bromopropano, bromobenceno
(b) Cloroetano, bromoetano, 1-yodopropeno

18.4 Alcoximercuración de alquenos

Vimos en la sección 7.4 que los alquenos reaccionan con agua en presencia de acetato mercúrico para dar un producto de hidroximercuración. El tratamiento posterior con $NaBH_4$ rompe el enlace C–Hg y produce alcohol. Una reacción semejante de **alcoximercuración** se efectúa cuando un alqueno se trata con un *alcohol* en presencia de acetato de mercurio. [El trifluoroacetato mercúrico $(CF_3CO_2)_2Hg$, trabaja aún mejor.] La desmercuración por reacción con $NaBH_4$ da un éter. Como se indica en los ejemplos siguientes, el resultado neto es la adición Markovnikov del alcohol al alqueno.



Estireno **1-metoxi-1-feniletano (97%)**



Ciclohexeno **Éter ciclohexil etílico (100%)**

El mecanismo de la reacción de alcoximercuración es similar al descrito en la sección 7.4 para la hidroximercuración. La reacción se inicia por la adición

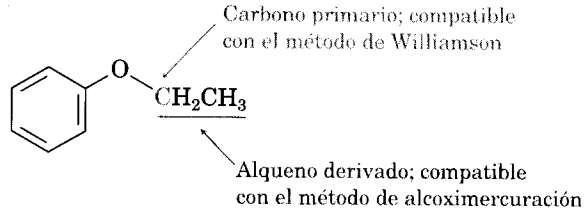
electrofílica de Hg^{2+} al alqueno, seguida por la reacción del catión intermediario con alcohol. La reducción del enlace C – Hg por $NaBH_4$ completa el proceso.

Se pueden usar diversos alcoholes y alquenos en la reacción de alcoximercuración. Los alcoholes primarios, secundarios e incluso los terciarios reaccionan con suavidad; pero los éteres diterciarios no se pueden preparar debido a su impedimento estérico para la reacción.

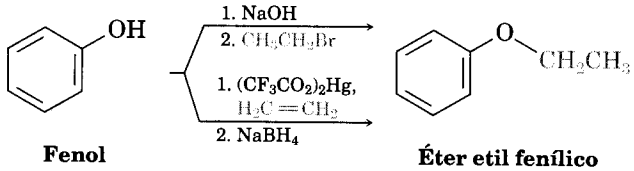
Problema de práctica 18.1 ¿Cómo puede preparar éter etil fenílico? Utilice cualquier método que considere más apropiado: la síntesis de Williamson o la reacción de alcoximercuración.

Estrategia Dibuje el éter objetivo, identifique los dos grupos unidos al oxígeno y recuerde las limitaciones de los dos métodos para la preparación de éteres. La síntesis de Williamson utiliza una reacción S_N2 y requiere que uno de los dos grupos fijos al oxígeno sea secundario o (preferiblemente) primario. La reacción de alcoximercuración requiere que uno de los dos grupos provenga de un alqueno precursor. El éter etil fenílico se puede preparar por cualquier método.

Éter feniletílico



Solución



Fenol **Éter etil fenílico**

Problema 18.5 Revise el mecanismo de oximercuración mostrado en la figura 7.5 y escriba el mecanismo de la alcoximercuración del 1-metilciclopenteno con etanol. Utilice flechas curvas para mostrar el flujo de electrones en cada etapa.

Problema 18.6 ¿Cómo puede preparar los éteres siguientes? Utilice cualquier método que considere conveniente: la síntesis de Williamson o la reacción de alcoximercuración.

(a) Éter butil ciclohexílico
(b) Éter bencil etílico ($C_6H_5CH_2OCH_2CH_3$)
(c) Éter *ter*-butil *sec*-butílico
(d) Tetrahidrofurano

18.5 Reacciones de los éteres: ruptura ácida

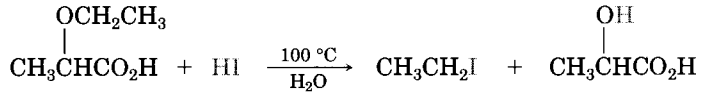
Los éteres no reaccionan con muchos de los reactivos utilizados en química orgánica, lo que explica su amplio uso como disolventes en las reacciones. Los haló-

Alexander M. Butlerov

Alexander M. Butlerov nació en 1828 en Tschistopol, Rusia, y recibió su doctorado en 1854 de la Universidad de Moscú. Su madre murió poco después del nacimiento y fue educado por su abuelo materno. De 1854 a 1867, fue profesor de química en la Universidad de Kazan, y de 1867 a 1880 estuvo en la Universidad de St. Petersburg. Sus muchos y variados intereses van de la apicultura a creer en el espiritualismo. Murió en 1886.

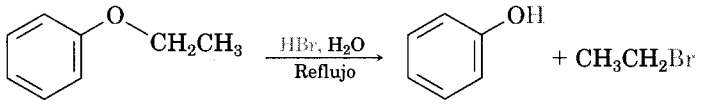
genos, los ácidos diluidos, las bases y los nucleófilos no afectan la mayor parte de los éteres. De hecho, los éteres sólo experimentan una reacción de uso general —los ácidos fuertes los rompen.

En 1861, Alexander Butlerov observó el primer ejemplo de una ruptura inducida por ácido de los éteres. Encontró que el ácido 2-etoxipropanoico reacciona con HI acuoso a 100 °C para dar yodoetano y ácido láctico:



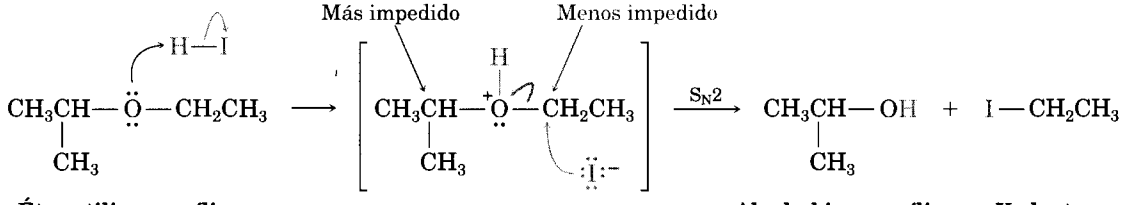
Ácido 2-etoxipropanoico **Yodoetano** **Ácido láctico**

Además del HI, el HBr también trabaja muy bien, pero el HCl no rompe los éteres.



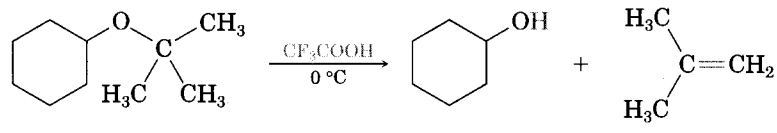
Éter etil fenílico **Fenol** **Bromoetano**

Las rupturas ácidas de los éteres son típicas de las reacciones de sustitución nucleofílica, del tipo de las explicadas en el capítulo 11. Los éteres de alquilo primarios y secundarios reaccionan por un mecanismo S_N2, donde I^- o Br^- ataca al éter protonado en el sitio con menor impedimento. Esto suele derivar en la ruptura selectiva en un alcohol sencillo y un halogenuro de alquilo sencillo. Por ejemplo, el éter etil isopropílico sólo produce alcohol isopropílico y yodoetano al romperlo con HI, porque el ataque nucleofílico por el ion yoduro ocurre en el sitio primario con menos impedimento, en vez del sitio secundario más impedido.



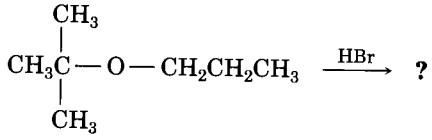
Éter etilisopropílico **Alcohol isopropílico** **Yodoetano**

Los éteres terciarios, bencílicos y alílicos se rompen por un mecanismo S_N1 o E1 porque estos sustratos pueden producir carbocationes estables como intermediarios. Con frecuencia estas reacciones son rápidas y se efectúan a temperaturas moderadas; por ejemplo, los éteres *ter*-butílicos reaccionan por un mecanismo E1 al tratarlos con ácido trifluoroacético a 0 °C.



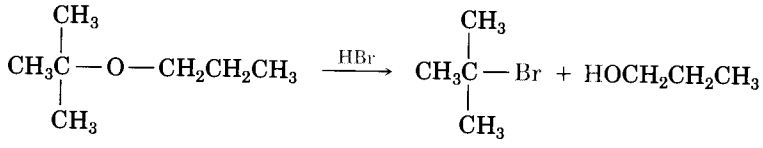
Éter *ter*-butil ciclohexílico **Ciclohexanol (90%)** **2-metilpropeno**

Problema de práctica 18.2 Pronostique los productos de la reacción siguiente:



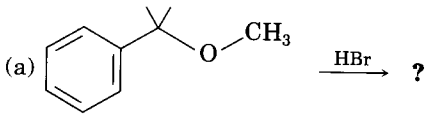
Estrategia Identifique el patrón de sustitución de los dos grupos unidos al oxígeno —en este caso un grupo alquilo terciario y un grupo alquilo primario—. Recuerde los lineamientos para las rupturas de los éteres. Un éter con sólo grupos alquilo primarios y secundarios suele presentar ruptura por ataque S_N2 de un nucleófilo en el grupo alquilo menos impedido; pero un éter con un grupo alquilo terciario experimenta la ruptura por un mecanismo S_N1. En ese caso, ocurrirá una ruptura S_N1 del enlace C–O terciario, lo que da 1-propanol y bromuro de alquilo terciario.

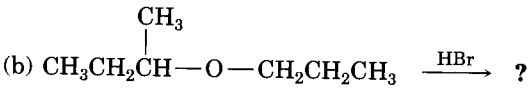
Solución



Éter *ter*-butil propílico **2-bromo-2-metilpropano** **1-propanol**

Problema 18.7 Pronostique los productos de cada una de las reacciones siguientes:





Problema 18.8 Escriba el mecanismo de la ruptura catalizada por ácido del éter *ter*-butil ciclohexílico para dar ciclohexanol y 2-metilpropeno.

Problema 18.9 Explique la observación de que el HI y el HBr son más efectivos que el HCl para romper éteres. (Véase Sec. 11.5.)

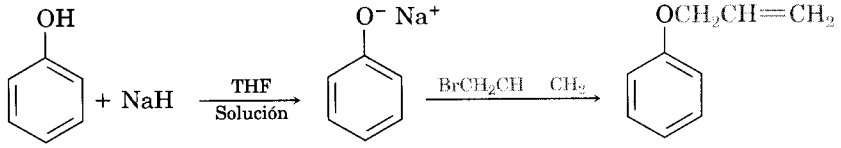
18.6 Reacciones de los éteres: rearreglo de Claisen

A diferencia de la reacción de ruptura de éter catalizada por ácido que se explicó en la sección anterior —la cual es general para todos los éteres—, el **rearreglo de Claisen** es específico para los éteres alil arílicos, Ar–O–CH_2–CH=CH_2. El

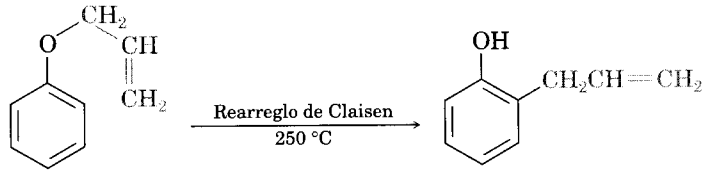
Ludwig Claisen

Ludwig Claisen nació en 1851 en Colonia, Alemania, y recibió su doctorado en la Universidad de Bonn, donde estudió con August Kekulé. Nunca se casó, sino que dedicó su vida con devoción a la química orgánica. Ocupó diferentes posiciones, entre ellas, fue profesor en la Universidad de Bonn, en Owens College (Manchester), y en las universidades de Munich, Aachen, Kiel y Berlín. Murió en 1930.

tratamiento de un ion fenóxido con 3-bromopropeno (bromuro de alilo) da una síntesis de éteres de Williamson y la producción de un éter alil arílico. El calentamiento del éter alil arílico a 200-250°C lleva a cabo el rearreglo de Claisen, lo que origina un *o*-alilfenol. El resultado neto es la alquilación del fenol en posición orto.



Fenol **Fenóxido de sodio** **Éter alil fenílico**

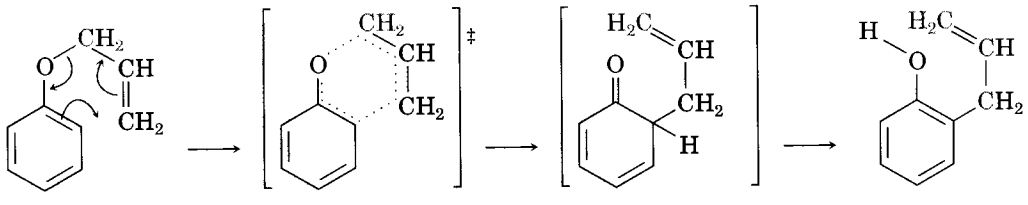


Éter alil fenílico ***o*-alilfenol**

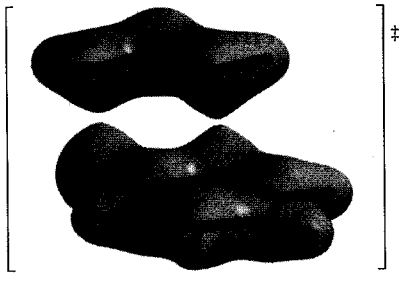
Al igual que la reacción de Diels-Alder (Sec. 14.8), la reacción de rearreglo de Claisen se efectúa a través de un mecanismo pericíclico en que se presenta una reorganización concertada de electrones enlazantes por un estado cíclico de transición de seis miembros. El intermediario, la 6-alil-2,4-ciclohexadienona, se isomeriza en *o*-alilfenol (Fig. 18.1).

FIGURA 18.1 ▼

Mecanismo del rearreglo de Claisen. La densidad de enlace en la superficie para el estado de transición muestra que la ruptura del enlace C–O y la formación del enlace C–C ocurren simultáneamente.

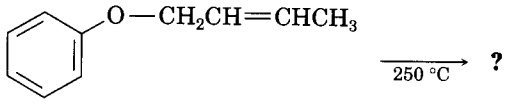


Éter alil fenílico **Estado de transición** **Intermediario (6-alil-2,4,ciclohexadienona)** ***o*-alilfenol**



La evidencia de este mecanismo proviene de la observación de que la reacomodación se efectúa con una inversión del grupo alilo; esto es, el éter alil fenílico que contiene una marca de ^{14}C sobre el átomo de carbono alílico del *éter* produce *o*-alilfenol, en el cual la marca está en el carbono *terminal*. Puede ser muy difícil explicar este resultado por otro mecanismo que no sea pericíclico. En la sección 30.9 lo veremos con más detalle.

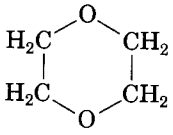
Problema 18.10 ¿Qué producto espera del rearreglo de Claisen del éter 2-butenil fenílico?



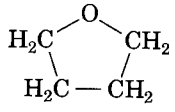
Éter 2-butenil fenílico

18.7 Éteres cíclicos: epóxidos

En su mayor parte, los éteres cíclicos se comportan como éteres acíclicos. Las propiedades químicas del grupo funcional éter son las mismas, aunque sea de cadena abierta o esté en un anillo. Los éteres cíclicos comunes, como el tetrahidrofurano y el dioxano, se usan con frecuencia por ser inertes, aun cuando se pueden romper con ácidos fuertes.



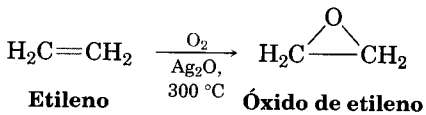
1,4-dioxano



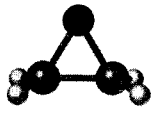
Tetrahidrofurano

Los únicos éteres cíclicos que se comportan en forma diferente de los éteres de cadena abierta son los compuestos anulares de tres miembros, llamados **epóxidos**, u **oxiranos**. La tensión del anillo de tres miembros da a los epóxidos su reactividad química.

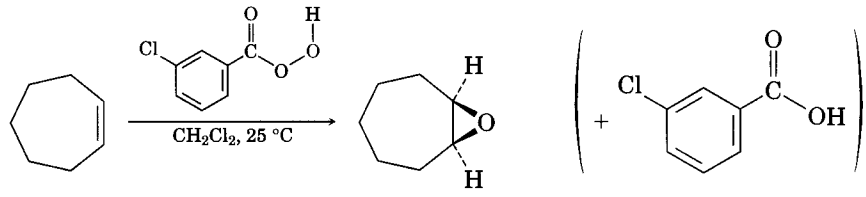
El óxido de etileno, el epóxido más sencillo, es un intermediario en la fabricación del etilenglicol, usado como anticongelante en automóviles, y de polímeros de poliéster. En Estados Unidos se producen anualmente más de 4 millones de toneladas de óxido de etileno por oxidación con aire del etileno sobre catalizador de óxido de plata a 300 °C. Sin embargo, este proceso no es útil para otros epóxidos y es de poco valor en el laboratorio. Note que el nombre de *óxido de etileno* no es sistemático, porque la terminación *–eno* significa la presencia de un doble enlace en la molécula. Sin embargo, se usa con frecuencia porque el óxido de etileno se deriva *del* etileno por la suma de un átomo de oxígeno. Otros epóxidos sencillos se nombran similarmente. El nombre sistemático para el óxido de etileno es 1,2-epoxietano.



Etileno **Óxido de etileno**

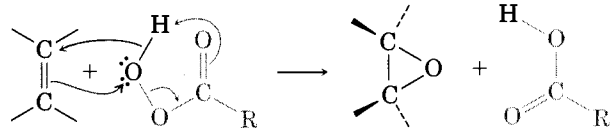


En laboratorio, los epóxidos se preparan tratando un alqueno con un **peroxiácido, RCO_3H**. Se pueden usar muchos peroxiácidos para lograr la epoxidación, pero el ácido *m*-cloroperoxibenzoico es la elección más común.



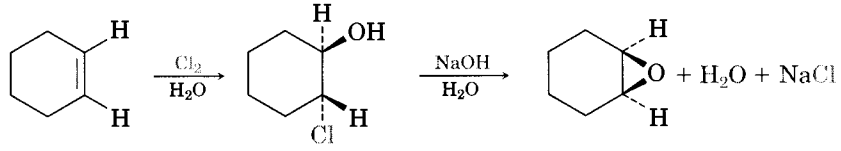
Cicloheptено **1,2-epoxicloheptano (78%)**

Los peroxiácidos transfieren oxígeno al alqueno con una estereoquímica sin por medio de un mecanismo en una etapa sin intermediarios. Los estudios han demostrado que el átomo de oxígeno más lejano al grupo carbonilo es el transferido.



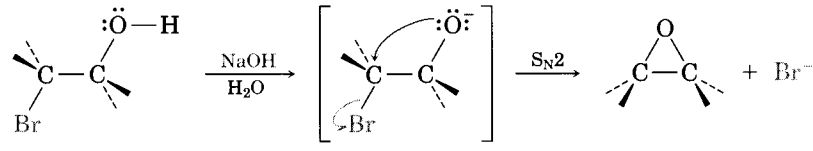
Alqueno **Peroxiácido** **Epóxido** **Ácido**

Otro método para la síntesis de epóxidos es el uso de halohidrinas, preparadas por la adición electrofílica de HO–X a alquenos (Sec. 7.3). Cuando las halohidrinas se tratan con bases, se elimina HX y se produce un epóxido.



Ciclohexeno ***Trans*-2-cloro-ciclohexanol** **1,2-epoxiciclohexano (73%)**

Esta formación de epóxido resultante de tratar una halohidrina con una base es una síntesis de éteres de Williamson *intramolecular*. El ion alcóxido nucleofílico y el halogenuro de alquilo electrofílico están en la misma molécula.



Bromhidrina **Epóxido**

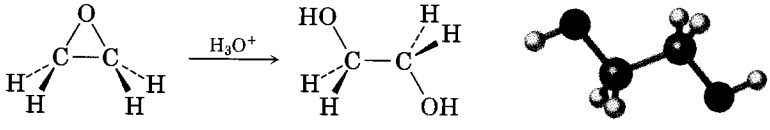
Problema 18.11 ¿Qué producto espera de la reacción del *cis*-2-buteno con ácido *m*-cloroperoxibenzoico? Muestre la estereoquímica.

Problema 18.2 La reacción del *trans*-2-buteno con ácido *m*-cloroperoxibenzoico produce un epóxido diferente del obtenido por reacción del isómero cis (problema 18.11). Explique los motivos.

18.8 Reacciones de apertura de anillos de epóxidos

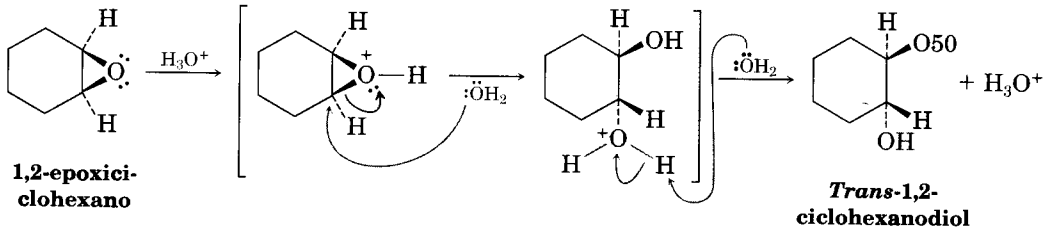
Apertura de epóxidos catalizada por ácidos

Los anillos epóxido se rompen por tratamiento con ácidos igual que otros éteres. La diferencia principal es que los epóxidos reaccionan en condiciones mucho más suaves debido a la tensión del anillo. Un ácido acuoso diluido a temperatura ambiente basta para causar la hidrólisis de los epóxidos a 1,2-dioles, llamados también *glicoles vecinales*. (La palabra *vecinal* significa "adyacente", y un *glicol* es un diol.) En estados Unidos se producen cada año más de 3 millones de toneladas de etilenglicol, la mayor parte para utilizarse como anticongelante en automóviles; por hidratación catalizada por ácido del óxido de etileno. Note que el nombre *etilenglicol* se refiere al glicol derivado del etileno tal como el óxido de etileno se refiere al epóxido derivado del etileno.



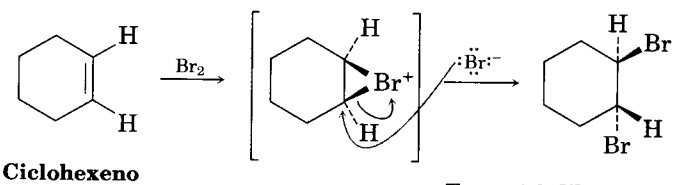
Óxido de etileno **Etilenglicol (1,2-etanodiol)**

La ruptura de un epóxido, catalizada por ácido, se efectúa por la parte posterior de donde ataca un nucleófilo en el epóxido protonado de modo análogo a la etapa final de la bromación de alquenos, en la cual un ion bromonio cíclico se abre por ataque nucleofílico (Sec. 7.2). Cuando un epoxicicloalcano se abre por ácido acuoso, resulta un *trans*-1,2-diol, tal como resulta un *trans*-1,2-dibromuro de la bromación de un cicloalqueno.



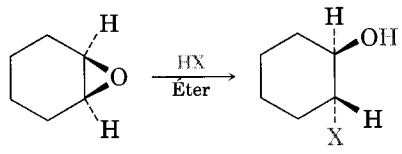
1,2-epoxiciclohexano ***Trans*-1,2-ciclohexanodiol (86%)**

Recuerde lo siguiente:



Ciclohexeno ***Trans*-1,2-dibromociclohexano**

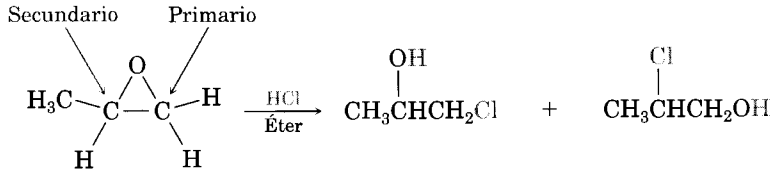
Los epóxidos también se pueden abrir por reacción con ácidos diferentes del H_3O^+. Por ejemplo, si se usa HX anhidro, un epóxido se convierte en una halohidrina trans:



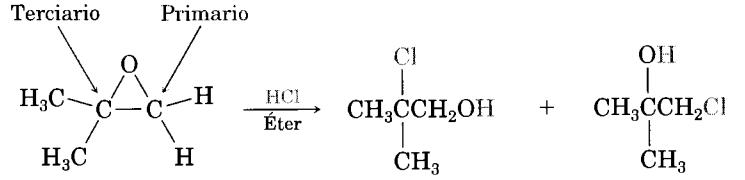
Un trans-2-halociclohexanol

donde X = F, Br, Cl o I

La regioquímica de la apertura del anillo catalizada por ácido depende de la estructura del epóxido y de la mezcla de productos formados. Cuando ambos carbonos del epóxido son primarios o secundarios, el ataque del nucleófilo ocurre primero en el sitio menos sustituido. Sin embargo, cuando uno de los átomos de carbono del epóxido es terciario, el ataque nucleofílico ocurre primero en el sitio más sustituido. Así, el 1,2-epoxipropano reacciona con HCl para dar como producto principal el 1-cloro-2-propanol, pero el 2-metil-1,2-epoxipropano da 2-cloro-2-metil-1-propanol como el producto principal.



1,2-Epoxipropano | **1-Cloro-2-propanol (90%)** | **2-Cloro-1-propanol (10%)**

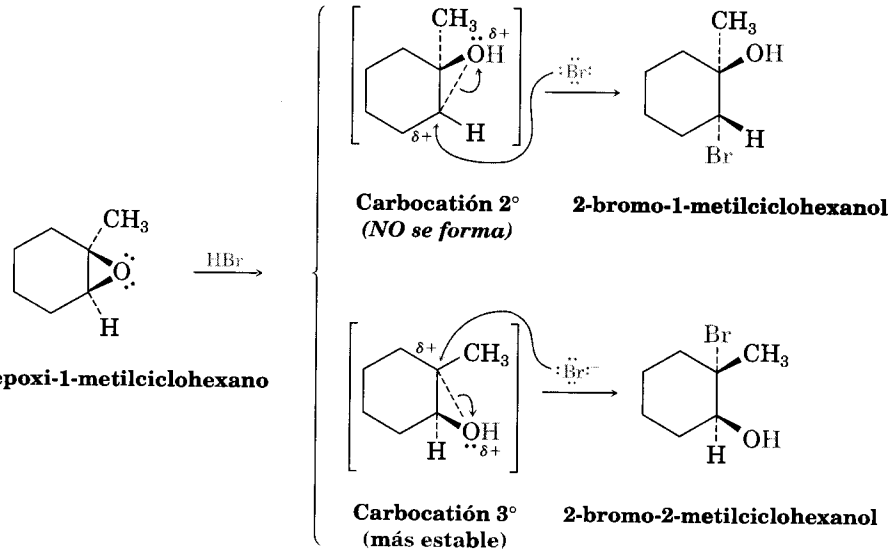


2-Metil-1,2-epoxipropano | **2-Cloro-2-metil-1-propanol (60%)** | **1-Cloro-2-metil-2-propanol (40%)**

Los mecanismos de estas aperturas de epóxido catalizadas por ácido son interesantes porque aparecen a *la mitad del camino* entre las vías típicas S_N1 y S_N2 y tienen características de ambas. Tome la reacción del 1,2-epoxi-1-metilciclohexano con HBr que se muestra en la figura 18.2. Esta reacción produce un isómero sencillo de 2-bromo-2-metilciclohexanol en que los grupos –Br y –OH son trans. El hecho de que el producto tenga al bromo entrante y al oxígeno saliente en lados opuestos del anillo es un resultado parecido a S_N2 (desplazamiento por el lado posterior del grupo saliente). Pero el hecho de que el Br^- ataque al lado terciario del epóxido con mayor impedimento en vez del lado secundario, el menos impedido, es un resultado semejante a S_N1 (más estable, participa un carbocatión terciario).

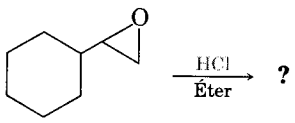
FIGURA 18.2 ▼

Apertura inducida por ácido del anillo del 1,2-epoxi-1-metilciclohexano con HBr. En el estado de transición hay un comportamiento bastante similar al de un carbocatión S_N1, lo cual lleva al ataque posterior del nucleófilo en el centro terciario y a la formación del isómero del 2-bromo-2 metilciclohexanol que tiene los grupos $^-$Br y $^-$OH en trans.



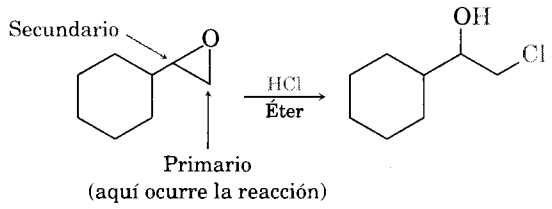
Evidentemente, el estado de transición para la apertura del epóxido catalizada con un ácido tiene una geometría semejante a S_N2, así como un carácter carbocatiónico muy similar a S_N1. Dado que el átomo de carbono más sustituido comparte la carga positiva en el epóxido protonado, el ataque de Br^- por la parte posterior ocurre en el sitio más sustituido.

Problema de práctica 18.3 Pronostique el producto principal de la reacción siguiente:

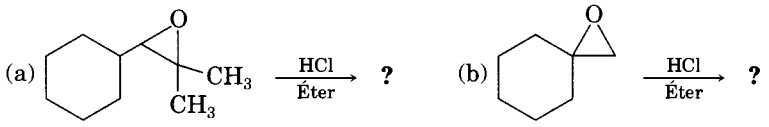


Estrategia Identifique el patrón de sustitución de los dos átomos de carbono del epóxido —en este caso uno de los carbonos es secundario y uno es primario—. Recuerde los lineamientos para la ruptura de epóxidos. Un epóxido que sólo tiene carbonos primarios y secundarios suele romperse por el ataque S_N2 de un nucleófilo sobre el carbono con menor impedimento, pero un epóxido con un átomo de carbono terciario, por lo general se rompe por un mecanismo S_N1. En este caso, puede ocurrir una ruptura S_N2 del enlace primario C–O del epóxido.

Solución



Problema 18.13 Ponostique el producto principal de las reacciones siguientes:

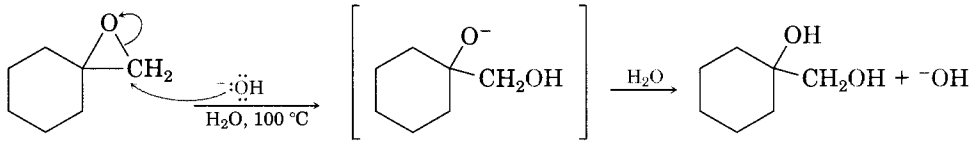


Problema 18.14 Escriba el mecanismo de la hidrólisis del *cis*-5,6-epoxidecano por reacción con ácido acuoso. ¿Cuál es la estereoquímica del producto, suponiendo ataque posterior normal S_N2?

Problema 18.15 ¿Cuál es la estereoquímica del producto de la hidrólisis catalizada por ácido del *trans*-5,6-epoxidecano? ¿Cómo difiere el producto del que se forma en el caso del problema 18.14?

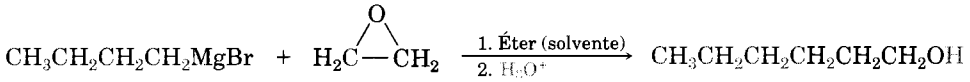
Apertura de epóxido catalizada por bases

A diferencia de otros éteres, las bases y ácidos pueden romper los anillos epóxido. Aunque el oxígeno de un éter es normalmente un grupo saliente pobre en una reacción S_N2 (Sec. 11.5), la reactividad del anillo de tres miembros basta para permitir que los epóxidos reaccionen con ion hidróxido a temperaturas elevadas.



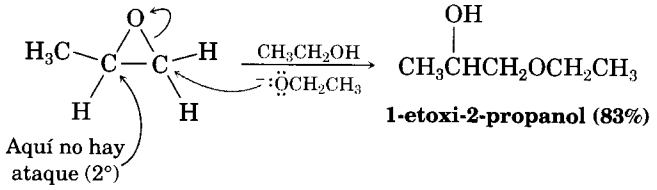
Óxido de metilenciclohexano — **1-hidroximetilciclohexanol (70%)**

Se da una apertura de anillo nucleofílica similar a la que ocurre cuando los epóxidos se tratan con reactivos de Grignard. Con frecuencia se utiliza óxido de etileno, ya que permite la conversión de un reactivo de Grignard en un alcohol primario con dos carbonos más que el halogenuro de alquilo del que se partió. Por ejemplo, el 1-bromobutano se convierte en 1-hexanol por reacción de su reactivo de Grignard con óxido de etileno.



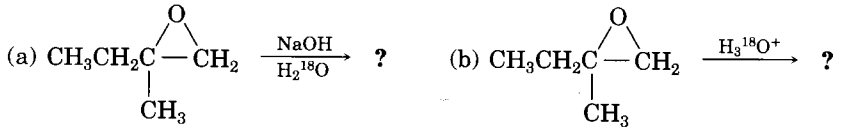
Bromuro de butilmagnesio — **Óxido de etileno** — **1-hexanol (62%)**

La apertura de epóxidos catalizada por bases es una reacción S_N2 típica en que el ataque del nucleófilo tiene lugar en el carbono epóxido menos impedido. Por ejemplo, el 1,2-epoxipropano nada más reacciona con el ion etóxido en el carbono primario menos sustituido para dar 1-etoxi-2-propanol.



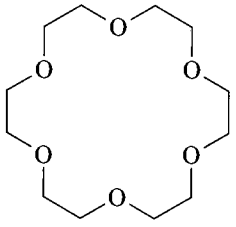
1-etoxi-2-propanol (83%)

Problema 18.16 Pronostique el producto principal de las reacciones siguientes:

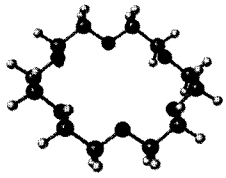


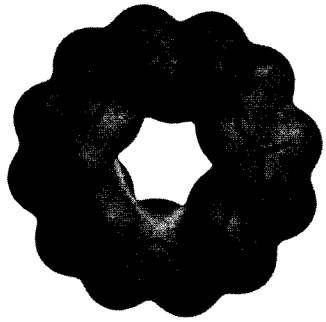
18.9 Éteres de corona

Descubiertos a principios de la década de 1960 por Charles Pedersen de la Compañía Du Pont, los **éteres de corona** son una adición relativamente reciente a la familia de los éteres. Los éteres de corona se nombran de acuerdo con el formato general *x*-corona-*y*, donde *x* es el número total de átomos en el anillo, y *y*, la cantidad de átomos de oxígeno. Así, el éter 18-corona-6 es un anillo de 18 miembros que contiene 6 átomos de oxígeno de éter. Note el tamaño y el carácter negativo (en negro) de la cavidad del éter de corona en el mapa de potencial electrostático siguiente.



Éter 18-corona-6





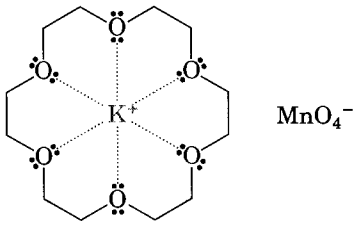


Charles John Pedersen

Charles John Pedersen nació en 1904 en Pusan, Corea, de madre coreana y padre noruego. Como ciudadano estadounidense se mudó a Estados Unidos a principios de la década de 1920 y recibió su maestría en ciencias en el Massachusetts Institute of Technology en 1927. Pasó su carrera científica en la Compañía Du Pont (1927-1969) y recibió el Premio Nobel en química. Está entre un grupo muy reducido de científicos ganadores del Premio Nobel que nunca se doctoraron. Murió en 1989.

La importancia de los éteres de corona deriva de su extraordinaria capacidad para solvatar los cationes metálicos secuestrando el metal en el centro de la cavidad del poliéter. Por ejemplo, los grupos 18-corona-6 se acomplejan fuertemente con el ion potasio.

Los complejos de éteres de corona y sales iónicas son solubles en disolventes orgánicos no polares. Esto permite realizar muchas reacciones en condiciones apróticas que, de otra manera, deberían efectuarse en solución acuosa. Por ejemplo, el compuesto inorgánico $KMnO_4$ se puede disolver en benceno en presencia de 18-corona-6. La solución resultante de "benceno púrpura" es un reactivo valioso para la oxidación de alquenos.



$KMnO_4$ solvatado por 18-corona-6 (este solvato es soluble en benceno)

Muchas otras sales inorgánicas, entre ellas KF, KCN y NaN_3, se pueden disolver en disolventes orgánicos con la ayuda de los éteres de corona. El efecto de utilizar un éter de corona para disolver una sal en un hidrocarburo o en un éter es similar al efecto de disolver la sal en un disolvente polar aprótico; por ejemplo, DMSO, DMF o HMPA (Sec. 11.5). En ambos casos, el catión metálico está fuertemente solvatado y deja desnudo al anión. Así, la presencia de un éter de corona refuerza en forma considerable la reacción S_N2 de un anión.

Problema 18.17 Haga modelos de los complejos de éteres 15-corona-5 y 12-corona-4 de Na^+ y Li^+, respectivamente y compare los tamaños de las cavidades.

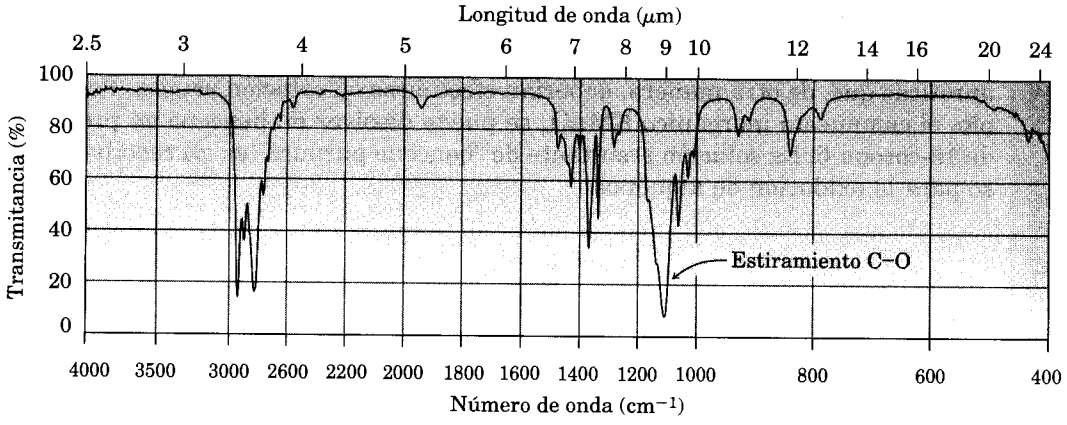
18.10 Espectroscopia de éteres

Espectroscopia en el infrarrojo

Los éteres son difíciles de distinguir por espectroscopia IR. Aunque muestran una absorción debida al estiramiento del doble enlace C–O en el intervalo 1050-1150 cm^{-1}, pueden ocurrir muchas otras clases de absorciones en el mismo intervalo. En la figura 18.3 se muestra el espectro IR del éter dietílico y se identifica el estiramiento C–O.

FIGURA 18.3 ▼

Espectro infrarrojo del éter dietílico, $CH_3CH_2COCH_2CH_3$

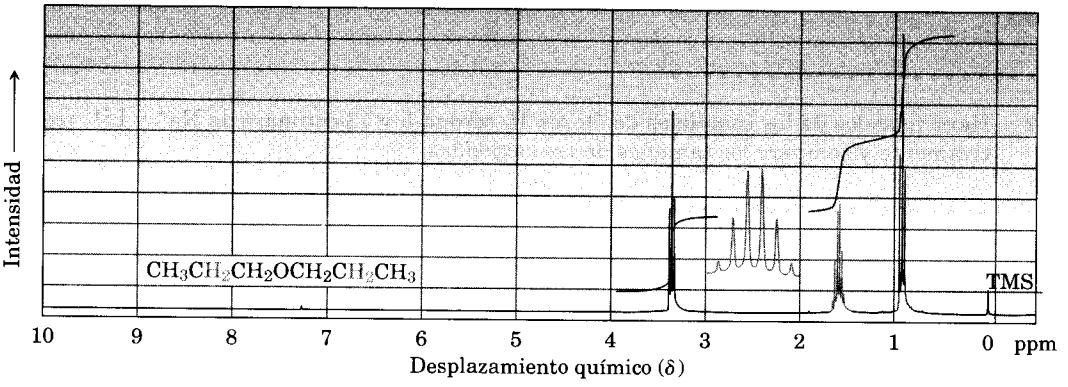


Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los hidrógenos del carbono unido a un oxígeno de un éter se desplazan campo abajo de la resonancia del alcano normal y muestran absorciones ^1H RMN en la región 3.4–4.5 δ. Este desplazamiento campo abajo se ve con claridad en el espectro del éter dipropílico de la figura 18.4.

FIGURA 18.4 ▼

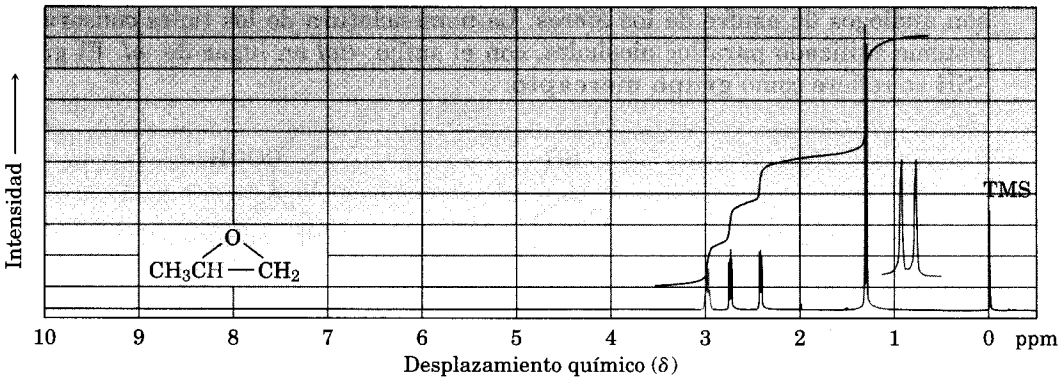
Espectro de ^1H RMN del éter dipropílico. Los protones en el carbono próximo al oxígeno están desolazados campo abajo a 3.4 δ.



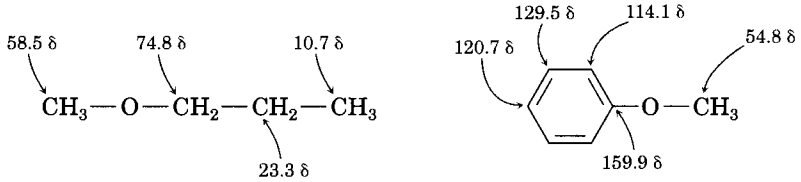
Los epóxidos absorben a un campo ligeramente superior que otros éteres y muestran resonancias características a 2.5–3.5 δ en su espectro de ^1H RMN, como se indica para el 1,2-epoxipropano en la figura 18.5.

FIGURA 18.5 ▼

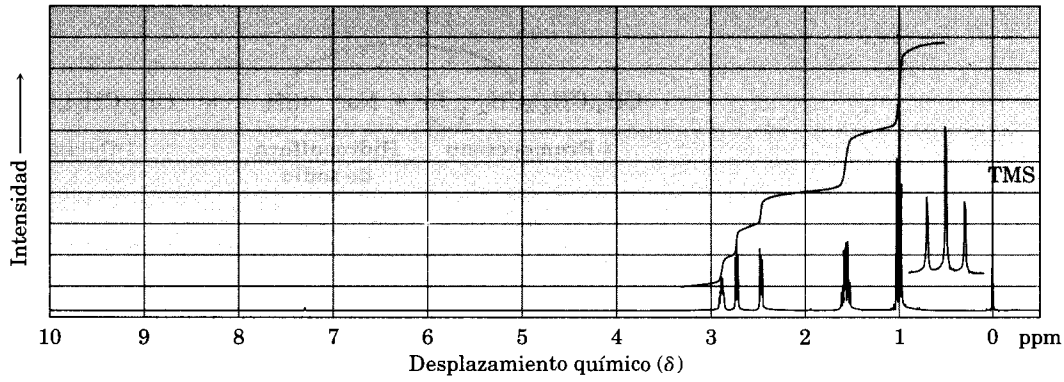
Espectro ^{1}H RMN del 1,2-epoxipropano.



Los átomos de carbono también presentan un desplazamiento campo abajo en el espectro ^{13}C RMN, en donde usualmente absorben en el intervalo 50–80 δ. Por ejemplo, los átomos de carbono vecinos al oxígeno en el éter metil propílico absorben a 58.5 y 74.8 δ. De manera similar, el carbono metílico en el anisol absorbe a 54.8 δ.

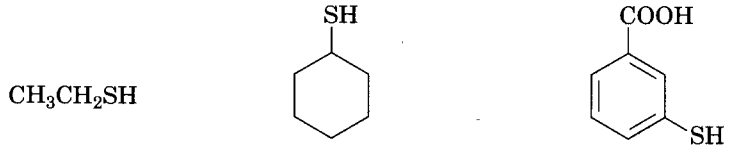


Problema 18.18 El espectro ^{1}H RMN que se muestra es el de un éter con la fórmula C_4H_8O. Proponga una estructura.



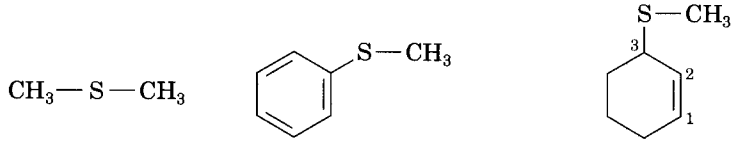
18.11 Tioles y sulfuros

Los **tioles, R-SH,** son análogos de azufre de los alcoholes, y los **sulfuros, RSR',** son análogos de azufre de los éteres. La nomenclatura de los tioles conserva el sistema utilizado para los alcoholes, con el sufijo *-tiol* en lugar de *-ol*. El grupo –SH se refiere como **grupo mercapto**.



Etanotiol **Ciclohexanitiol** **Ácido *m*-mercaptobenzoico**

Los sulfuros se nombran siguiendo las reglas usadas para los éteres, con *sulfuro* en lugar de *éter* para los compuestos simples, y *alquiltio* en vez de *alcoxi* para sustancias más complejas.

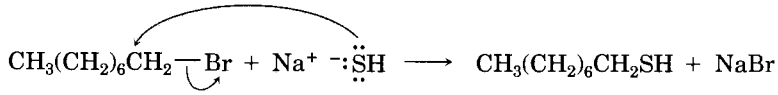


Sulfuro dimetílico **Sulfuro metil fenílico** **3-(Metiltio)ciclohexeno**

Tioles

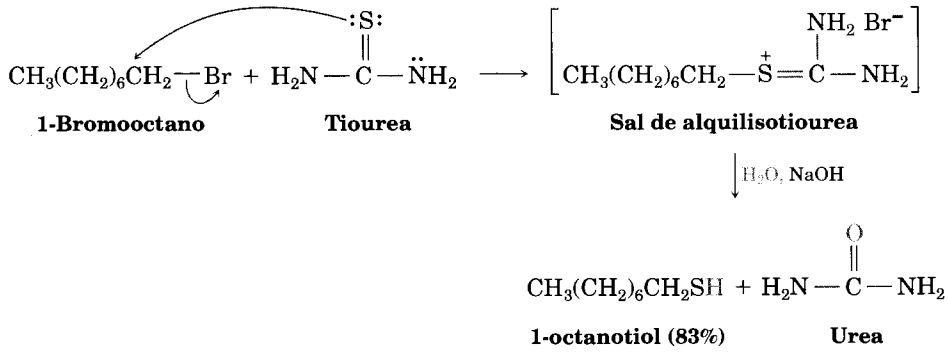
La característica más obvia de los tioles es su olor desagradable; por ejemplo, el olor del zorrillo se debe principalmente a los tioles simples, 3-metil-1-butanotiol y 2-buteno-1-tiol. Los tioles volátiles se añaden al gas natural como alarma olfativa fácil de detectar en caso de fugas.

Por lo general los tioles se preparan a partir de halogenuros de alquilo por desplazamiento S_N2 con un nucleófilo de azufre como el anión hidrosulfuro, ^-SH.



1-Bromooctano **Hidrosulfuro de sodio** **1-Octanotiol**

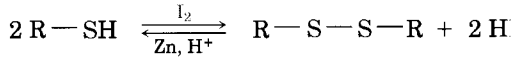
Con frecuencia los rendimientos son pobres en esta reacción, a menos que se utilice un exceso del nucleófilo, porque el producto tiol puede experimentar una reacción S_N2 posterior con halogenuro de alquilo para dar un sulfuro simétrico como subproducto. Por esta razón, la tiourea, $(NH_2)_2C{=}S$, se usa a menudo como nucleófilo en la preparación del tiol de un halogenuro de alquilo. La reacción ocurre por desplazamiento del ion halogenuro para dar una sal de alquilisotiourea intermediaria, la cual se hidroliza en la reacción siguiente con base acuosa.



1-Bromooctano **Tiourea** **Sal de alquilisotiourea**

1-octanotiol (83%) **Urea**

Los tioles se pueden oxidar con Br_2 o I_2 para producir **disulfuros, RSSR**. La reacción se invierte con facilidad y un disulfuro se puede reducir de nuevo en tiol tratándolo con zinc y ácido:

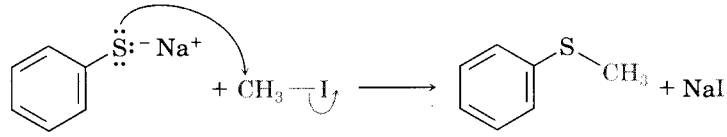


Tiol **Disulfuro**

Más tarde veremos que la interconversión tiol–disulfuro es de suma importancia en bioquímica, donde los "puentes" disulfuro forman entrecruzamientos de las cadenas de proteínas que ayudan a estabilizar las conformaciones tridimensionales de las proteínas.

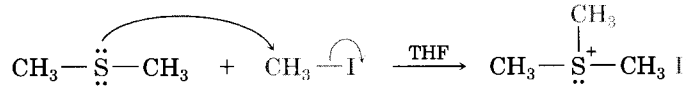
Sulfuros

El tratamiento de un tiol con una base —por ejemplo, NaH— da el **ion tiolato, RS^-** correspondiente, el cual experimenta reacción con un halogenuro de alquilo primario o secundario para dar un sulfuro. La reacción se efectúa siguiendo un mecanismo S_N2 análogo a la síntesis de Williamson para éteres (Sec. 18.3). Los aniones tiolato están entre los nucleófilos mejor conocidos y los rendimientos del producto suelen ser elevados en estas reacciones S_N2.



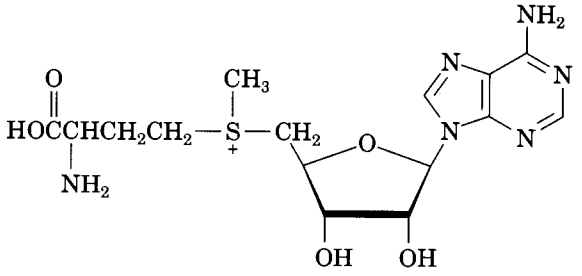
Bencenotiolato de sodio **Sulfuro metil fenílico (96%)**

Debido a que los electrones de valencia del azufre están más alejados del núcleo y sostenidos con menos firmeza que los del oxígeno (electrones 3*p* versus electrones 2*p*), los compuestos de azufre son más nucleofílicos que sus análogos de oxígeno. A diferencia de los éteres dialquílicos, los sulfuros dialquílicos son buenos nucleófilos que reaccionan rápidamente con halogenuros de alquilo primarios por un mecanismo S_N2 para dar **sales de trialquilsulfonio (R_3S^+)**.



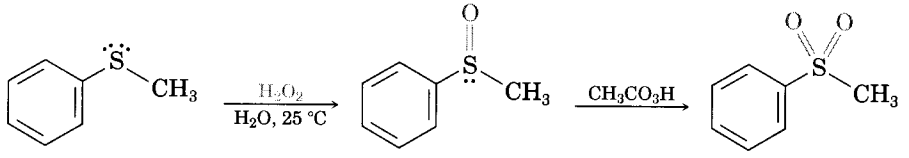
Sulfuro dimetílico **Yodometano** **Yoduro de trimetilsulfonio**

Las sales de trialquilsulfonio son agentes alquilantes útiles porque un nucleófilo puede atacar uno de los grupos enlazados con el azufre con carga positiva y desplazar un sulfuro neutro como grupo saliente. La naturaleza hace amplio uso de una sal de trialquilsulfonio, la *S*-adenosilmetionina, como agente metilante biológico (véase "Reacciones biológicas de sustitución", al final del capítulo 11).



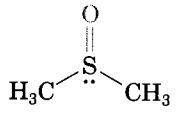
***S*-adenosilmetionina (una sal de sulfonio)**

Otra diferencia entre los sulfuros y los éteres es que los primeros se oxidan con facilidad. El tratamiento de un sulfuro con peróxido de hidrógeno H_2O_2 a temperatura ambiente produce el **sulfóxido (R_2SO)** correspondiente; la oxidación posterior del sulfóxido con un peroxiácido da una **sulfona (R_2SO_2)**.



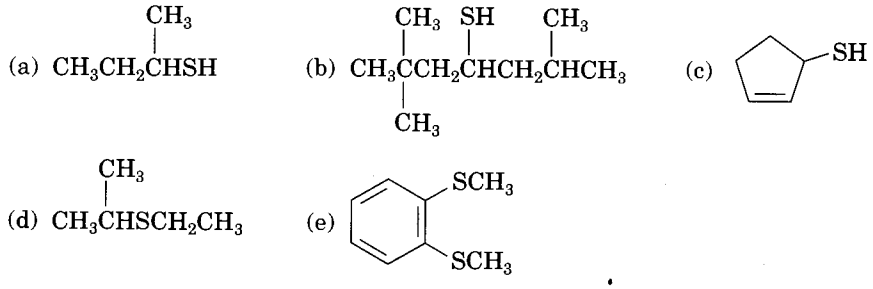
Sulfuro de metil fenilo **Metil fenil sulfóxido** **Metil fenil sulfona**

El dimetil sulfóxido (DMSO) es un sulfóxido particularmente bien conocido que a menudo se utiliza como disolvente aprótico polar. Sin embargo, se debe manejar con cuidado porque tiene una notable capacidad para penetrar la piel y arrastrar lo que esté disuelto en él.



Dimetil sulfóxido (disolvente aprótico polar)

Problema 18.19 Dé nombre a los compuestos siguientes:



Problema 18.20 El 2-buteno-1-tiol es un componente de la aspersión del zorrillo ¿Cómo podría sintetizar esta sustancia a partir del 2-metilbutenoato y del 1,3-butadieno?

$$CH_3CH{=}CHC(=O)OCH_3 \longrightarrow CH_3CH{=}CHCH_2SH$$

2-Metilbutenoato **2-Buteno-1-tiol**

Problema 18.21 ¿Cómo explica que el dimetil sulfóxido tenga un punto de ebullición de 189°C y sea miscible con agua, mientras que el sulfuro de dimetilo tiene un punto de ebullición de 37°C y es inmiscible con el agua?

QUÍMICA EN ACCIÓN

Resinas epóxicas y adhesivos

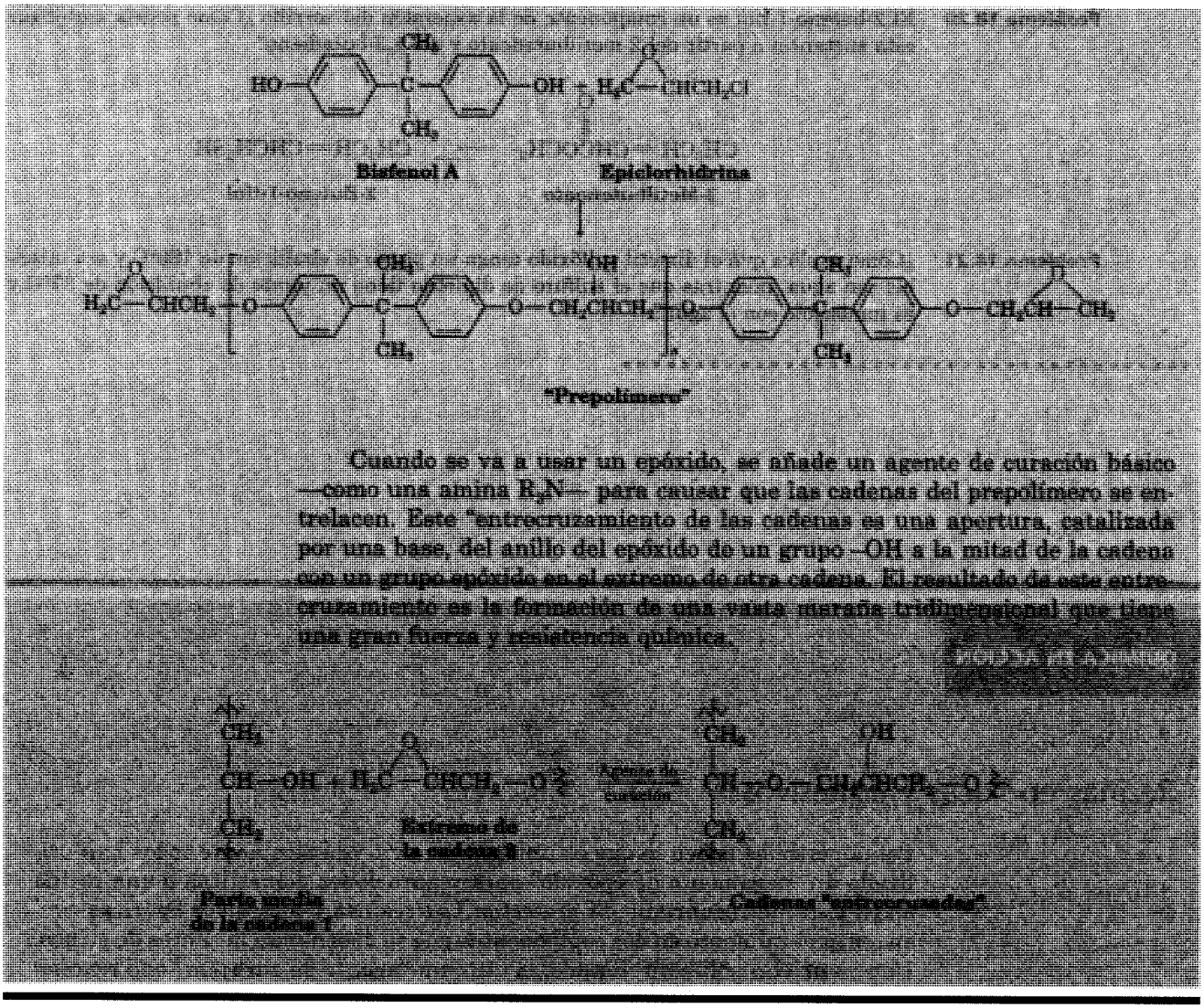
Pocas personas saben lo que es un epóxido, pero prácticamente todos han utilizado un "pegamento de epóxido" para reparaciones domésticas o una resina epoxi para un recubrimiento protector. Las resinas y adhesivos epóxicas consisten generalmente en dos componentes que se deben mezclar antes de su uso. Uno es un "prepolímero" líquido; el otro, un "agente de curación" que reacciona con el prepolímero y lo solidifica.

Las resinas epoxi más utilizadas se basan en un prepolímero hecho de bisfenol A y epiclorhidrina. Por tratamiento con una base en condiciones reguladas con cuidado, el bisfenol A se convierte en su anión, que actúa como un nucleófilo en una reacción S_N2 con la epiclorhidrina. Cada molécula de epiclorhidrina puede reaccionar con dos moléculas de bisfenol A, una vez por desplazamiento S_N2 del ion cloruro y otra por apertura del anillo epóxido. Al mismo tiempo, cada molécula de bisfenol A puede reaccionar con dos epiclorhidrinas y llevar a una larga cadena de polímero. Cada extremo de una cadena de prepolímero tiene un grupo epoxi que no ha reaccionado, y cada cadena posee numerosos grupos alcohol secundarios.



Los kayacs a menudo se elaboran con un prepolímero de alta resistencia recubierto con resina epóxica.

(continúa) ▶



Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

Alcoximercuración, 718
disulfuro (RSSR), 739
epóxido, 718
éter, 708

Los **éteres** son compuestos con dos grupos orgánicos enlazados al mismo átomo de oxígeno, R–O–R'. Los grupos orgánicos pueden ser alquilos, vinílicos o arílicos; el átomo de oxígeno puede estar en un anillo o en una cadena abierta.

Los éteres pueden prepararse por una síntesis de Williamson o mediante una secuencia de alcoximercuración/desmercuración. La **síntesis de éteres de Williamson** comprende el ataque S_N2 de un ion alcóxido sobre un halogenuro de alquilo primario. La reacción de **alcoximercuración** comprende la formación de un compuesto de organomercurio como intermediario, seguida por la reducción en $NaBH_4$ del enlace C–Hg. El resultado neto es la adición Markovnikov de un alcohol a un alqueno.

Los éteres son inertes a la mayor parte de los reactivos, pero son atacados por los ácidos fuertes para dar los productos de la ruptura. Con frecuencia se

éter de corona, 724
grupo mercapto, 728
ion tiolato (RS^-), 729
oxirano, 718
peroxiácido (RCO_3H), 719
rearreglo de Claisen, 716
sal de trialquilsulfonio (R_3S^+), 729
síntesis de éteres de Williamson, 711
sulfona (R_2SO_2), 730
sulfóxido (R_2SO), 730
sulfuro (RSR'), 728
tiol (RSH), 728

usan HI y HBr. La reacción de ruptura se efectúa por un mecanismo S_N2 si los grupos alquilo primarios o secundarios están enlazados al oxígeno del éter, y por un mecanismo S_N1 o E1 si uno de los grupos enlazados al oxígeno es terciario. Los éteres aril alílicos experimentan el rearreglo de Claisen para dar *o*-alilfenoles.

Los **epóxidos** son éteres cíclicos con un anillo de tres miembros que contiene oxígeno. Difieren de otros éteres por la facilidad con que se rompen. La elevada reactividad del anillo del éter, de tres miembros, muy tensionado, permite que los anillos epóxido se abran por el ataque nucleofílico de bases y ácidos. La apertura del anillo de los epóxidos, catalizada por bases, se debe al ataque S_N2 de un nucleófilo al carbono del epóxido con menor impedimento, mientras que la apertura de anillos de epóxido catalizada por ácido obedece al ataque S_N1 en el carbono del epóxido con los sustituyentes más grandes.

Por lo general, los **tioles, RSH**, análogos de azufre de los alcoholes, se preparan por reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo con tiourea. La oxidación moderada de un tiol produce un **disulfuro, RSSR**, y una reducción moderada de un disulfuro de nuevo da tiol. Los **sulfuros, RSR'**, análogos de azufre de los éteres, se preparan por una reacción S_N2 del tipo de la de Williamson entre un anión tiolato y un halogenuro de alquilo primario o secundario. Los sulfuros son mucho más nucleofílicos que los éteres y se pueden oxidar en **sulfóxidos (R_2SO)** y **sulfonas (R_2SO_2)**. Los sulfuros también se pueden alquilar por reacción con halogenuro de alquilo primario para producir **sales de sulfonio R_3S^+**.

Resumen de reacciones

1. Preparación de éteres

(a) Síntesis de Williamson (Sec. 18.3)

$$RO^- + R'CH_2X \longrightarrow ROCH_2R' + X^-$$

El halogenuro de alquilo debe ser primario

(b) Alcoximercuración/desmercuración (Sec. 18.4)



Se observa la orientación de Markovnikov.

(c) Epoxidación de alquenos con peroxiácidos (Sec. 18.7)



2. Reacciones de los éteres

(a) Ruptura por HX (Sec. 18.5)

$$R{-}O{-}R' \xrightarrow[H_2O]{HX} RX + R'OH$$

donde HX = Hbr o HI.

(continúa) ▶

(b) Rearreglo de Claisen (Sec. 18.6)



(c) Hidrólisis de epóxidos catalizada por ácidos (Sec. 18.8)

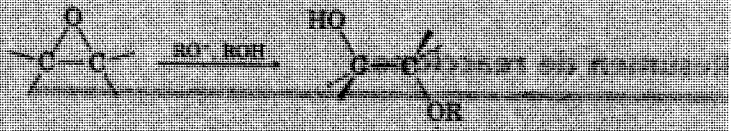


Los trans 1,2-dioles se producen a partir de los epóxidos cíclicos.

(d) Apertura del anillo epóxido inducida por ácido (Sec. 18.8)



(e) Apertura del anillo epóxido catalizada por base (Sec. 18.8)



La reacción se efectúa en el sitio con menor impedimento.

$$RM_gX + H_2C\!-\!CH_2 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{Éter (solvente)}} RCH_2CH_2OH$$

3. Preparación de tioles (Sec. 18.11)

$$RCH_2Br \xrightarrow[2.\ H_3O,\ NaOH]{1.\ (H_2N)_2C{=}S} RCH_2SH$$

4. Oxidación de tioles en disulfuros (Sec. 18.11)

$$2\ RSH \xrightarrow{I_2,\ H_2O} RS\!-\!SR$$

5. Preparación de sulfuros (Sec. 18.11)

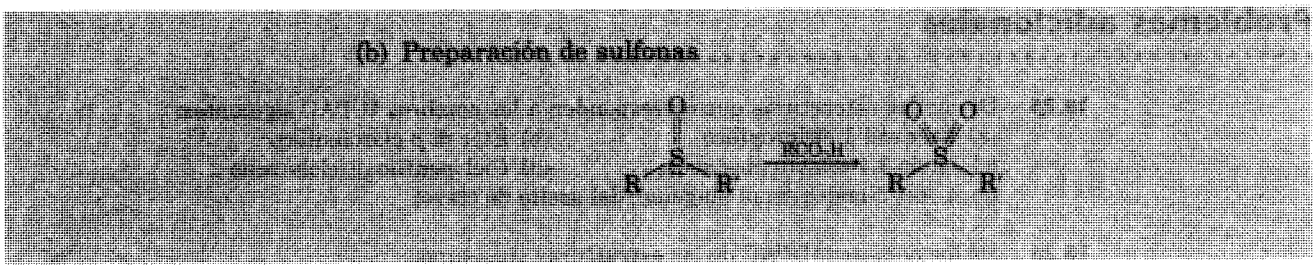
$$RS^- + R'CH_2Br \longrightarrow RSCH_2R' + Br^-$$

6. Oxidación de sulfuros (Sec. 18.11)

(a) Preparación de sulfóxidos



(continúa) ▶

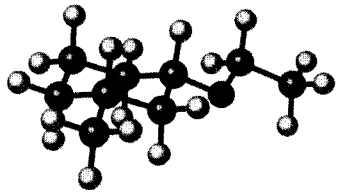


Visualización de la química

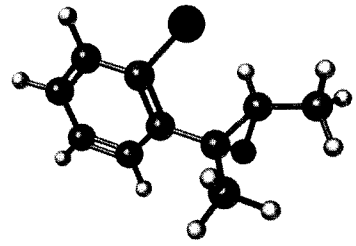
(Los problemas 18.1 a 18.21 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

18.22 Dé los nombres IUPAC para los compuestos siguientes (negro = Br):

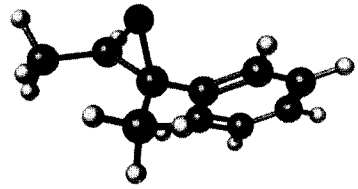
(a)



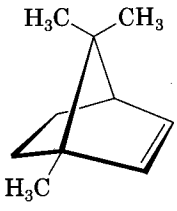
(b)



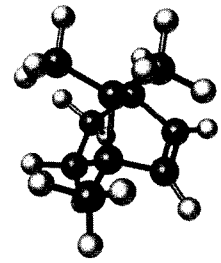
18.23 Muestre el producto, incluyendo la estereoquímica, que podría resultar de la reacción del epóxido siguiente con HBr:



18.24 El tratamiento del borneno con un peroxiácido produce un epóxido diferente del obtenido por la reacción del borneno con Br_2 acuoso seguido de tratamiento con una base. Proponga estructuras para los dos epóxidos y explique el resultado.



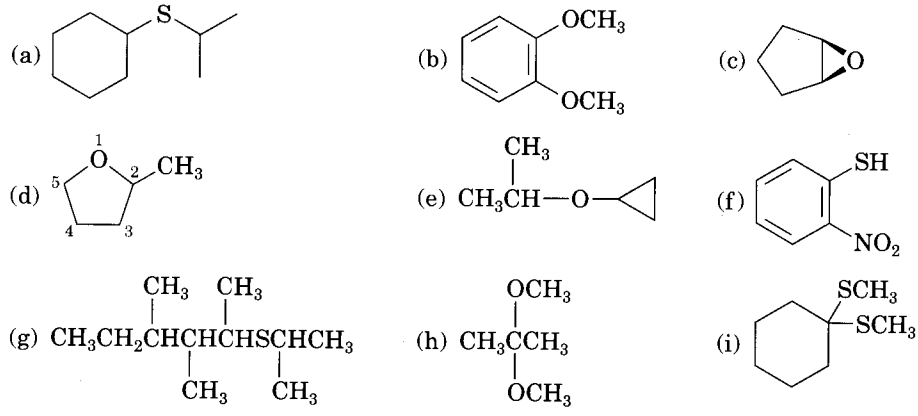
Borneno



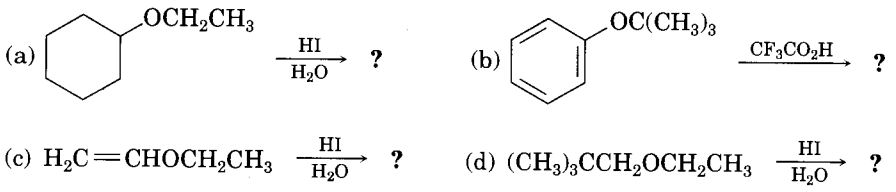
Problemas adicionales

18.25 Dibuje las estructuras que corresponden a los nombres IUPAC siguientes:
(a) Éter etil-1-etilpropílico
(b) Éter di *p*-clorofenílico
(c) Ácido 3,4-dimetoxibenzoico
(d) Ciclopentiloxiciclohexano
(e) 4-Alil-2-metoxifenol (eugenol; del aceite de clavo)

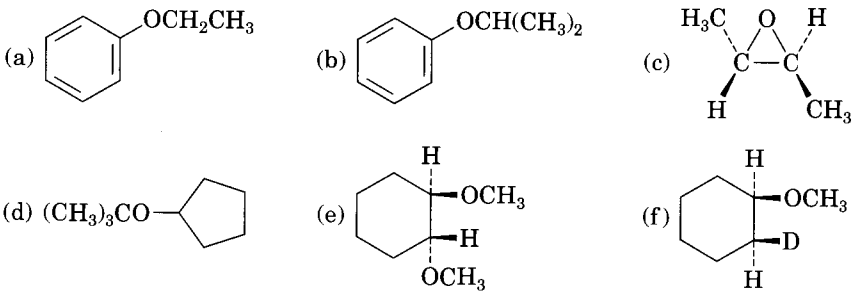
18.26 Dé los nombres IUPAC de las estructuras siguientes:



18.27 Pronostique los productos de las siguientes reacciones de ruptura:

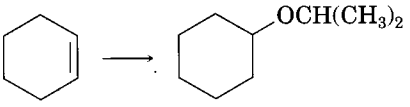


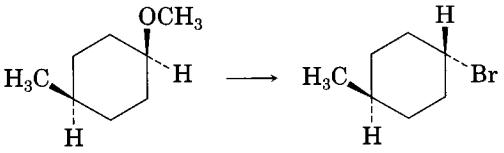
18.28 ¿Cómo puede preparar los éteres siguientes?

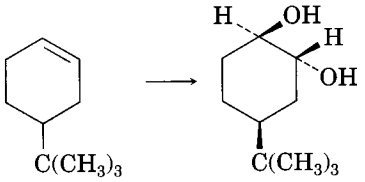


18.29 ¿Cómo prepararía los compuestos siguientes a partir del 1-feniletanol?
(a) Éter metil-1-feniletílico
(b) Fenilepoxietano
(c) Éter *ter*-butil-1-feniletílico
(d) 1-Feniletanotiol

18.30 ¿Cómo puede realizar las transformaciones siguientes? Se puede necesitar más de una etapa.

(a) 

(b) 

(c) 

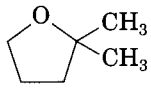
(d) $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$

(e) $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH(OCH_3)CH_3$

18.31 ¿Qué producto espera obtener de la ruptura del tetrahidrofurano con HI?

18.32 ¿Cómo puede preparar el éter bencil fenílico a partir de benceno? Se requiere más de una etapa.

18.33 Cuando el 2-metilpentano-2,5-diol se trata con ácido sulfúrico, hay una deshidratación y se forma el 2,2,-dimetiltetrahidrofurano. Sugiera un mecanismo para esta reacción. ¿Cuál de los dos átomos de oxígeno tiene mayor posibilidad de ser eliminado, y por qué?



2,2-dimetiltetrahidrofurano

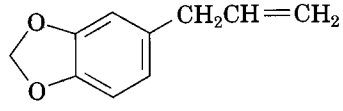
18.34 Los éteres metil arílicos, como el anisol, se rompen en yodometano y un ion fenóxido cuando se tratan con LiI en DMF caliente. Proponga un mecanismo para esta reacción.

18.35 Los éteres *ter*-butílicos se pueden preparar por la reacción de un alcohol con 2-metilpropeno en presencia de un catalizador ácido. Proponga un mecanismo para esta reacción.

18.36 El *reactivo de Meerwein*, tetrafluoroborato de trietiloxonio, es un poderoso agente etilante que convierte los alcoholes en éteres etílicos a pH neutro. Muestre la reacción del reactivo de Meerwein con ciclohexanol y explique por qué las sales de trialquiloxonio son mucho más reactivas como agentes alquilantes que los yoduros de alquilo.

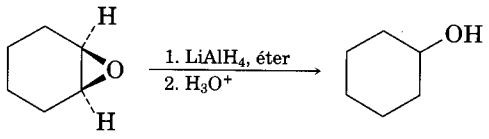
$(CH_3CH_2)_3O^+\ BF_4^-$ **Reactivo de Meerwein**

18.37 El safrol, una sustancia aislada del aceite de sasafrás, se utiliza en perfumería. Proponga una síntesis del safrol a partir del catecol (1,2-bencenodiol).



Safrol

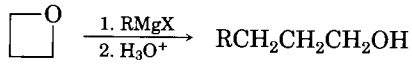
18.38 Los epóxidos se reducen tratándolos con hidruro de litio y aluminio para producir alcoholes. Proponga un mecanismo para esta reacción.



18.39 Muestre la estructura y la estereoquímica del alcohol que puede resultar si el 1,2-epoxiciclohexano (problema 18.38) se redujera con deuteruro de litio y aluminio, $LiAlD_4$.

18.40 La hidrólisis catalizada por ácido de un 1,2-epoxiciclohexano produce un trans-diaxial 1,2-diol. ¿Qué producto espera obtener de la hidrólisis ácida de *cis*-3-*ter*-butil-1,2-epoxiciclohexano? (Recuerde que el voluminoso grupo *ter*-butilo bloquea el anillo de ciclohexano dentro de una conformación específica.)

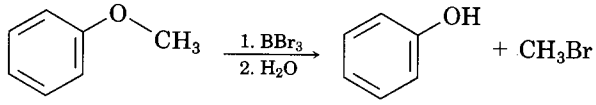
18.41 Los reactivos de Grignard reaccionan con oxetano, un éter cíclico de cuatro miembros, y dan alcoholes primarios; pero la reacción es mucho más lenta que la reacción correspondiente con óxido de etileno. Sugiera una razón para la diferencia en reactividad entre el oxetano y el óxido de etileno.



Oxetano

18.42 El tratamiento del *trans*-2-clorociclohexanol con NaOH produce 1,2-epoxiciclohexano, pero la reacción del isómero *cis* en las mismas condiciones da ciclohexanona. Proponga el mecanismo para ambas reacciones y explique por qué se obtienen diferentes resultados.

18.43 Los éteres experimentan una reacción de ruptura catalizada por ácidos cuando se tratan con el ácido de Lewis BBr_3 a temperatura ambiente. Proponga un mecanismo para la reacción.

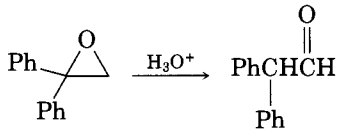


18.44 El *método de Zeisel* es un procedimiento analítico para la determinación del número de grupos metoxilo en un compuesto. Una cantidad pesada del compuesto se calienta con HI concentrado, se efectúa la ruptura del éter, el yodometano producido se separa por destilación y se pasa a una solución alcohólica de $AgNO_3$, donde reacciona y forma un precipitado de yoduro de plata. El AgI se recoge, se pesa y se determina el porcentaje de grupos metoxilo en la muestra. Por ejemplo, 1.06 g de vainillina, el compuesto que genera el olor característico de la vainilla, produce 1.60 g de AgI. Si la vainillina tiene un peso molecular de 152, ¿cuántos grupos metoxilo contiene?

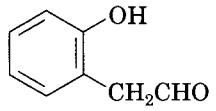
18.45 Disparlure, $C_{19}H_{38}0$, es un atrayente sexual liberado por la hembra de la polilla, *Lymandria dispar*. El espectro ^1H RMN de disparlure muestra una absorción grande en la región de los alcanos, 1-2 δ, y un triplete a 2.8 δ. El tratamiento de disparlure, primero con ácido acuoso y después con KMnO4, produce dos ácidos carboxílicos identificados como ácido undecanoico y ácido 6-metilheptanoico. (El $KMnO_4$ rompe los 1,2-dioles para dar ácidos carboxílicos.) Sin considerar la estereoquímica, proponga una estructura para el disparlure. El compuesto real es una molécula quiral con estereoquímica 7*R*,8*S*. Dibuje el disparlure con la estereoquímica correcta.

18.46 ¿Cómo puede sintetizar el disparlure racémico (problema 18.45) de compuestos que tengan diez o menos carbonos?

18.47 El tratamiento de 1,1-difenil-1,2-epoxietano con ácido acuoso da difenilacetaldehído como producto principal. Proponga un mecanismo para la reacción.

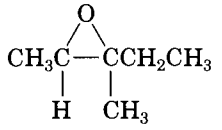


18.48 ¿Cómo prepararía *o*-hidroxifenilacetaldehído a partir del fenol? Se necesita más de una etapa.



***o*-hidroxifenilacetaldehído**

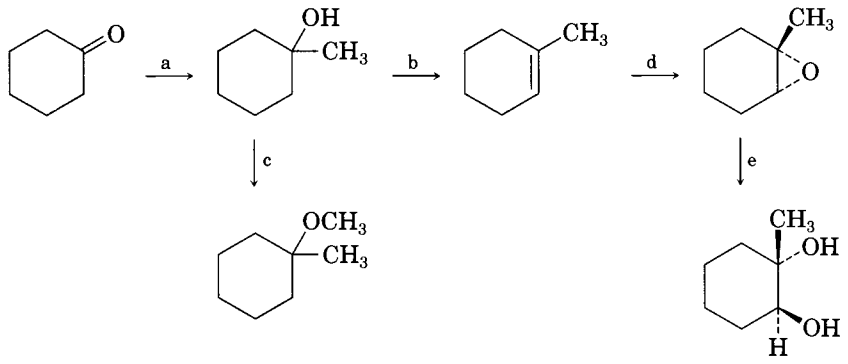
18.49 Imagine que ha tratado el (2*R*, 3*R*)-2,3-epoxi-3-metilpentano con ácido acuoso para efectuar una reacción de apertura del anillo.



2,3-epoxi-3-metilpentano (no se ha tomado en cuenta la estereoquímica)

(a) Dibuje el epóxido con su estereoquímica.
(b) Dibuje y dé nombre al producto; incluya su estereoquímica.
(c) ¿El producto es quiral? Explique su respuesta.
(d) ¿El producto es ópticamente activo? Explique su respuesta.

18.50 Identifique los reactivos a-e en el esquema siguiente:

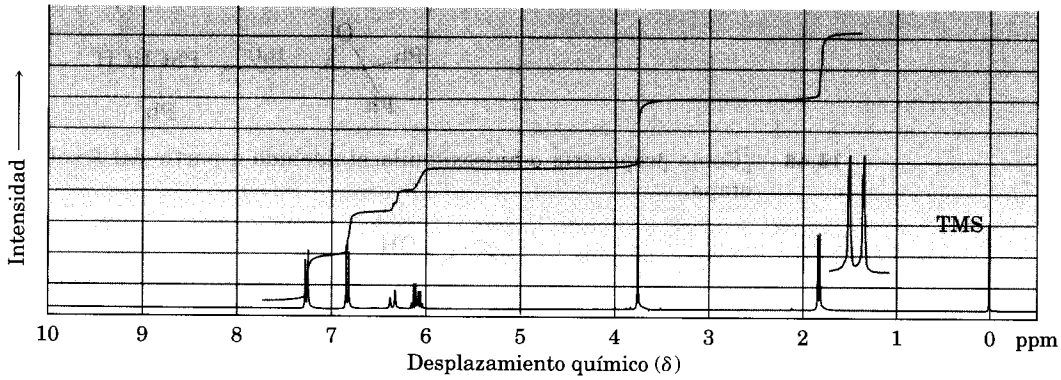


18.51 La zorra roja (*Vulpes vulpes)* utiliza un sistema químico de comunicación basado en marcas de olor mediante la orina. Trabajos recientes han mostrado que un componente de la orina es un sulfuro. El análisis del espectro de masa de la marca odorífera pura muestra $M^+ = 116$. La espectroscopia IR presenta una banda intensa a 890 cm^{-1}, y la espectroscopia ^1H RMN revela los siguientes picos:

1.74 δ (3 H, singulete); 2.11 δ (3 H, singulete); 2.27 δ (2 H, triplete, J = 4.2 Hz); 2.57 δ (2 H, triplete, J = 4.2 Hz); 4.73 δ (2 H, ancha).

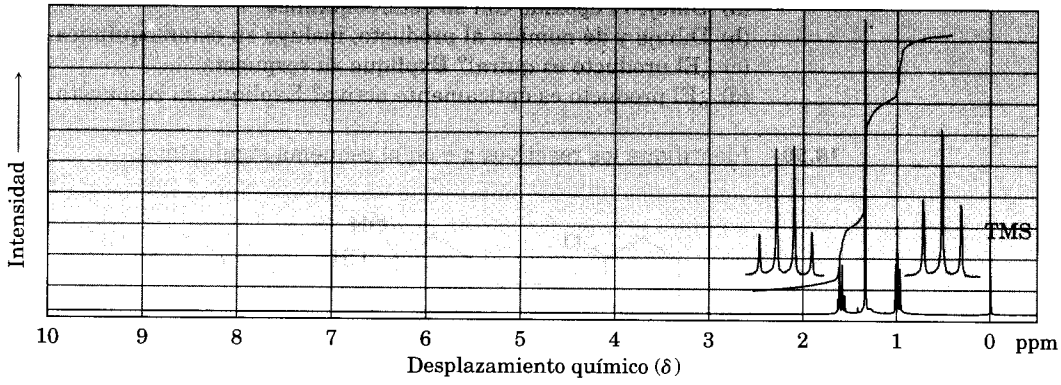
Proponga una estructura con estos datos. [*Nota:* $(CH_3)_2S$ absorbe a 2.1 δ.]

18.52 El anetol, $C_{10}H_{12}O$, el componente principal del aceite de anís, tiene el espectro de ^1H RMN que se ilustra. Por oxidación con $Na_2Cr_2O_7$, produce el ácido *p*-metoxibenzoico. ¿Cuál es la estructura del anetol? Asigne todos los picos en el espectro de RMN y explique los patrones de ruptura observados.

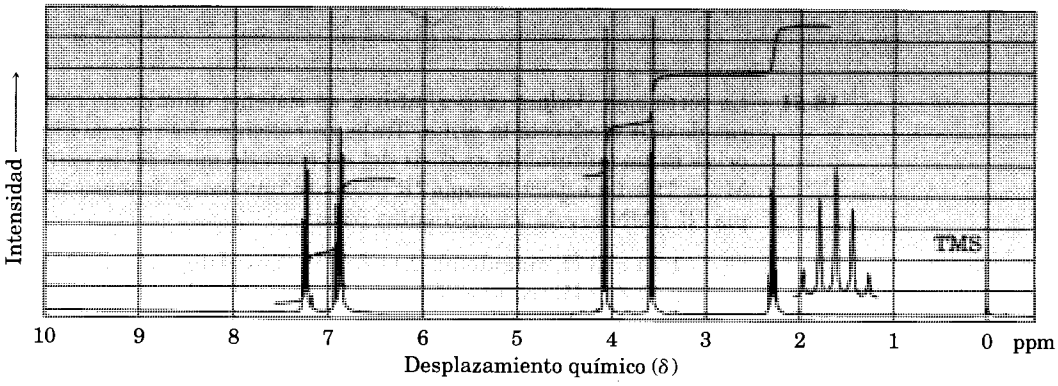


18.53 ¿Cómo puede sintetizar el anetol (problema 18.52) a partir de benceno?

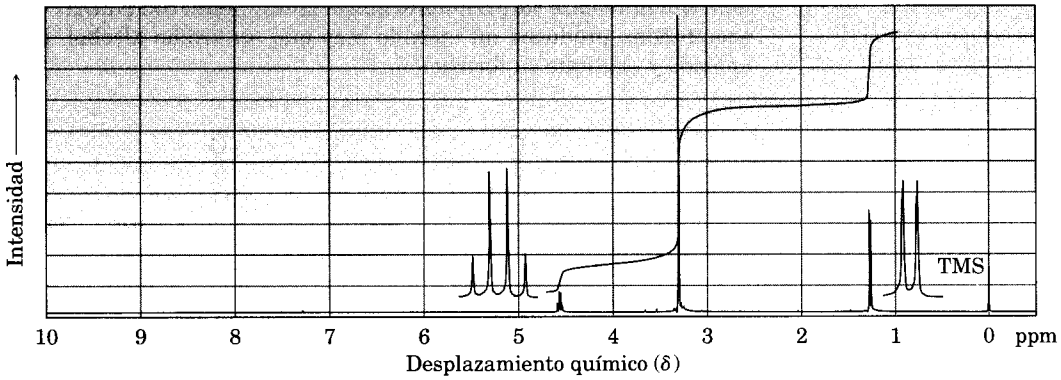
18.54 Proponga estructuras para compuestos con los espectros de ^1H RMN siguientes:
(a) $C_5H_{12}S$



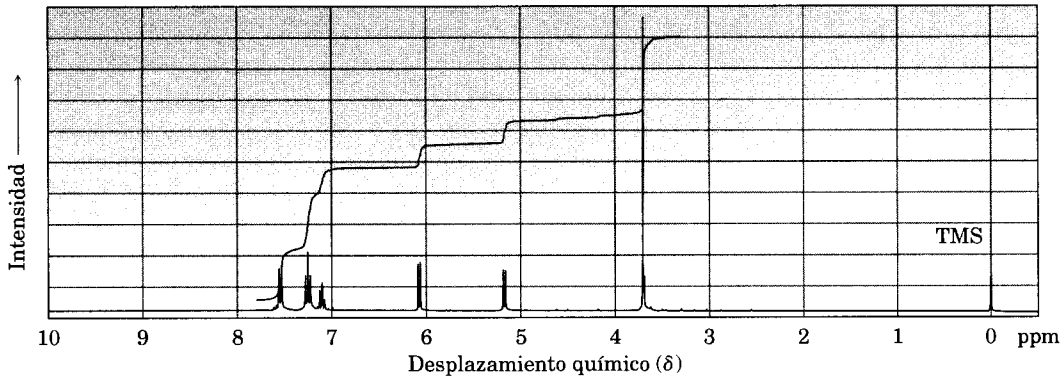
(b) $C_9H_{11}BrO$



(c) $C_4H_{10}O_2$

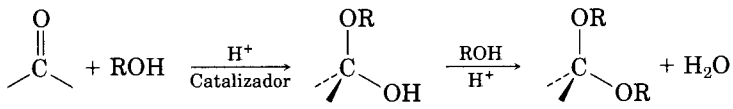


(d) $C_9H_{10}O$



Perspectiva

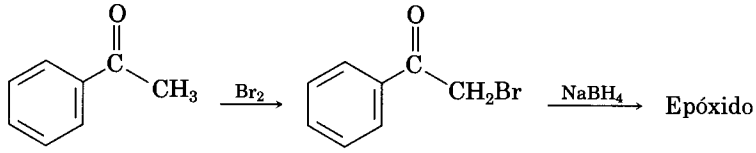
18.55 Los aldehídos y las cetonas presentan la reacción catalizada por ácidos con alcoholes para producir *hemiacetales*, compuestos que tienen un oxígeno como alcohol y un oxígeno como éter enlazados al mismo carbono. La reacción posterior de un hemiacetal con alcohol da un *acetal*, compuesto con dos oxígenos como éter enlazados al mismo carbono. (Sec. 19.11.)



Hemiacetal **Acetal**

(a) Muestre las estructuras del hemiacetal y del acetal que obtuvo por reacción de la ciclohexanona con etanol.
(b) Proponga un mecanismo para la conversión de un hemiacetal en acetal.

18.56 Vimos en la sección 17.5 que las cetonas reaccionan con $NaBH_4$ para producir alcoholes. En la sección 22.3 veremos que las cetonas reaccionan con Br_2 y producen α-bromocetonas. Quizá resulte sorprendente que el tratamiento con $NaBH_4$ de la α-bromo cetona de la acetofenona produzca un epóxido más que un bromo alcohol. Muestre la estructura del epóxido y explique su formación.

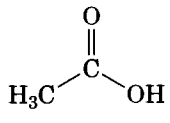


Acetofenona **α-bromo cetona**

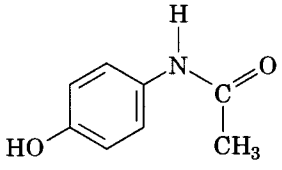
Introducción a los compuestos carbonílicos

En los cinco capítulos siguientes, explicaremos el grupo funcional de mayor importancia en la química orgánica: el **grupo carbonilo, C = O**. Aunque existen muchas clases de compuestos carbonílicos y de reacciones diferentes en que intervienen, solamente hay unos pocos principios fundamentales que relacionan todo el campo. El objetivo de esta breve introducción no es mostrar detalles de reacciones específicas, sino señalar los principios y proporcionar un marco de referencia para aprender la química del grupo carbonilo. Lea ahora este panorama general y vuelva a él cuando necesite recordarlo.

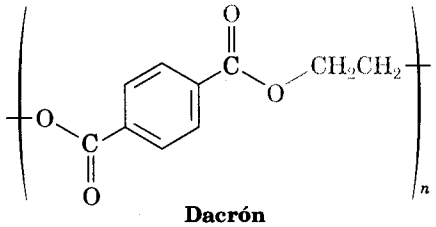
En la naturaleza, los compuestos carbonílicos están en todas partes. La mayoría de las moléculas de importancia biológica —al igual que muchos agentes farmacéuticos y sustancias químicas sintéticas con que tratamos todos los días— contienen grupos carbonilo. El ácido acético, el componente principal del vinagre; el acetaminofeno, el ingrediente activo en muchos de los medicamentos populares para combatir el dolor de cabeza, y el dacrón, el material de poliéster usado en prendas de vestir, contienen clases diferentes de grupos carbonilo.



Ácido acético
(un ácido carboxílico)



Acetaminofeno
(una amida)



Dacrón
(un poliéster)

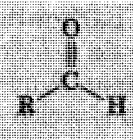
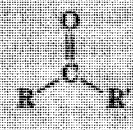
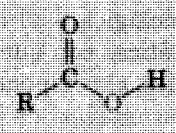
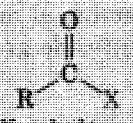
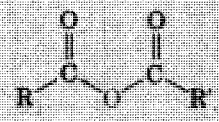
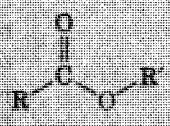
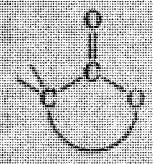
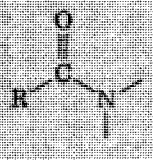
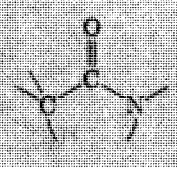
I. Clases de compuestos carbonílicos

Existen muchas clases de compuestos carbonílicos, dependiendo de qué grupos estén enlazados a la unidad C = O. Sin embargo, la química de todos los grupos carbonilo es similar, sin importar su estructura exacta.

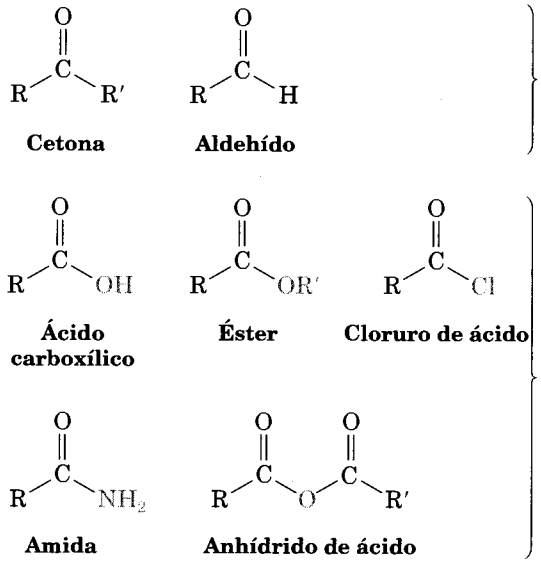
En la tabla 1 se muestran algunas clases de compuestos carbonílicos. Todos contienen un **grupo acilo** $\mathbf{R{-}\overset{\overset{\mathbf{O}}{\|}}{\mathbf{C}}{-}}$ unido a otro residuo. El sustituyente R del grupo acilo puede ser alquilo, arilo, alquenilo o alquinilo; los otros sustituyentes a los cuales se enlaza el fragmento acilo pueden ser carbono, hidrógeno, oxígeno, halógeno, nitrógeno, azufre u otro átomo.

Resulta útil clasificar los compuestos carbonílicos en dos categorías generales con base en el tipo de reacciones químicas que presentan. En una categoría están las cetonas y los aldehídos; en la otra, los ácidos carboxílicos y sus derivados. Los grupos acilo de las cetonas y los aldehídos están unidos a átomos (C y H, respectivamente) que no pueden estabilizar la carga negativa y, por consiguiente, no pueden actuar como grupos salientes en reacciones de sustitución. En los ácidos carboxílicos y sus derivados, los grupos acilo están enlazados a átomos (de

TABLA 1 Tipos de compuestos carbonílicos

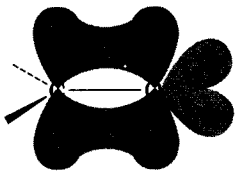
Nombre	Fórmula general	Terminación del nombre
Aldehído		*-al*
Cetona		*-ona*
Ácido carboxílico		*-oico ácido*
Halogenuro de alquilo (X = halógeno)		*halogenuro de -ilo*
Anhídrido de ácido		*anhídrido -oico*
Éster		*-oato*
Lactona (éster cíclico)		no hay
Amida		*-amida*
Lactama (amida cíclica)		no hay

oxígeno, halógeno, nitrógeno y otros) que pueden estabilizar una carga negativa y, por tanto, pueden actuar como grupos salientes en las reacciones de sustitución.

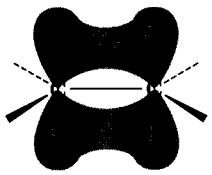


II. Naturaleza del grupo carbonilo

El doble enlace carbono–oxígeno de los grupos carbonilo es similar en muchos aspectos al doble enlace carbono–carbono de los alquenos. El átomo de carbono carbonílico presenta hibridación sp^2 y forma tres enlaces σ. El cuarto electrón de valencia permanece en un orbital p del carbono y forma un enlace π con el oxígeno por traslape con un orbital p del oxígeno. El átomo de oxígeno también tiene dos pares de electrones no enlazantes, los cuales ocupan los dos orbitales restantes.



Grupo carbonilo

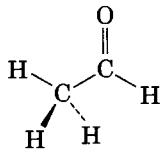


Alqueno

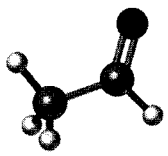
Como los alquenos, los compuestos carbonílicos son planares respecto al doble enlace y tienen ángulos de valencia de aproximadamente 120°. En la figura 1 se muestra la estructura del acetaldehído y se indican las longitudes de enlace y los ángulos determinados por medios experimentales. Como es de esperarse, el doble enlace carbono–oxígeno es más corto (122 en comparación con 143 pm) y fuerte [732 kJ/mol (175 kcal/mol) en relación con 385 kJ/mol (92 kcal/mol)] que un enlace C–O sencillo.

FIGURA 1 ▼

Estructura del acetaldehído



Ángulo de enlace (°)		Longitud de enlace (pm)	
H—C—C	115	C=O	122
C—C=O	121	C—C	150
H—C=O	121	OC—H	109

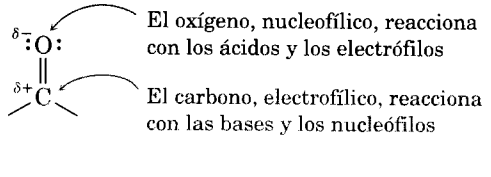


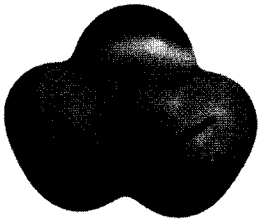
Los dobles enlaces carbono–oxígeno están polarizados debido a la elevada electronegatividad del oxígeno en relación con el carbono. Así, todos los tipos de compuestos carbonílicos tienen momentos dipolares significativos (tabla 2).

TABLA 2 Momentos dipolares de algunos compuestos carbonílicos, R_2CO

Compuesto carbonílico	Tipo de compuesto carbonílico	Momento dipolar observado (D)
CH_3CHO	Aldehído	2.72
$(CH_3)_2CO$	Cetona	2.88
CH_3COOH	Ácido carboxílico	1.74
CH_3COCl	Cloruro de ácido	2.72
$CH_3CO_2CH_3$	Éster	1.72
CH_3CONH_2	Amida	3.76

El efecto más importante de la polarización del grupo carbonilo está en la reactividad química del doble enlace C=O. Debido a que el carbono carbonílico lleva una carga positiva parcial, es un sitio electrofílico (ácido de Lewis) y reacciona con los nucleófilos. A la inversa, el oxígeno carbonílico lleva una carga negativa parcial, por lo que es un sitio nucleofílico (base de Lewis) y reacciona con los electrófilos. El mapa del potencial electrostático de la acetona que se presenta abajo indica con claridad este carácter rico en electrones (en negro) del oxígeno del carbonilo y el carácter pobre en electrones (en gris) del carbono del carbonilo. En los cinco capítulos que siguen veremos que la mayor parte de las reacciones del grupo carbonilo se puede explicar mediante argumentos de una sencilla polarización del enlace.





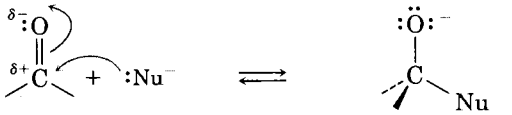
Acetona

III. Reacciones generales de los compuestos carbonílicos

La mayor parte de las reacciones de los grupos carbonilo se efectúa siguiendo uno de estos cuatro mecanismos generales: *adición nucleofílica, sustitución nucleofílica del acilo, sustitución en alfa* y *condensación del carbonilo*. Estos mecanismos tienen muchas variaciones —al igual que las reacciones de adición electrofílica y las reacciones S_N2 de los alquenos—; pero son mucho más fáciles de aprender cuando se comprenden los mecanismos. Veamos cómo son y qué clases de grupos químicos carbonilo los presentan.

Reacciones de adición nucleofílica de las cetonas y los aldehídos (cap. 19)

La reacción más común de las cetonas y aldehídos es la **adición nucleofílica,** en la cual un nucleófilo, $:Nu^-$, se añade al carbono electrofílico del grupo carbonilo. Debido a que los nucleófilos utilizan un par de electrones para formar un enlace nuevo del carbono, dos electrones del doble enlace carbono–oxígeno deben moverse hacia el átomo de oxígeno electronegativo, donde se pueden estabilizar en un anión alcóxido. El carbono carbonílico cambia su hibridación de sp^2 a sp^3 durante la reacción, por lo que el ion alcóxido resultante presenta una geometría tetraédrica.

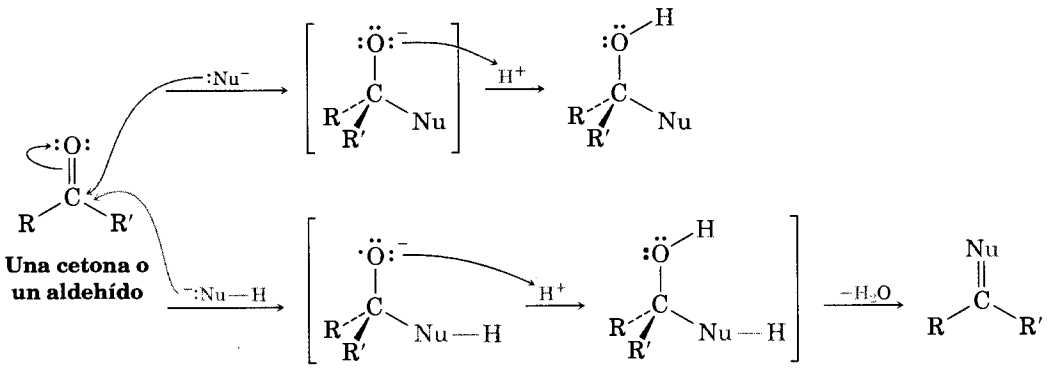


Compuesto carbonílico (carbono con hibridación sp^2) **Intermediario tetraédrico (carbono con hibridación sp^3)**

Una vez que se ha formado, y dependiendo de la naturaleza del nucleófilo, el alcóxido tetraédrico intermediario puede presentar alguna de las reacciones que se ilustran en la figura 2; a menudo, simplemente es protonado por agua o un ácido para producir un alcohol. Alternativamente, el intermediario tetraédrico puede expulsar el oxígeno para formar un nuevo enlace doble entre el carbono del grupo carbonílico y el nucleófilo. En el capítulo 19 estudiaremos ambos procesos con detalle.

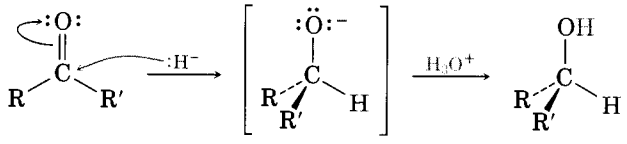
FIGURA 2 ▼

Reacción de adición de una cetona o de un aldehído con un nucleófilo. De acuerdo con el nucleófilo, se forma un alcohol o un compuesto con un doble enlace C=Nu.



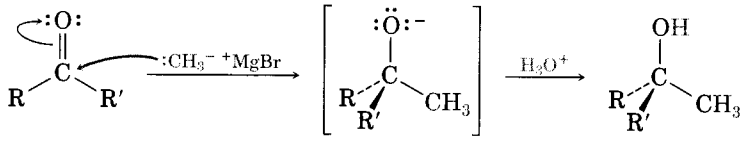
Formación de un alcohol La reacción más sencilla de un alcóxido tetraédrico intermediario es la protonación para formar un alcohol. Ya hemos visto dos ejemplos de esta clase de procesos al considerar la reducción de las cetonas y los aldehídos con reactivos hidruro, como $NaBH_4$ y $LiAlH_4$ (Sec. 17.5) y las reacciones de Grignard (Sec. 17.6). En el caso de la reducción, el nucleófilo que se añade al grupo carbonilo es un ion hidruro, $H:^-$; mientras que cuando se trata de una reacción de Grignard, el nucleófilo es un carbanión, $R_3C:^-$.

Reducción



Cetona/ aldehído — Intermediario tetraédrico — Alcohol

Reacción de Grignard

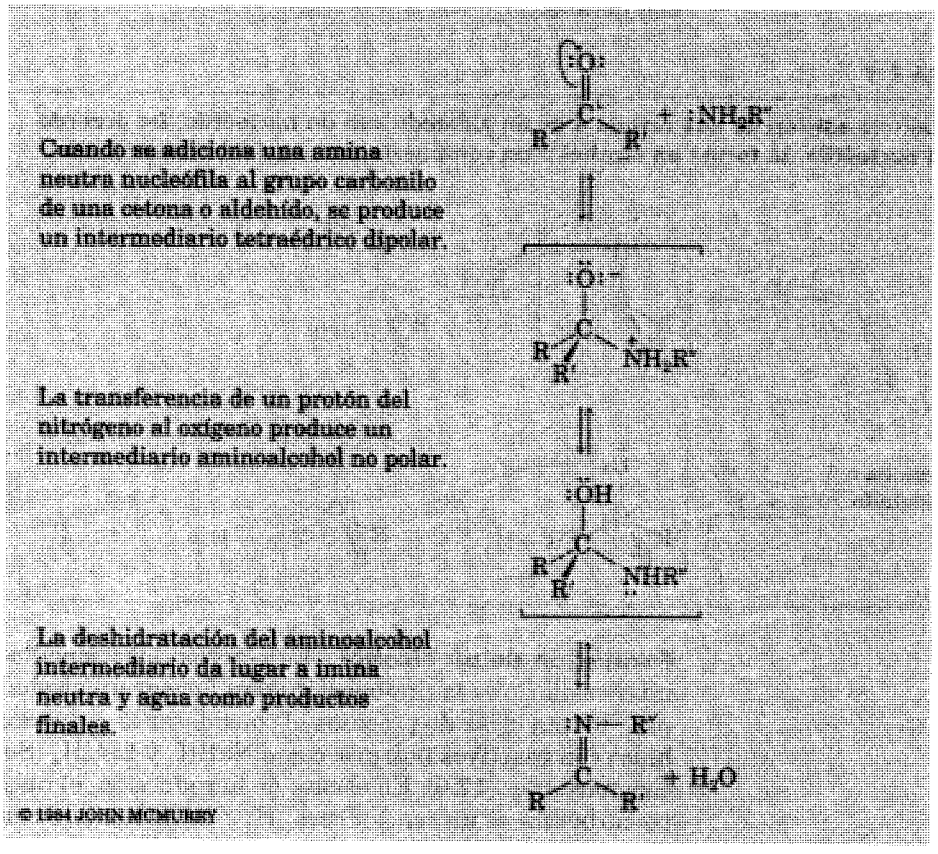


Cetona/ aldehído — Intermediario tetraédrico — Alcohol

Formación de C=Nu La segunda forma de adición nucleofílica, que con frecuencia ocurre con nucleófilos amino, comprende la eliminación de oxígeno y la formación de un doble enlace C=Nu. Por ejemplo, las cetonas y aldehídos reaccionan con las aminas primarias, RNH_2, para formar *iminas*, $R_2C{=}NR'$. Estas reacciones se efectúan por medio de la misma clase de intermediario tetraédrico que se forma en la reacción de reducción con un hidruro y en la reacción de Grignard, pero el ion alcóxido que se forma en un inicio no se puede aislar. En lugar de esto, pierde agua para formar una imina (Fig. 3).

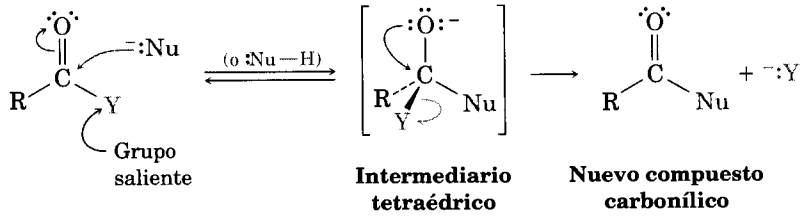
FIGURA 3 ▼

La imina $R_2C{=}NR'$ se forma por la reacción de una amina con una cetona o un aldehído.



Reacciones de sustitución nucleofílica del acilo de los derivados de ácidos carboxílicos (Cap. 21)

Una segunda reacción fundamental de los compuestos carbonílicos, la **sustitución nucleofílica del acilo**, se relaciona con la reacción de adición nucleofílica que hemos explicado, pero sólo ocurre con los derivados de ácido carboxílico, no con las cetonas o los aldehídos. Cuando el grupo carbonilo de un derivado de ácido carboxílico reacciona con un nucleófilo, la adición ocurre en la forma usual, pero el alcóxido tetraédrico intermediario no se puede aislar. Debido a que los derivados de ácido carboxílico tienen un grupo que sale unido al carbono del grupo carbonilo, el intermediario tetraédrico puede reaccionar después expulsando el grupo saliente y formando un compuesto carbonílico nuevo:

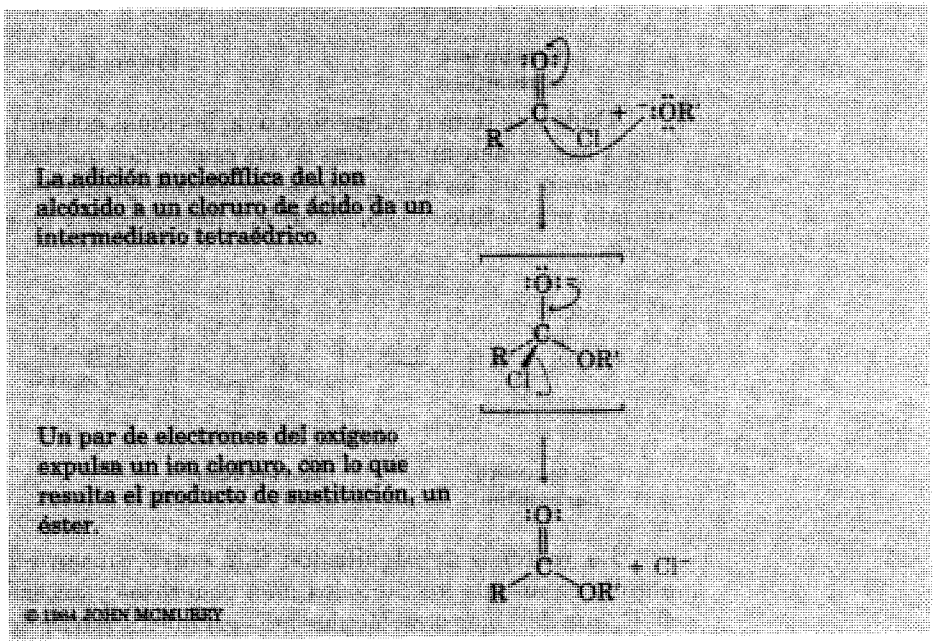


donde Y = –OR (éster), Cl– (cloruro de ácido), $-NH_2$ (amida), o
where Y = –OCOR′ (anhídrido de ácido)

El efecto neto de la sustitución nucleofílica del acilo es la sustitución del grupo saliente por el nucleófilo atacante. En el capítulo 21 veremos, por ejemplo, que los cloruros de ácido se convierten con rapidez en ésteres cuando se tratan con alcóxidos (Fig. 4).

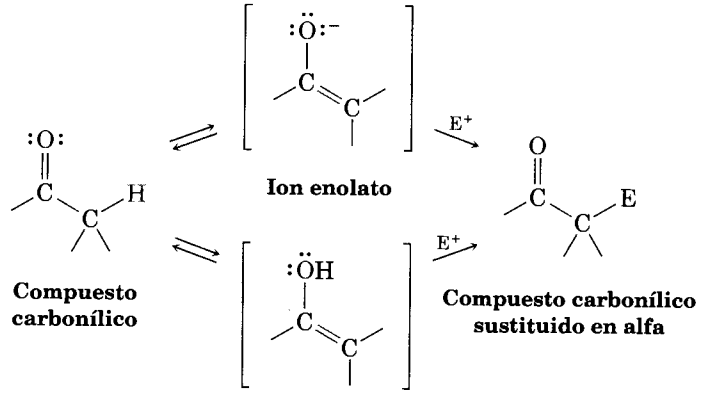
FIGURA 4 ▼

La reacción de sustitución nucleofílica del acilo de un cloruro de ácido de un ion alcóxido produce un éster.

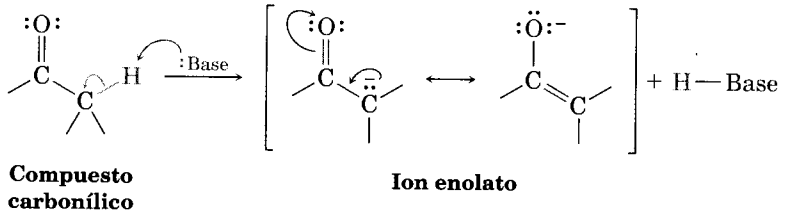


Reacciones de sustitución en alfa (cap. 22)

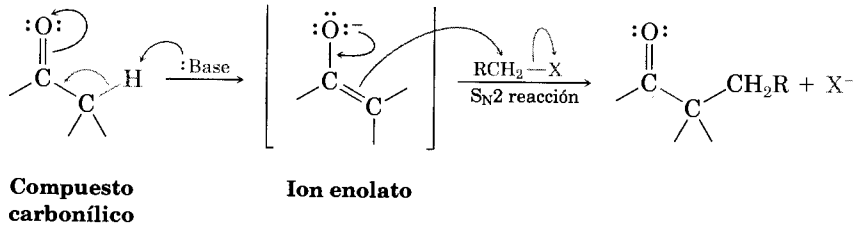
La tercera reacción importante de los compuestos carbonílicos, la **sustitución en alfa,** se efectúa en la posición vecina al grupo carbonilo: la posición alfa (α). El resultado de esta reacción —que tiene lugar en todos los compuestos carbonílicos, sin importar su estructura— es la sustitución de un hidrógeno α por un electrófilo (E^+) y comprende la formación de un intermediario *enol* o de un *ion enolato*:



Por razones que exploraremos en el capítulo 22, debido a la presencia de un grupo carbonilo los hidrógenos del carbono α ácido pueden ser cedidos. Por lo tanto, los compuestos carbonílicos reaccionan con las bases fuertes para dar iones enolato.



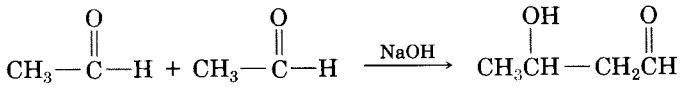
Dado que tienen carga negativa, los iones enolato se comportan como nucleófilos y experimentan muchas de las reacciones que hemos estudiado. Por ejemplo, reaccionan con los halogenuros de alquilo primarios en la reacción S_N2. El ion enolato nucleofílico desplaza al ion halogenuro y se establece un enlace nuevo, C–C:



La reacción de alquilación S_N2 entre un ion enolato y un halogenuro de alquilo es uno de los métodos más poderosos y accesibles para producir enlaces C–C, que da lugar a moléculas más grandes a partir de precursores pequeños. En el capítulo 22 estudiaremos la alquilación de muchas clases de grupos carbonilo.

Reacciones de condensación del carbonilo (cap. 23)

La cuarta y última reacción fundamental de los grupos carbonilo, la **condensación carbonílica,** ocurre cuando dos compuestos carbonilo reaccionan entre ellos. Por ejemplo, cuando el acetaldehído se trata con una base, dos moléculas se combinan para dar el producto hidroxi aldehído conocido como *aldol* (*ald*ehído + alcohol):

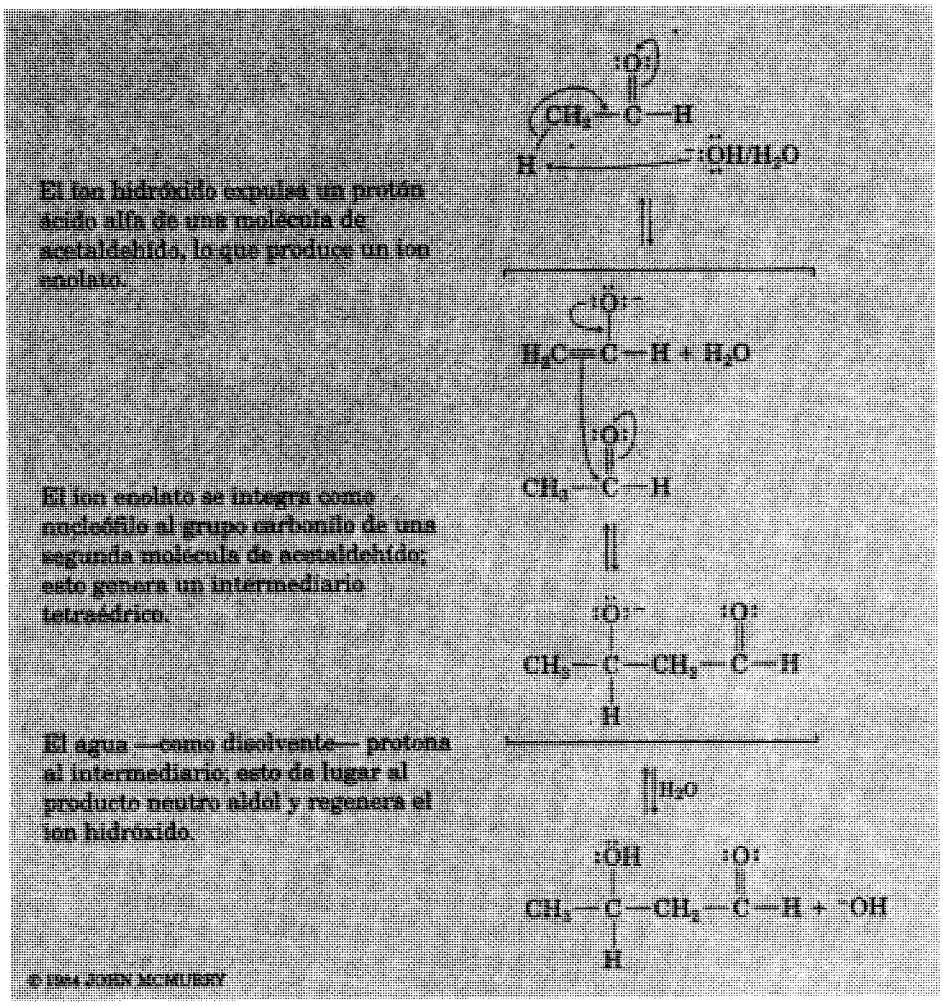


Dos moléculas de acetaldehído **Aldol**

Aunque la reacción de condensación del carbonilo parece diferente a los tres procesos explicados, es muy similar. Una reacción de condensación carbonílica es, sencillamente, una *combinación* de una etapa de adición nucleofílica y una etapa de sustitución en α. El ion enolato formado inicialmente a partir de una molécula de acetaldehído actúa como un nucleófilo y se añade al grupo carbonilo de otra molécula de acetaldehído. La reacción se efectúa mediante la vía que se ilustra en la figura 5.

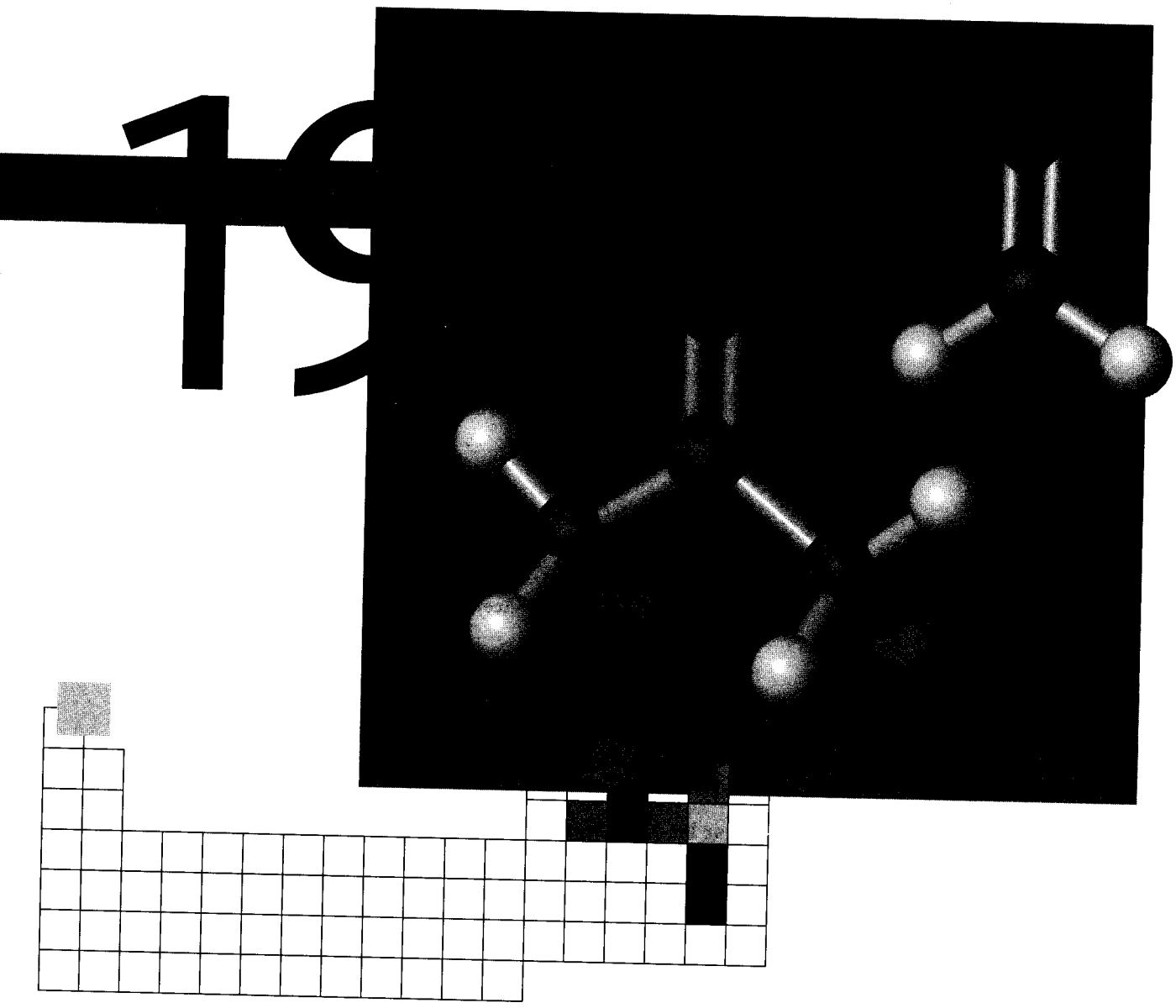
FIGURA 5 ▼

La reacción de condensación carbonílica entre dos moléculas de acetaldehído produce un hidroxialdehído.



IV. Resumen

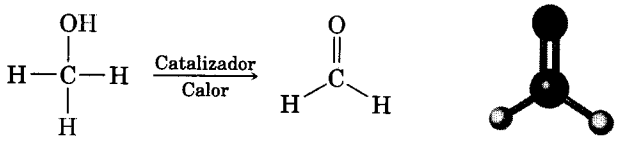
El propósito de esta breve presentación de los compuestos carbonílicos no es mostrar reacciones específicas, sino establecer las bases para los cinco capítulos siguientes. Todas las reacciones del grupo carbonilo que vamos a estudiar en los capítulos 19-23 están incluidas en una de las cuatro categorías que hemos explicado. Nuestro interés es facilitarle el aprendizaje de este grupo funcional.



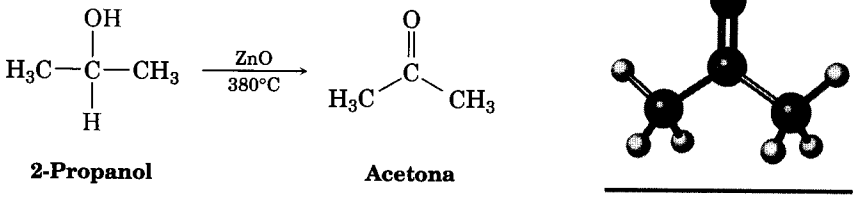
Aldehídos y cetonas: reacciones nucleofílicas de adición

Los aldehídos y las cetonas se encuentran entre los compuestos más comunes en la naturaleza y la industria química. En la naturaleza, una buena parte de las sustancias necesarias para los organismos vivos son aldehídos o cetonas. En la industria química se producen variedades sencillas de ambos en grandes cantidades para utilizarlas como disolventes y materias primas a fin de preparar muchos otros compuestos. Por ejemplo, en Estados Unidos se elaboran más de 1.4 millones de toneladas por año de formaldehído para usarlo en la fabricación de materiales aislantes y en resinas adhesivas que se usan en las tablas de conglo-

merado y madera laminada. El uso de la acetona, $(CH_3)_2C{=}O$, como disolvente industrial se encuentra muy difundido; en Estados Unidos se producen alrededor de 1.2 millones de toneladas por año. El formaldehído se sintetiza en la industria por medio de la oxidación catalítica del metanol; por otra parte, un método de preparación de acetona comprende la oxidación del 2-propanol.



Metanol **Formaldehído**

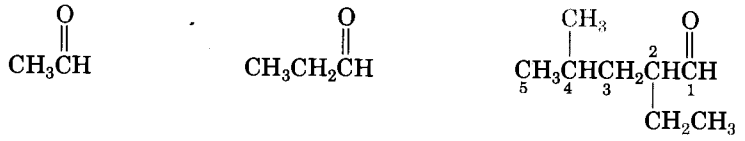


2-Propanol **Acetona**

19.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas

Nomenclatura de aldehídos

Para denominar los aldehídos, se cambia la *-o* terminal del nombre del alcano correspondiente por un *-al*. La cadena de donde proviene debe contener el grupo –CHO terminal, y el carbono del –CHO se numera como carbono 1. Ejemplo:



Etanal (Acetaldehído) **Propanal (Propionaldehído)** **2-Etil-4-metilpentanal**

Note que la cadena más larga en el 2-etil-4-metilpentanal es un hexano, pero no incluye al grupo –CHO; por esta razón, no se considera como la cadena progenitora.

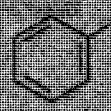
Para aldehídos más complejos, en los cuales el grupo –CHO está unido a un anillo, se utiliza el sufijo *–carbaldehído*:



Ciclohexanocarbaldehído **2-Naftalenocarbaldehído**

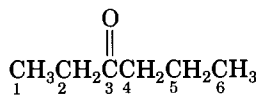
Ciertos aldehídos sencillos y muy conocidos tienen nombres comunes, reconocidos por la IUPAC (UIQPA). Algunos de los más importantes se presentan en la tabla 19.1

TABLA 19.1 Nombres comunes de algunos aldehídos sencillos

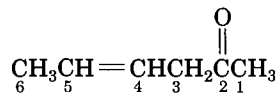
Fórmula	Nombre común	Nombre sistemático
HCHO	Formaldehído	Metanal
CH_3CHO	Acetaldehído	Etanal
CH_3CH_2CHO	Propionaldehído	Propanal
$CH_3CH_2CH_2CHO$	Butiraldehído	Butanal
$CH_3CH_2CH_2CH_2CHO$	Valeraldehído	Pentanal
$H_2C{=}CHCHO$	Acroleína	Propenal
	Benzaldehído	Bencenocarbaldehído

Nomenclatura de las cetonas

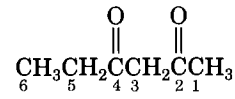
Para dar nombre a las cetonas, se sustituye la *-o* terminal del nombre del alcano correspondiente con *-ona*. La cadena progenitora es la más larga entre las que contienen el grupo cetona, y la numeración empieza a partir del extremo más cercano al carbono carbonílico. Por ejemplo:



3-Hexanona

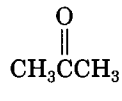


4-Hexen-2-ona

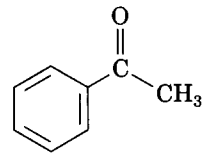


2,4-Hexanodiona

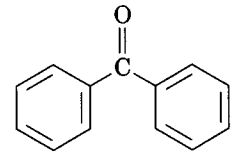
La IUPAC permite que algunas cetonas conserven sus nombres comunes:



Acetona



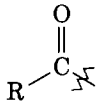
Acetofenona



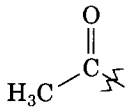
Benzofenona

Cuando es necesario referirse al **grupo RCO–** como un sustituyente, se utiliza la palabra **acilo** y se suprime la o final en caso necesario. Por ejemplo,

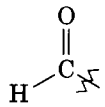
CH_3CO- es un **grupo acetilo**, $-CHO$ es un **grupo formilo** y C_6H_5CO- es un **grupo benzoilo**.



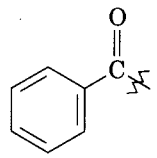
Grupo acilo



Acetilo

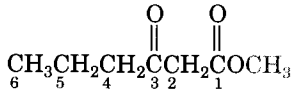


Formilo



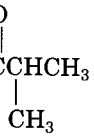
Benzoilo

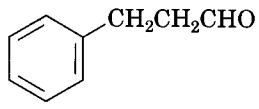
Si hay otros grupos funcionales y el oxígeno con doble enlace se considera como un sustituyente, se utiliza el prefijo *oxo-*. Por ejemplo:

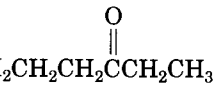


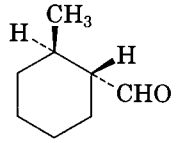
Metil 3-oxohexanoato

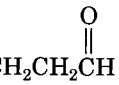
Problema 19.1 Dé el nombre de los aldehídos y cetonas que siguen, de acuerdo con las reglas de la IUPAC:

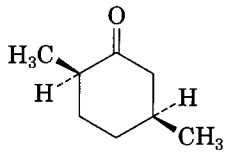
(a) 

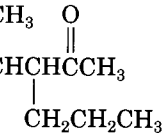
(b) 

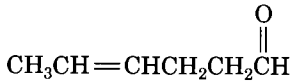
(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

(g) 

(h) 

Problema 19.2 Dibuje las estructuras que corresponden a los nombres siguientes:

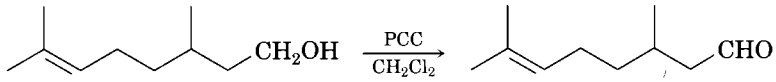
(a) 3-Metilbutanal
(b) 4-Cloro-2-pentanona
(c) Fenilacetaldehído
(d) *cis*-3-*ter*-Butilciclohexanocarbaldehído
(e) 3-Metil-3-butenal
(f) 2-(1-Cloroetil)-5-metilheptanal

19.2 Preparación de aldehídos y cetonas

Preparación de aldehídos

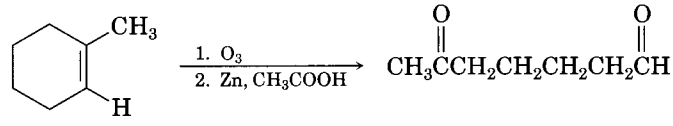
Ya expusimos dos de los mejores métodos de síntesis de aldehídos: oxidación de alcoholes primarios y ruptura oxidativa de alquenos. Revisémoslos brevemente.

- Los alcoholes primarios se pueden oxidar para obtener aldehídos (Sec. 17.8). A menudo, la reacción se efectúa utilizando clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente:



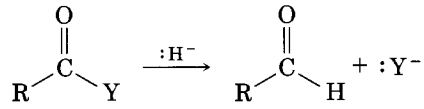
Citronelol **Citronelal (82%)**

- Los alquenos con al menos un hidrógeno vinílico pueden experimentar una ruptura oxidativa cuando se tratan con ozono para dar aldehídos (Sec. 7.8). Si la reacción de ozonólisis se lleva a cabo sobre un alqueno cíclico, resulta un compuesto dicarbonílico:

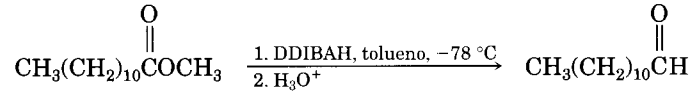


1-Metilciclohexeno **6-Oxoheptanal (86%)**

Ya mencionamos de manera sucinta un tercer método para sintetizar aldehídos y lo veremos con más detalle en la sección 21.6. Es posible reducir parcialmente algunos derivados de ácidos carboxílicos para producir aldehídos:



Por ejemplo, la reducción parcial de un éster por medio del hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH) es un método importante para la síntesis de aldehídos, hablando en términos de laboratorio. Por lo general la reacción se lleva a cabo a –78 °C (temperatura del hielo seco) en solución de tolueno.



Dodecanoato de metilo **Dodecanal (88%)**

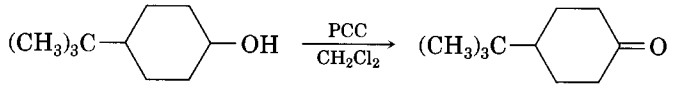
donde DIBAH = $(CH_3)_2CHCH_2-\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{Al}}-CH_2CH(CH_3)_2$

Problema 19.3 ¿Cómo se puede preparar pentanal a partir de las materias primas siguientes?
(a) 1-Pentanol (b) 1-Hexeno (c) $CH_3CH_2CH_2CH_2COOCH_3$

Preparación de cetonas

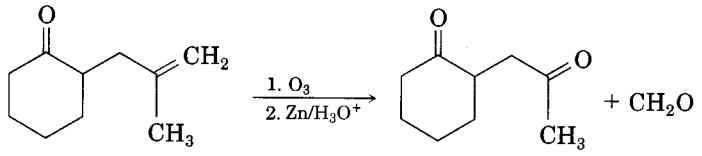
En su mayor parte, los métodos para sintetizar cetonas son análogos a los que se usan para los aldehídos.

- Una diversidad de reactivos oxida a los alcoholes secundarios para dar cetonas (Sec. 17.8). La selección del oxidante depende de factores como escala de la reacción, costo y sensibilidad del alcohol a un ácido o a una base.



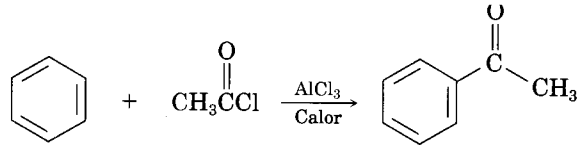
4-*ter*-Butilciclohexanol **4-*ter*-Butilciclohexanona (90%)**

- La ozonólisis de los alquenos produce cetonas si uno de los átomos insaturados del carbono está disustituido (Sec. 7.8):



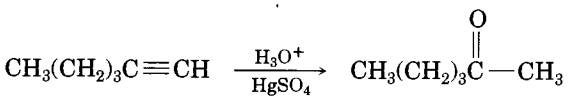
70%

- Las arilcetonas se preparan mediante la acilación de Friedel-Crafts de un anillo aromático con un cloruro de ácido, en presencia de $AlCl_3$ como catalizador (Sec. 16.4):



Benceno **Cloruro de acetilo** **Acetofenona (95%)**

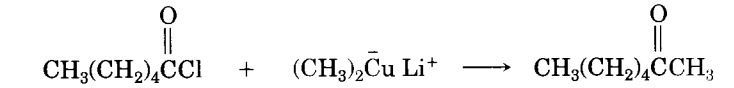
- Las metilcetonas se preparan hidratando alquinos terminales en presencia de Hg^{2+} como catalizador (Sec. 8.5):



1-Hexino **2-Hexanona (78%)**

Además de estos métodos, las cetonas también se pueden preparar a partir de ciertos derivados de ácidos carboxílicos en la misma forma que los aldehídos.

Entre las reacciones más útiles de este tipo es la que se presenta entre un cloruro de ácido y un reactivo diorganocobre. En la sección 21.4 explicaremos con más profundidad este tema.

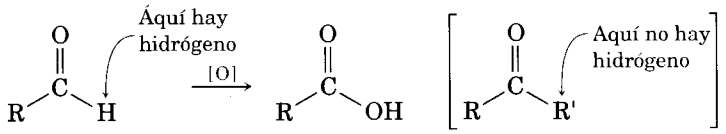


Cloruro de hexanoilo **Dimetilcobrelitio** **2-Heptanona (81%)**

Problema 19.4 ¿Cómo se pueden efectuar las reacciones siguientes? Quizá se requiera más de una etapa.
(a) 3-Hexino ⟶ 3-Hexanona
(b) Benceno ⟶ *m*-Bromoacetofenona
(c) Bromobenceno ⟶ Acetofenona
(d) 1-Metilciclohexeno ⟶ 2-Metilciclohexanona

19.3 Oxidación de aldehídos y cetonas

Resulta fácil oxidar aldehídos para producir ácidos carboxílicos; pero por lo general las cetonas son inertes hacia la oxidación. La diferencia es consecuencia de su estructura: los primeros tienen un protón –CHO que se puede sacar durante la oxidación, no así las cetonas.



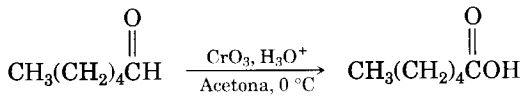
Un aldehído **Una cetona**



Bernhard Tollens

Nació en Hamburgo, Alemania, en 1841. Recibió su doctorado en la Universidad de Göttingen y se convirtió en profesor en la misma institución. Murió en 1918.

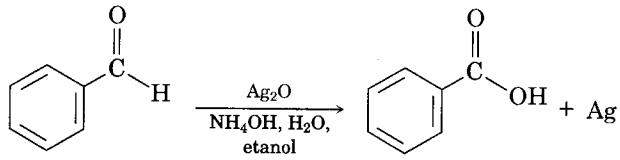
Muchos agentes oxidantes, entre ellos el $KMnO_4$ y el HNO_3 —este último en caliente—, convierten los aldehídos en ácidos carboxílicos; sin embargo, en el laboratorio la elección más común es CrO_3 en ácido diluido. La oxidación es rápida a temperatura ambiente y produce buenos rendimientos.



Hexanal **Ácido hexanoico (85%)**

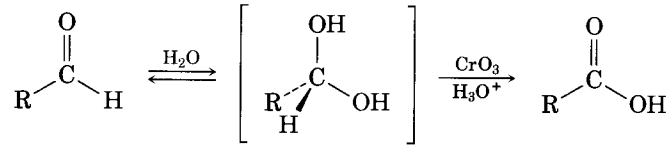
Un inconveniente de la oxidación con CrO_3 es que ocurre en condiciones ácidas y en ocasiones las moléculas sensibles experimentan reacciones laterales. En tales casos, para oxidar en laboratorio un aldehído se utiliza una solución de óxido de plata, Ag_2O, en amoniaco acuoso, el llamado **reactivo de Tollens**. El

rendimiento de dicha oxidación es alto; además, no daña los dobles enlaces carbono–carbono u otros grupos funcionales de la molécula.



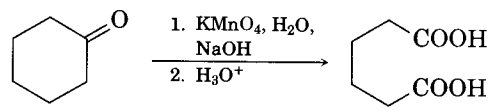
Benzaldehído **Ácido benzoico**

Las oxidaciones de los aldehídos ocurren mediante un intermediario, los 1,1-dioles o *hidratos*, que se presentan por la adición nucleofílica reversible de agua al grupo carbonilo. Aun cuando en el equilibrio es mínimo, el hidrato actúa como un alcohol típico primario o secundario y es oxidado a un compuesto carbonílico (Sec. 17.8).



Un aldehído **Un hidrato** **Un ácido carboxílico**

Las cetonas son inertes a la mayor parte de los agentes oxidantes, pero experimentan una lenta reacción de ruptura cuando se tratan con $KMnO_4$ alcalino en caliente. Se rompe el enlace C–C próximo al grupo carbonilo y se producen ácidos carboxílicos. La reacción es útil principalmente para cetonas simétricas como la ciclohexanona, porque a partir de las cetonas asimétricas se forman mezclas de productos.



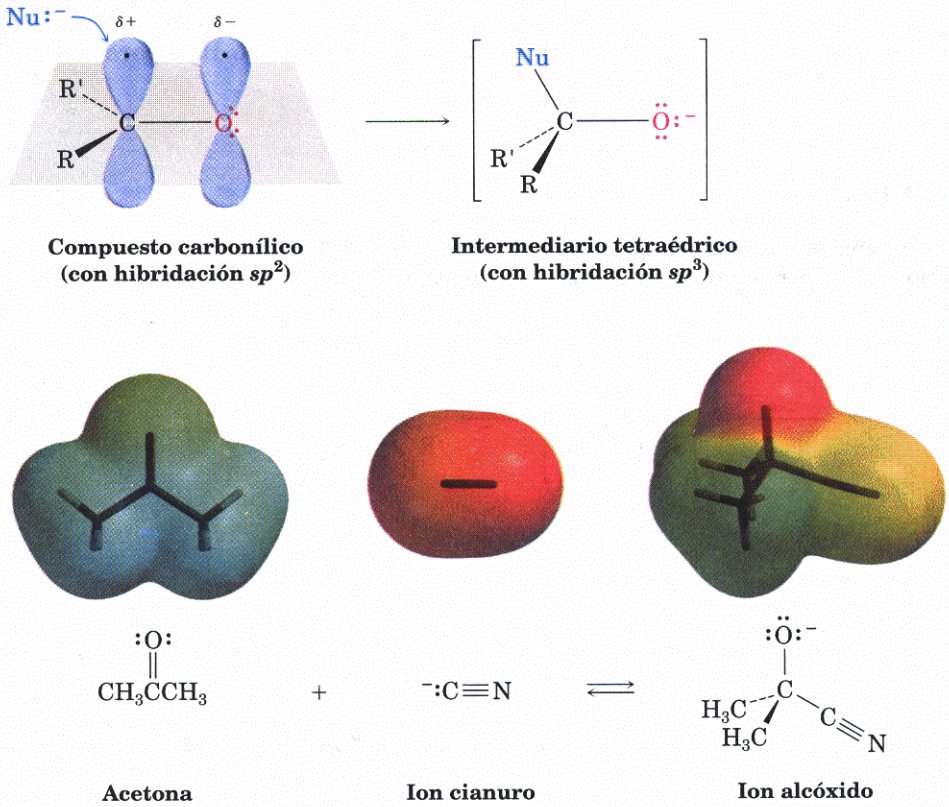
Ciclohexanona **Ácido hexanodioico (79%)**

4 Reacciones de adición nucleofílicas a aldehídos y cetonas

Como vimos en la Parte III de la Introducción a los compuestos carbonílicos, la reacción más general de aldehídos y cetonas es la **reacción de adición nucleofílica**. Un nucleófilo $:Nu^-$ ataca el átomo de carbono electrofílico C=O desde una dirección de unos 45° al plano del grupo carbonilo. Al mismo tiempo, hay una rehibridación del carbono carbonílico de sp^2 a sp^3, un par de electrones del doble enlace carbono–oxígeno se mueve hacia el átomo de oxígeno negativo y se produce un ion alcóxido tetraédrico intermediario (Fig. 19.1).

FIGURA 19.1 ▼

Reacción de adición nucleofílica a una cetona o aldehído. El nucleófilo atacante se aproxima al grupo carbonilo desde una dirección aproximadamente de 45° al plano de los orbitales sp^2, el carbono carbonílico cambia su hibridación de sp^2 a sp^3 y se forma un ion alcóxido. Como ejemplo de la reacción, los mapas del potencial eletrostático de la acetona, del nucleófilo ion cianuro y del ion alcóxido muestran cómo se transfiere la densidad electrónica del nucleófilo al átomo de oxígeno.



El nucleófilo atacante puede tener carga negativa ($:Nu^-$)o neutra (:Nu). Si es neutro, suele llevar un átomo de hidrógeno que se puede eliminar después, :Nu – H. Por ejemplo:

Algunos nucleófilos con carga negativa

- $H\ddot{O}:^-$ (ion hidróxido)
- $H:^-$ (ion hidróxido)
- $R_3C:^-$ (un carbanión)
- $R\ddot{O}:^-$ (un ion alcóxido)
- $N\equiv C:^-$ (ion cianuro)

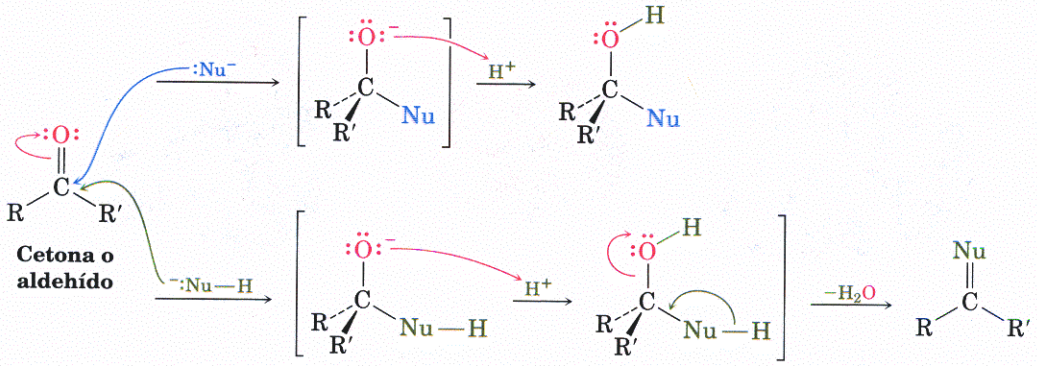
Algunos nucleófilos neutros

- $H\ddot{O}H$ (agua)
- $R\ddot{O}H$ (un alcohol)
- $H_3N:$ (amoniaco)
- $R\ddot{N}H_2$ (una amina)

Las adiciones nucleofílicas a los aldehídos y cetonas tienen dos variantes generales Fig. 19.2: (1) en términos generales, el intermediario tetraédrico se puede protonar con agua o un ácido para dar un alcohol, o (2) el átomo de oxígeno carbonílico se elimina como HO^- o H_2O para dar un producto con doble enlace C=Nu.

FIGURA 19.2

Dos vías generales de reacción que siguen la adición de un nucleófilo a una cetona o aldehído. La primera produce un alcohol; la segunda, un producto con un enlace doble C=Nu.



En el resto de este capítulo, veremos algunos ejemplos específicos de reacciones de adición nucleofílicas. Al hacerlo, nos interesaremos en la *reversibilidad* de una reacción dada y en su *catálisis* con algún ácido o base. Algunas no requieren catálisis, pero muchas otras necesitan un ácido o una base para efectuarse.

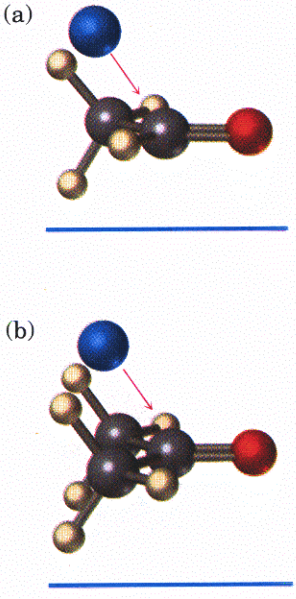
Problema 19.5 El tratamiento de una cetona o aldehído con un ion cianuro ($^-$:C≡N), seguido por la protonación del ion alcóxido tetraédrico intermediario, da una *cianohidrina*. Muestre la estructura de la cianohidrina obtenida de la acetona.

19.5 Reactividad relativa de aldehídos y cetonas

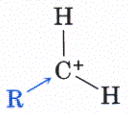
Por lo general, los aldehídos son más reactivos que las cetonas por razones estéricas y electrónicas. Estéricamente, la existencia de un solo sustituyente relativamente grande enlazado al carbono del C=O en un aldehído —en comparación con dos sustituyentes grandes en una cetona— significa que un nucleófilo atacante se puede aproximar con mayor facilidad a un aldehído. Así, el estado de transición que origina el intermedio tetraédrico está menos aglomerado y posee menos energía en el caso del aldehído que en el caso de la cetona (Fig. 19.3).

FIGURA 19.3 ▼

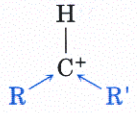
(a) El ataque nucleofílico a un aldehído encuentra menos obstáculos de tipo estérico, porque sólo tiene un sustituyente relativamente grande unido al carbono del grupo carbonilo. (b) Una cetona tiene dos sustituyentes grandes, por lo que hay más impedimento estérico.



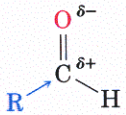
Electrónicamente, los aldehídos son más reactivos que las cetonas debido a la mayor polarización de los grupos carbonilo aldehídicos. Para apreciar esta diferencia de polaridad, recuerde el orden de estabilidad de los carbocationes (Sec. 6.10). Un carbocatión primario es menos estable que uno secundario porque sólo tiene un grupo alquilo estabilizando en forma inductiva la carga positiva en lugar de dos. De igual forma, un aldehído sólo posee un grupo alquilo estabilizando de manera inductiva la carga positiva parcial sobre el carbón carbonílico en vez de dos. Así, un aldehído es más electrofílico y reactivo que una cetona.



Primer carbocatión (menos estable, más reactivo)



Segundo carbocatión (más estable, menos reactivo)



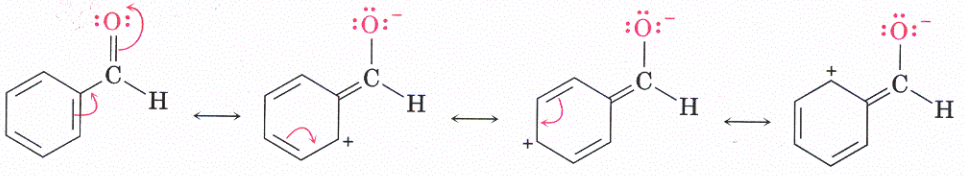
Aldehído (estabilización menor de δ+, más reactivo)



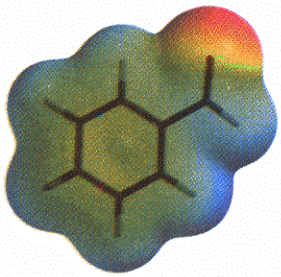
Cetona (estabilización mayor de δ+, menos reactivo)

Una comparación más: los aldehídos aromáticos —por ejemplo, el benzaldehído— son menos reactivos en las reacciones de adición nucleofílica que los alde-

hídos alifáticos. El efecto de resonancia donador de electrones del anillo aromático hace que el grupo carbonilo sea menos electrofílico que el grupo carbonilo de un aldehído alifático. Al comparar los mapas electrostáticos potenciales del formaldehído y del benzaldehído, por ejemplo, se advierte que el átomo de carbono carbonílico es menos positivo en el aldehído aromático.







$H_2C{=}O$

Formaldehído

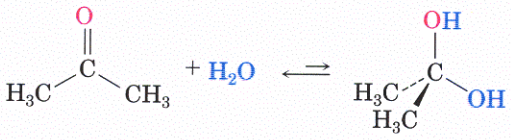
C_6H_5CHO

Benzaldehído

Problema 19.6 Para usted, ¿cuál es más reactivo hacia las adiciones nucleofílicas, el *p*-metoxibenzaldehído o el *p*-nitrobenzaldehído? Explique su respuesta.

19.6 Adición nucleofílica de H_2O: hidratación

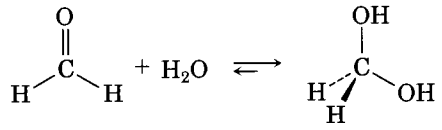
Los aldehídos y las cetonas reaccionan con agua para producir 1,1-dioles o **dioles geminales (gem)**. La reacción de hidratación es reversible; así pues, un gem diol puede eliminar agua para regenerar una cetona o un aldehído.



Acetona (99.9%) **Hidrato de acetona (0.1%)**

La posición exacta del equilibrio entre un gem diol y una cetona o aldehído depende de la estructura de los compuestos carbonilo. Aunque el equilibrio suele presentarse en el compuesto carbonilo con menor aglomeración por razones estéricas, unos pocos aldehídos sencillos optan por el gem diol . Por ejemplo, una so-

lución acuosa de formaldehído consiste en 99.9% de gem diol y 0.1% de aldehído, en tanto que una solución acuosa de acetona está formada por alrededor de 0.1% de gem diol y 99.9% de cetona.



Formaldehído (0.1%) **Hidrato de formaldehído (99.9%)**

La adición nucleofílica de agua a una cetona o a un aldehído es lenta en agua pura, pero es catalizada tanto por ácidos como por bases. Al igual que todos los catalizadores, los ácidos y las bases no cambian la posición del equilibrio; sólo afectan la velocidad a la que ocurre la reacción de hidratación.

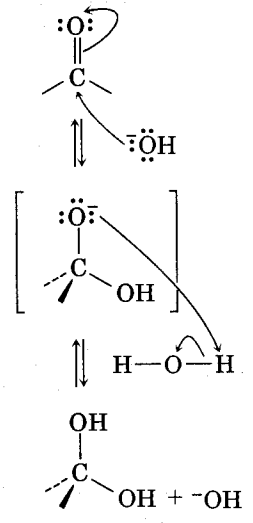
La reacción de hidratación catalizada por una base tiene lugar según se ilustra en la figura 19.4. El nucleófilo atacante es un ion hidróxido con carga negativa.

FIGURA 19.4 ▼

Mecanismo de la hidratación de una cetona o aldehído catalizada con una base. El ion hidróxido es un nucleófilo más reactivo que el agua neutra.

El nucleófilo ion hidróxido se suma al grupo carbonilo de una cetona o aldehído y el resultado es un intermediario, el ion alcóxido.

El intermediario ion alcóxido, básico, extrae un protón (H^+) del agua para dar un producto, un gem diol, y regenera el catalizador, el ion hidróxido.



© 1984 JOHN MCMURRY

La reacción de hidratación catalizada por ácido se inicia con la protonación del átomo de oxígeno carbonílico, el cual pone una carga positiva en el oxígeno y hace que el grupo sea más electrofílico. La adición nucleofílica de agua que sigue a la cetona o al aldehído protonados produce un gem diol, el cual pierde H^+ para dar el producto neutro (Fig. 19.5).

Note la diferencia entre las reacciones catalizadas con base o ácido. La primera se presenta con rapidez debido a que el agua se convierte en ion hidróxido, un *donador* nucleofílico de electrones mucho mejor. La segunda también, ya que

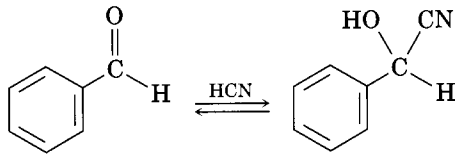
Problema 19.7 Cuando se disuelve en agua, el tricloroacetaldehído (cloral, CCl_3CHO) existe principalmente como hidrato de cloral, $CCl_3CH(OH)_2$ mejor conocido por un nombre ajeno a la IUPAC: "gotas noqueadoras". Muestre la estructura del hidrato de cloral.

Problema 19.8 El oxígeno en agua es principalmente (99.8%) ^{16}O, pero también se dispone del agua enriquecida con el isótopo pesado ^{18}O. Cuando una cetona o un aldehído se disuelven en agua enriquecida con ^{18}O, la marca isotópica se incorpora al grupo carbonilo. Explique por qué.

$$R_2C{=}O + H_2O^* \longrightarrow R_2C{=}O^* + H_2O \qquad \text{donde} \qquad O^* = {}^{18}O$$

19.7 Adición nucleofílica de HCN: formación de cianohidrinas

Los aldehídos y las cetonas libres reaccionan con HCN para formar **cianohidrinas, RCH(OH)C≡N**. Por ejemplo, el benzaldehído tratado con HCN da cianohidrina —llamada comúnmente mandelonitrilo— con un rendimiento de 88%:



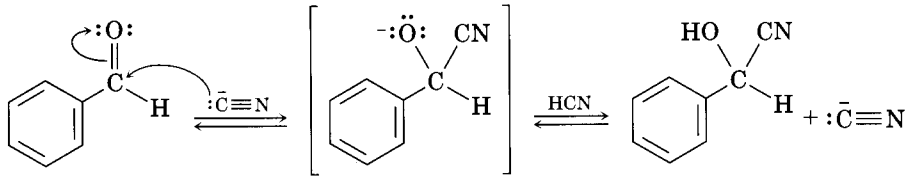
Benzaldehído **Mandelonitrilo (88%) (una cianohidrina)**

Los estudios que realizó Arthur Lapworth a principios del siglo XX, demostraron que la formación de cianohidrina es reversible y es catalizada por las bases. La reacción es lenta cuando se utiliza HCN puro, y rápida cuando se añade una cantidad pequeña de base para generar el ion cianuro, CN^-, nucleofílico. Otra opción es agregar una cantidad pequeña de KCN al HCN para catalizar la reacción.

La adición de CN^- a una cetona o aldehído se efectúa por una vía de adición nucleofílica típica. El resultado es un intermediario tetraédrico protonado por el HCN para dar el producto cianohidrina y regenerar el CN^-.

Arthur Lapworth

Nació en Galashiels, Escocia, en 1872, y recibió su doctorado en ciencias en el City and Guilds Institute, Londres. Fue profesor de química en la Universidad de Manchester de 1909 hasta su retiro en 1937. Murió en 1941.

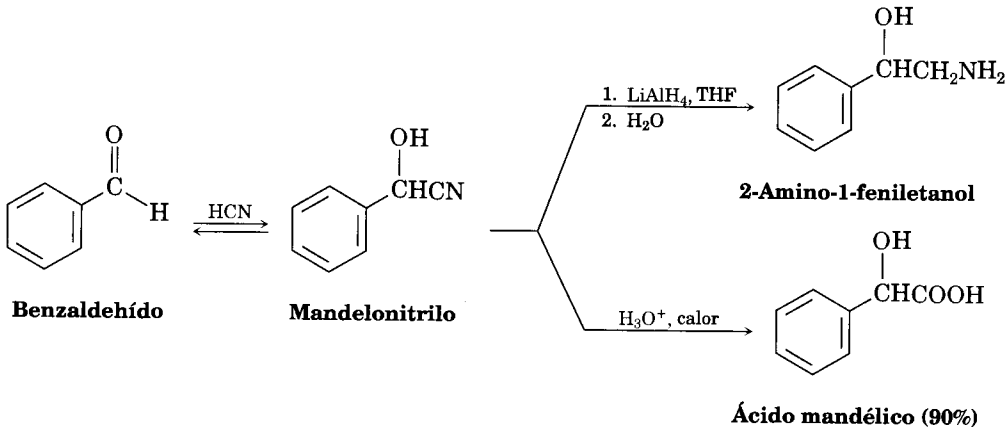


Benzaldehído **Intermediario tetraédrico** **Mandelonitrilo (88%)**

La formación de cianohidrina es inusual debido a que es uno de los pocos ejemplos de la adición de un ácido prótico (H–Y) a un grupo carbonilo. Como se

hizo notar en la sección anterior, reactivos como H_2O, HBr, HCl, y H_2SO_4 no suelen formar aductos carbonílicos aislables porque su constante de equilibrio es desfavorable para la reacción. Sin embargo, con el HCN el equilibrio favorece al aducto cianohidrina.

La formación de cianohidrina es útil debido a las reacciones químicas que se pueden llevar a cabo después. Por ejemplo, el grupo nitrilo (–C≡N) se reduce con $LiAlH_4$ para formar una amina primaria (RCH_2NH_2) y se hidroliza mediante un ácido acuoso en caliente a fin de producir un ácido carboxílico. Así, la formación de cianohidrina proporciona un método para transformar una cetona o un aldehído en un grupo funcional diferente.



Problema 19.9 La ciclohexanona forma una cianohidrina con buen rendimiento, no así la 2,2,6-trimetilciclohexanona. Explique las razones.

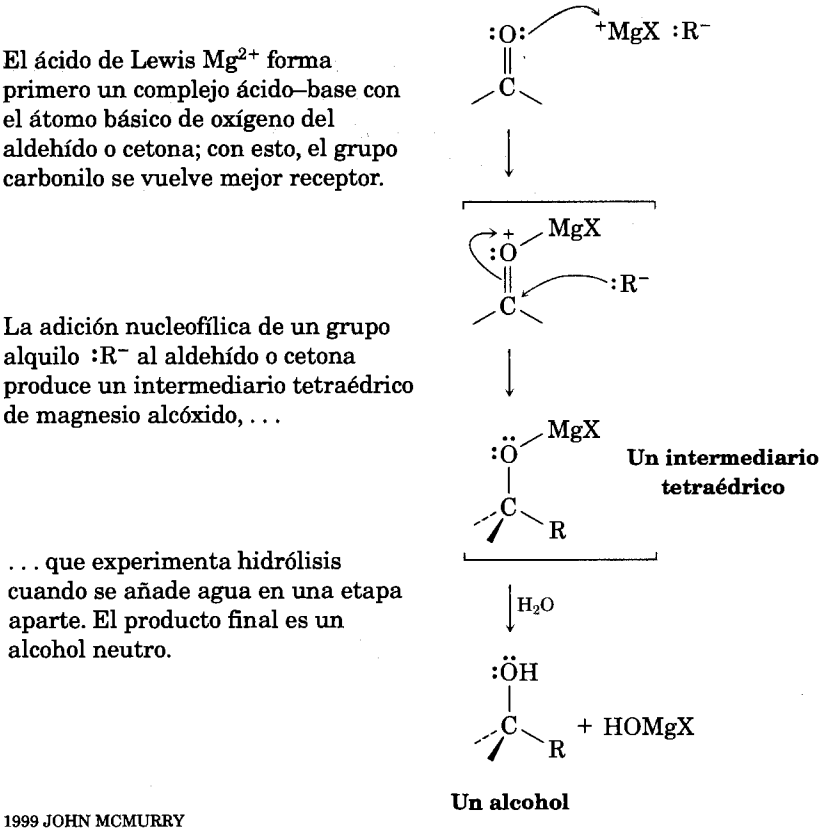
19.8 Adición nucleofílica de reactivos de Grignard y reactivos hidruro: formación de alcoholes

Cuando se trata una cetona o un aldehído con un reactivo de Grignard, RMgX, se produce un alcohol por la adición nucleofílica de un anión carbono o carbanión (Sec. 17.6). El enlace C–Mg en el reactivo de Grignard está tan fuertemente polarizado que, para todo fin práctico, actúa como $R:^- {}^+MgX$.

La formación de un complejo ácido–base de Mg^{2+} con el átomo de oxígeno carbonílico sirve primero para hacer que el grupo carbonilo sea un receptor mejor; luego, la adición nucleofílica de $R:^-$ produce un alcóxido tetraédrico de magnesio intermedio. La protonación por adición de agua o solución acuosa diluida de un ácido, en una etapa separada, produce el alcohol neutro (Fig. 19.6). A diferencia de las adiciones nucleofílicas de agua y HCN, las adiciones de Grignard son irreversibles porque un carbanión es un grupo saliente demasiado pobre para que se pueda expulsar en una etapa reversible.

FIGURA 19.6 ▼

Mecanismo de la reacción de Grignard. La adición nucleofílica de un carbanión a una cetona o a un ácido produce un alcohol.

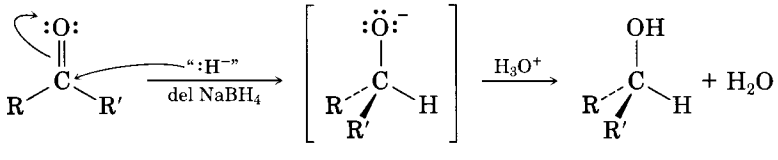


© 1999 JOHN MCMURRY

El tratamiento de una cetona o un aldehído con $LiAlH_4$ o $NaBH_4$ reduce el grupo carbonilo y produce un alcohol (Sec. 17.5). Aunque los detalles exactos de la reducción del grupo carbonilo son complicados, $LiAlH_4$ y $NaBH_4$ actúan como donadores del ion hidruro, $:H^-$, y la etapa clave es una reacción de adición nucleofílica (Fig. 19.7). La adición de agua o de ácido acuoso después de la etapa de adición del hidruro protona el intermediario alcóxido tetraédrico y da el producto alcohol.

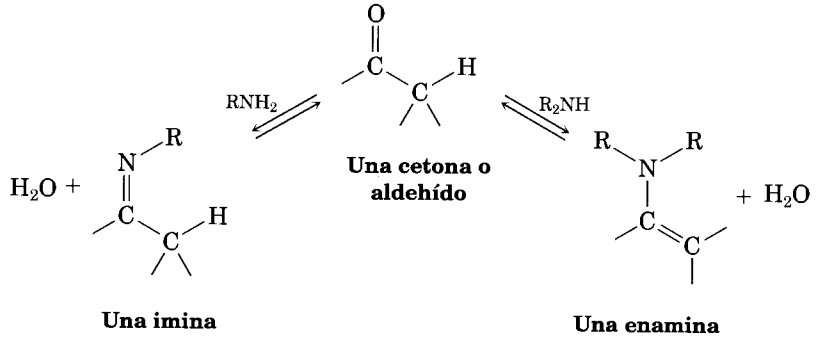
FIGURA 19.7 ▼

Mecanismo de la reducción del grupo carbonilo por la adición nucleofílica de un "ion hidruro" del $NaBH_4$ o $LiAlH_4$.



19.9 Adición nucleofílica de aminas: formación de iminas y enaminas

Las aminas primarias, RNH_2, se añaden a los aldehídos y cetonas y producen **iminas**, $\mathbf{R_2C{=}NR}$. Las aminas secundarias, R_2NH, se agregan en forma similar y dan lugar a **enaminas**, $\mathbf{R_2N{-}CR{=}CR_2}$ (*eno* + *amina* = amina insaturada). Las iminas son intermediarios importantes en muchas vías metabólicas y veremos algunos ejemplos comunes de su presencia en el capítulo 29.



La formación de iminas y enaminas parece ser diferente, puesto que una conduce a un producto con un doble enlace C=N y la otra a un producto con un doble enlace C=C. A pesar de ello, las reacciones resultan bastante similares; son ejemplos típicos de reacciones de adición nucleofílica en que el agua del intermediario tetraédrico formado inicialmente se elimina y se genera un doble enlace C=Nu nuevo.

Las iminas se forman en un proceso reversible, catalizado por ácidos, que se inicia con la adición nucleofílica de la amina primaria al grupo carbonílico, seguida de la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno para producir un amino alcohol o **carbinolamina**. La protonación del oxígeno de la carbinolamina por un catalizador ácido convierte al –OH en un grupo saliente más adecuado ($-OH_2^+$), y produce un ion imino debido a la pérdida E1 de agua. La pérdida de un protón del nitrógeno da el producto final y regenera al catalizador ácido (Fig. 19.8).

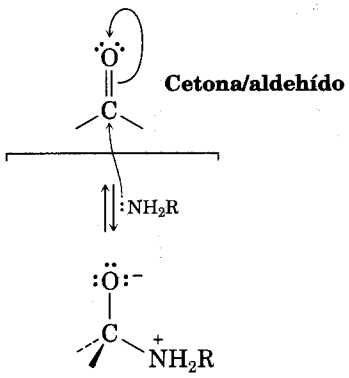
La formación de imina es lenta y ocurre con un pH alto o pH bajo, pero alcanza su velocidad máxima con un pH débilmente ácido —alrededor de 4-5—. Por ejemplo, el perfil de pH en relación con la velocidad obtenida para una reacción entre la acetona y la hidroxilamina, NH_2OH, muestra que la velocidad máxima de reacción se obtiene a pH = 4.5 (Fig. 19.9).

Podemos explicar la dependencia que se observa en la formación de la imina del pH atendiendo a cada etapa del mecanismo. Como se indica en la figura 19.8, se necesita un catalizador ácido para protonar la carbinolamina intermedia, razón por la que el –OH se convierte en un grupo saliente más adecuado. Así, la

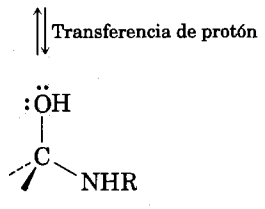
FIGURA 19.8 ▼

Mecanismo de la formación de una imina mediante la reacción de una cetona o un aldehído con una amina primaria. El paso clave es la adición nucleofílica para producir una carbinolamina intermediaria, la cual pierde agua y genera la imina.

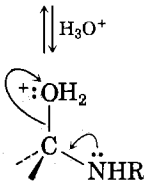
El ataque nucleofílico a la cetona o al aldehído por el par de electrones sin compartir de una amina origina un intermediario tetraédrico polar.



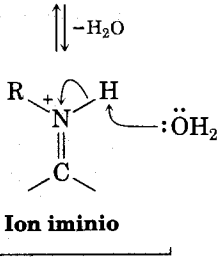
Luego un protón del nitrógeno pasa al oxígeno, con lo que se produce una carbinolamina neutra.



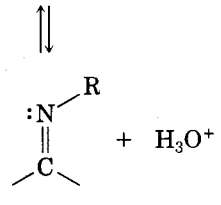
El catalizador ácido protona al oxígeno hidroxílico.



El par de electrones sin compartir del nitrógeno expulsan agua, con lo que se produce un ion iminio.



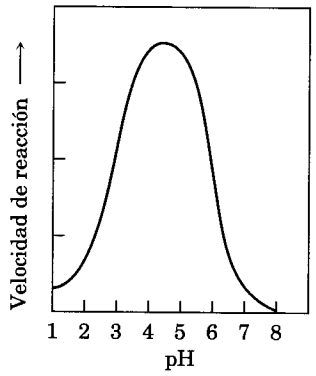
La pérdida de H^+ del nitrógeno da el producto neutro, la imina.



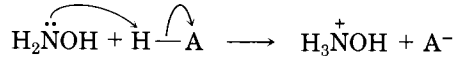
© 1984 JOHN MCMURRY

FIGURA 19.9 ▼

Dependencia del pH de la velocidad de reacción entre acetona e hidroxilamina: $(CH_3)_2C{=}O + NH_2OH \rightleftharpoons (CH_3)_2C{=}NOH + H_2O$.



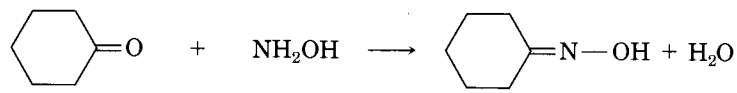
reacción será lenta si no hay ácido suficiente (esto es, un pH elevado). Por otro lado, si hay *demasiado* ácido (pH bajo), el nucleófilo amino atacante se protona por completo y resulta imposible efectuar la adición nucleofílica inicial.



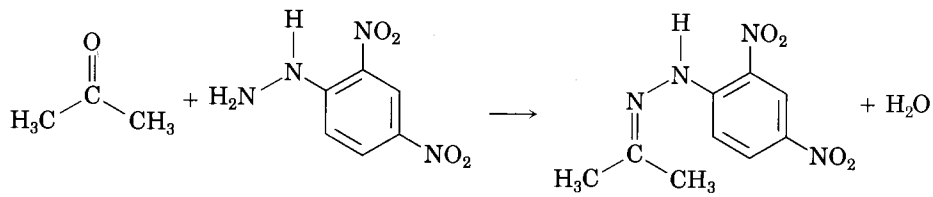
Es evidente que el pH 4-5 representa un punto medio entre la necesidad de un *poco* de ácido —suficiente para catalizar la etapa de deshidratación, que es la limitante de la velocidad— y *no demasiado,* a fin de evitar la protonación total de la amina. Cada reacción de adición nucleofílica tiene requerimientos propios; por otro lado, las condiciones de reacción deben ser óptimas, a fin de obtener las velocidades de reacción máximas.

Las iminas formadas a partir de reactivos como la hidroxilamina y la 2,4-dinitrofenilhidracina, es útil porque los productos —**oximas** y **2,4-dinitrofenilhidrazonas** (2,4-DNP) respectivamente—, con frecuencia resultan cristalinas y fáciles de manejar. Tales derivados cristalinos se preparan algunas veces como un medio de purificación y caracterización de las cetonas o los aldehídos.

Oxima



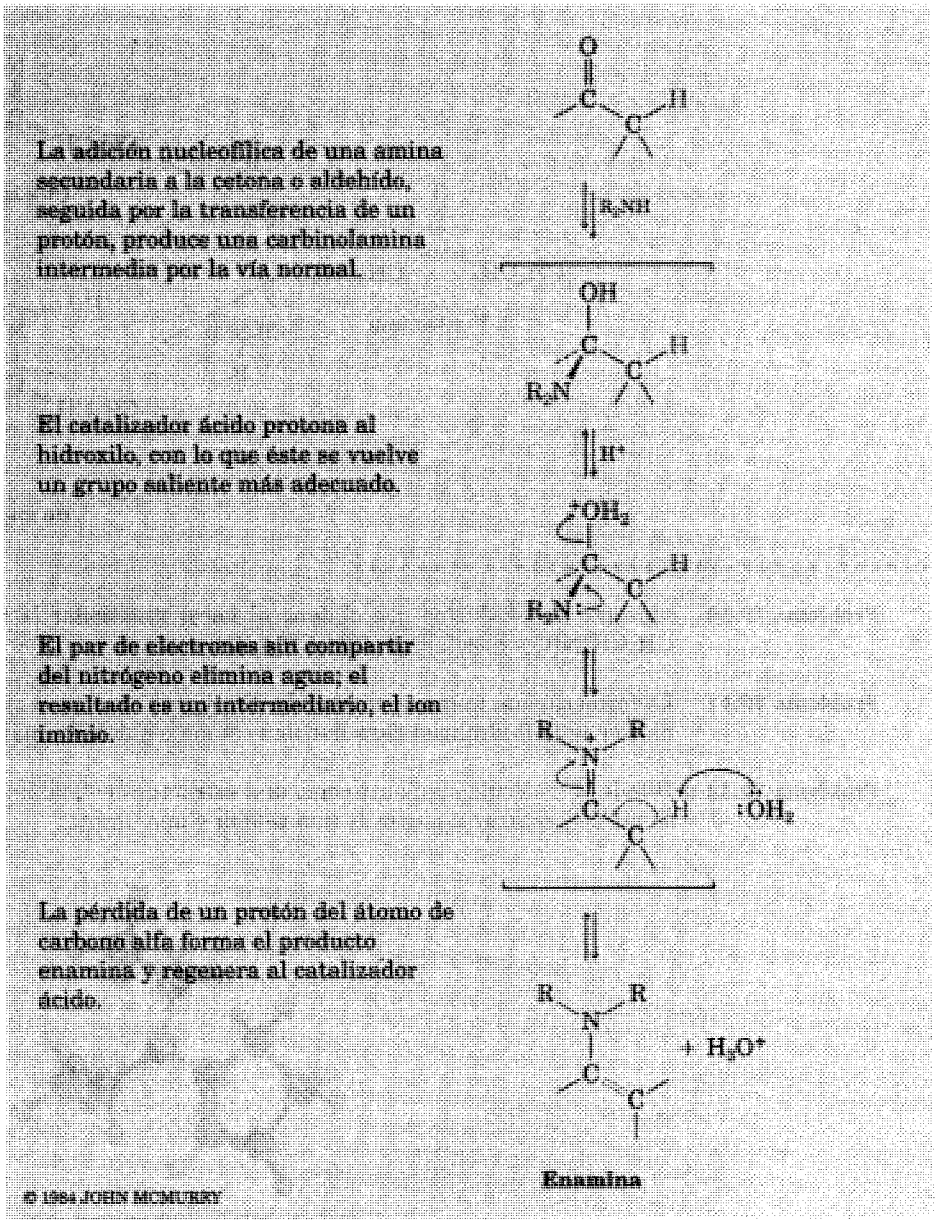
2,4-Dinitrofenilhidrazona



Las enaminas se forman cuando una cetona o un aldehído reaccionan con una amina secundaria, R_2NH. El proceso es idéntico a la formación de la imina hasta la etapa del ion iminio; pero en este punto no hay un protón en el nitrógeno que se pueda perder para dar el producto neutro imina. En lugar de ello, se pierde un protón del carbono *vecino* (el carbono α) con lo que se origina una enamina (Fig. 19.10).

FIGURA 19.10 ▼

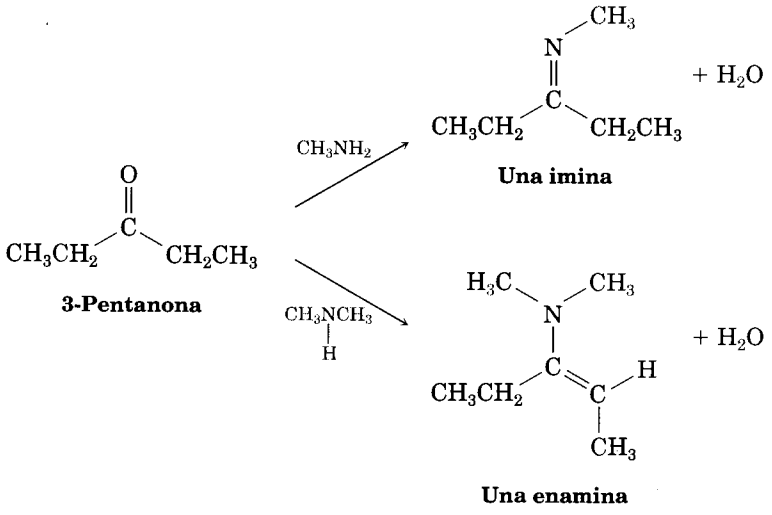
Mecanismo de la formación de enamina por medio de la reacción de una cetona o aldehído con una amina secundaria, R_2NH. El ion iminio intermedio no tiene hidrógeno unido al N, por lo que debe perder dos H^+ de los dos átomos de carbono.



Problema de práctica 19.1 Muestre los productos que puede obtener haciendo reaccionar 3-pentanona con metilamina, CH_3NH_2 y dimetilamina $(CH_3)_2NH$.

Estrategia Hemos visto que una cetona o aldehído reacciona con una amina primaria, RNH_2, y produce una imina. En ella, el grupo =N–R de la amina reemplaza al átomo de oxígeno del carbonilo. La reacción de la misma cetona o aldehído con una amina secundaria, R_2NH, produce una enamina. En este caso, el grupo $-NR_2$ de la amina sustituye al átomo de oxígeno y el doble enlace se desplaza a una posición entre el primer carbono, el carbonílico, y el carbono vecino.

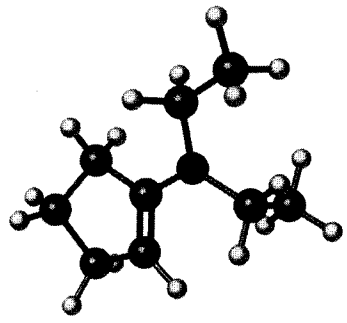
Solución



Problema 19.10 Muestre los productos que obtiene al hacer reaccionar la ciclohexanona con etilamina, $CH_3CH_2NH_2$ y dietilamina $(CH_3CH_2)_2NH$.

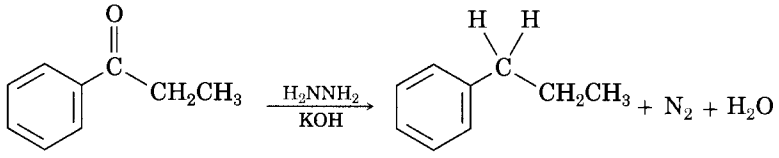
Problema 19.11 La formación de imina es reversible. Presente todas las etapas de la reacción de una imina con agua (hidrólisis) para dar una cetona o aldehído, más una amina primaria.

Problema 19.12 Dibuje la molécula siguiente como una estructura estándar de línea-enlace y señale cómo se puede preparar a partir de una cetona y una amina.

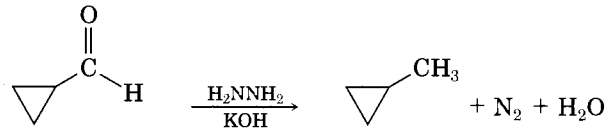


19.10 Adición nucleofílica de hidrazina: reacción de Wolff-Kishner

Una variante útil de la reacción de formación de imina, misma que acabamos de explicar, consiste en tratar una cetona o un aldehído con hidrazina, H_2NNH_2, en presencia de KOH. Esta reacción, descubierta por separado en 1911 por Ludwig Wolff en Alemania y N. M. Kishner en Rusia, es un método valioso para convertir una cetona o un aldehído en un alcano, $R_2C{=}O \longrightarrow R_2CH_2$. En un principio, la **reacción de Wolff-Kishner** se efectuaba a temperaturas tan elevadas como 240 °C, pero una modificación en que se utiliza dimetilsulfóxido como disolvente permite que el proceso se lleve a cabo a una temperatura cercana a la ambiental.



Propiofenona **Propilbenceno (82%)**



Ciclopropanocarbaldehído **Metilciclopropano (72%)**

Ludwig Wolff

Nació en Neustadt/Hardt, Alemania, en 1857, y recibió su doctorado en filosofía en la Universidad de Estrasburgo, mientras laboraba con Rudolf Fittig. Fue profesor de química en la Universidad de Jena. Murió en 1919.

N. M. Kishner

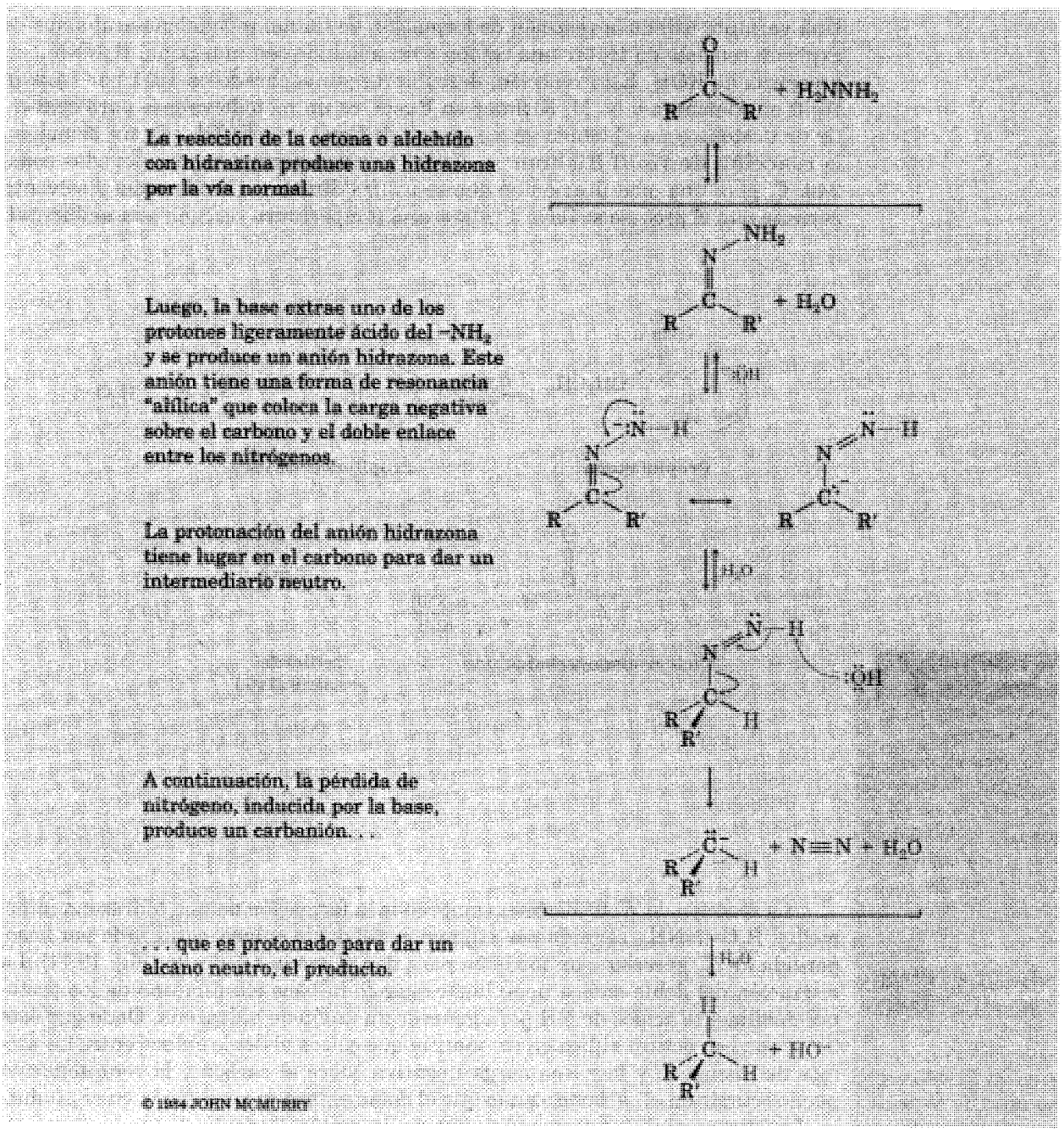
Nació en Moscú, en 1867, y recibió su doctorado en filosofía en la Universidad de Moscú, mientras trabajaba con Vladimir Markovnikov. Se convirtió en profesor, primero en la Universidad de Tomsk y después en la Universidad de Moscú. Murió en 1935.

La reacción de Wolff-Kishner comprende la formación de una hidrazona intermedia, $R_2C{=}NNH_2$, seguida por migración del doble enlace, catalizada por base, pérdida de N_2 gaseoso y protonación para dar el producto alcano (Fig. 19.11). La migración del doble enlace tiene lugar cuando la base elimina uno de los protones débilmente ácidos de NH para generar un anión de hidrazona. Dado que éste tiene una estructura alílica en resonancia que coloca el doble enlace entre los átomos de nitrógeno y hay una carga negativa sobre el carbono, la reprotonación puede ocurrir en el carbono, con lo que el doble enlace se reacomoda en el producto. La alta estabilidad termodinámica de la molécula de N_2 dirige la etapa siguiente: pérdida de nitrógeno y formación de un anión alquilo.

Observe que en la reducción de Wolff-Kishner ocurre la misma transformación general que en la hidrogenación catalítica de un acilbenceno para producir un alquilbenceno (Sec. 16.11). Sin embargo, la reducción de Wolff-Kishner es más general y útil que la hidrogenación catalítica, debido a que funciona bien tanto con alquilcetonas como con arilcetonas:

FIGURA 19.11 ▼

Mecanismo de la reducción de Wolff-Kishner de una cetona o aldehído para producir un alcano.



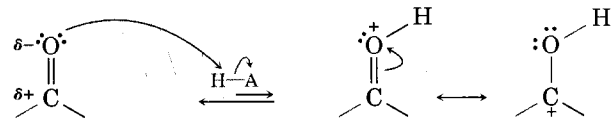
19.11 Adición nucleofílica de alcoholes: formación de acetales

Una cetona o un aldehído reacciona en forma reversible con dos equivalentes de un alcohol en presencia de un catalizador ácido para producir un **acetal**, $R_2C(OR')_2$ (algunas veces llamado *cetal* si se deriva de una cetona).



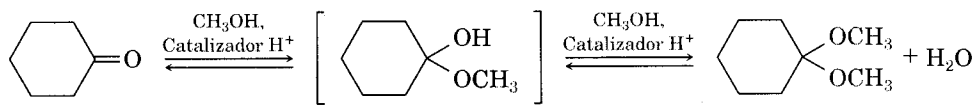
Cetona/aldehído **Un acetal**

La formación de acetal es similar a la reacción de hidratación explicada en la sección 19.6. Al igual que el agua, los alcoholes son nucleófilos débiles que se añaden a los aldehídos y cetonas lentamente en condiciones neutras. En condiciones ácidas, la protonación incrementa la reactividad del grupo carbonilo, de modo que la adición de un alcohol es rápida.



Grupo carbonilo neutro (moderadamente electrofílico) **Grupo carbonilo protonado (mucho muy electrofílico y muy reactivo hacia los nucleófilos)**

La adición nucleofílica de un alcohol al grupo carbonilo produce primero un hidroxiéter llamado **hemiacetal**, análogo al gem diol formado por la adición de agua (Sec. 19.6). La generación de hemiacetales es reversible y el equilibrio favorece al compuesto carbonílico. Sin embargo, en presencia de un ácido puede ocurrir una reacción posterior. La protonación del grupo –OH, seguida por una pérdida de agua semejante a E1, produce el ion oxonio $R_2C{=}OR^+$, que experimenta una segunda adición nucleofílica de alcohol y produce un acetal. Por ejemplo, la reacción de la ciclohexanona con metanol da lugar al dimetilacetal (Fig. 19.12).

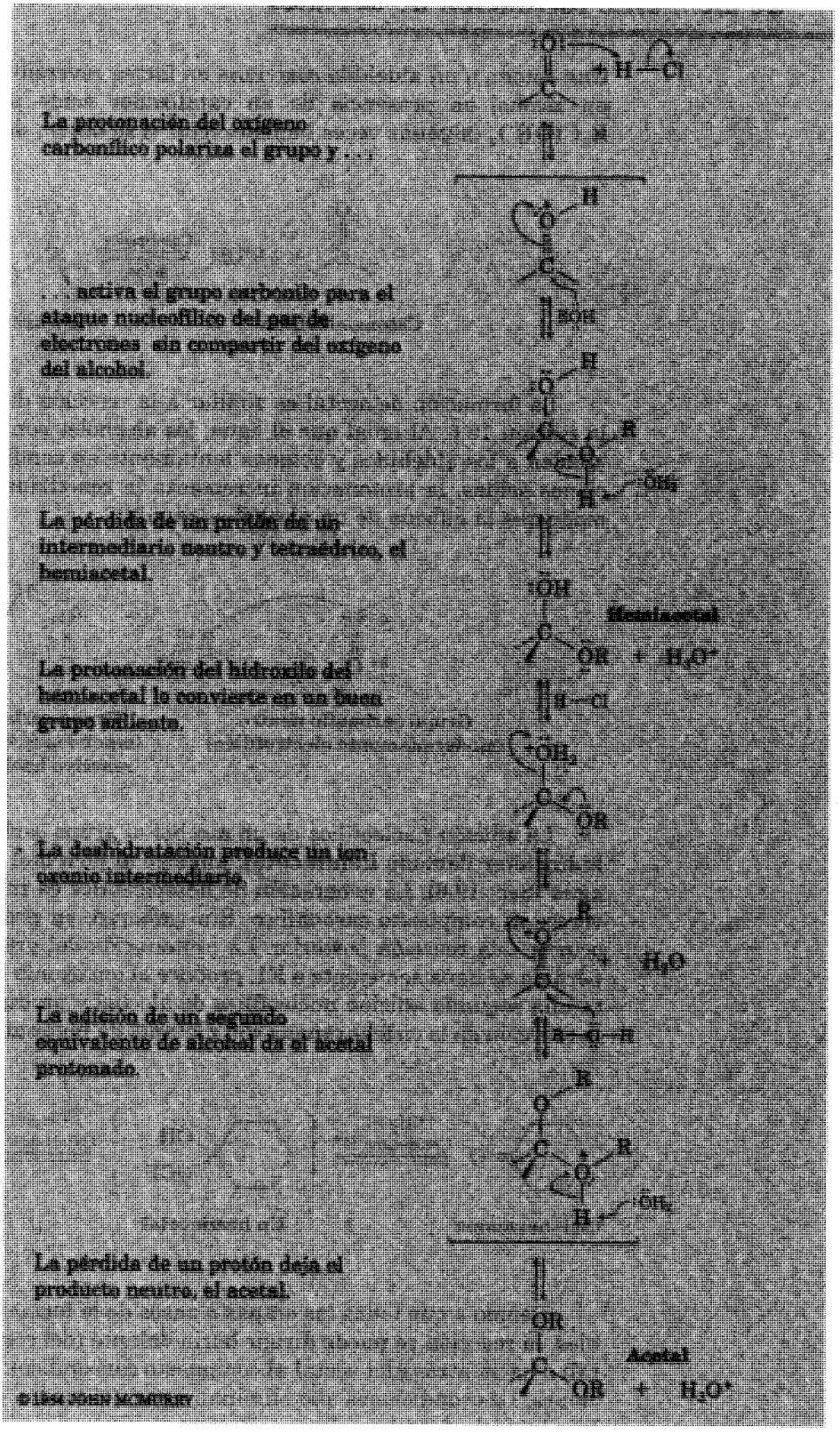


Ciclohexanona **Un hemiacetal** **Ciclohexanona dimetilacetal**

Debido a que todas las etapas o pasos de la formación del acetal son reversibles, la reacción se puede dirigir hacia delante (del compuesto carbonílico al acetal) o hacia atrás (del acetal al compuesto carbonílico), dependiendo de las condiciones. Las condiciones que eliminan agua del medio —y así desplazan el equilibrio hacia la derecha— favorecen la reacción hacia adelante. En la práctica, esto

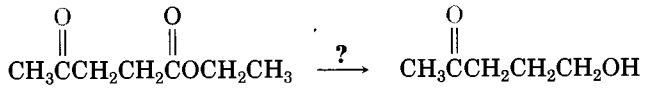
FIGURA 19.12 ▼

Mecanismo de la formación de un acetal catalizada por ácido al reaccionar una cetona o un aldehído con un alcohol.



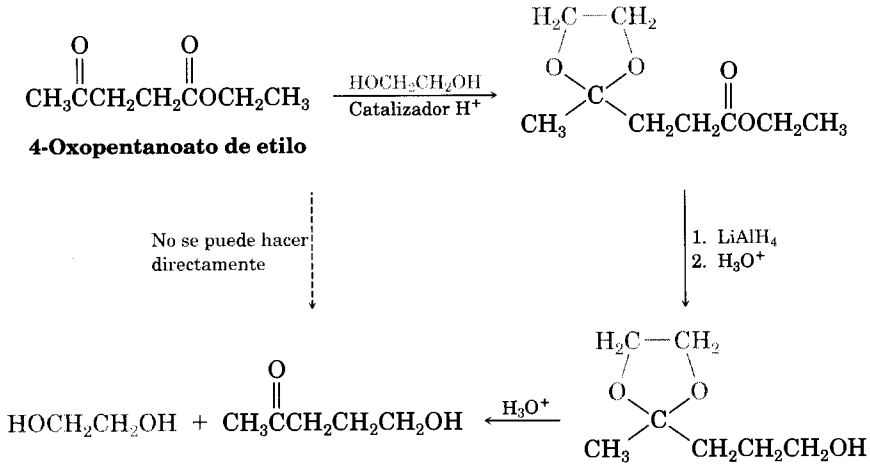
se hace destilando el agua a medida que se forma. El tratamiento del acetal con un gran exceso de ácido acuoso —para desviar el equilibrio hacia la izquierda— favorece la reacción inversa.

Los acetales son útiles porque pueden funcionar como grupos de protección para los aldehídos y cetonas, del mismo modo que los éteres trimetilsilílicos sirven de grupos protectores de los alcoholes (Sec. 17.9). Según vimos antes, en ocasiones un grupo funcional interfiere con la reacción que se busca en una molécula compleja. Por ejemplo, si nada más deseamos reducir el grupo éster del etil 4-oxopentanoato, el grupo cetona puede interferir. El tratamiento del cetoéster de partida con $LiAlH_4$ podría reducir ambos grupos —el cetónico y el éster— para dar una producto diol.



4-Oxopentanoato de etilo **5-Hidroxi-2-pentanona**

El problema se evita protegiendo el grupo ceto como un acetal. Al igual que otros éteres, los acetales no reaccionan con bases, agentes reductores hidruro, reactivos de Grignard y condiciones de reducción catalíticas. Así, podemos realizar la reducción selectiva del grupo éster del 4-oxopentanoato de etilo si primero convertimos el grupo ceto en un acetal, después reducimos el éster con $LiAlH_4$ y luego eliminamos el acetal tratándolo con ácido acuoso.



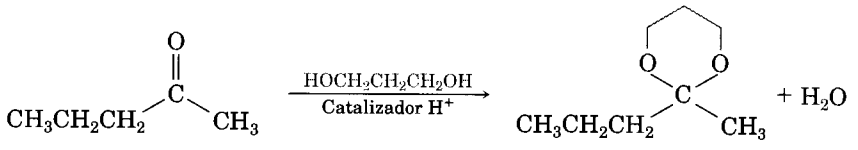
4-Oxopentanoato de etilo

En la práctica es conveniente utilizar etilenglicol como alcohol y formar un acetal *cíclico*. El mecanismo de la formación del acetal cíclico usando un equivalente de etilenglicol es el mismo que utilizando dos equivalentes de metanol o de otro monoalcohol.

Problema de práctica 19.2 Muestre la estructura del acetal que puede obtener mediante una reacción catalizada con ácido de 2-pentanona con propano-1,3-diol.

Estrategia La reacción catalizada de una cetona o un aldehído con dos equivalentes de un monoalcohol o un equivalente de un diol produce un acetal; en éste dos grupos –OR del alcohol reemplazan al átomo de oxígeno del carbonilo.

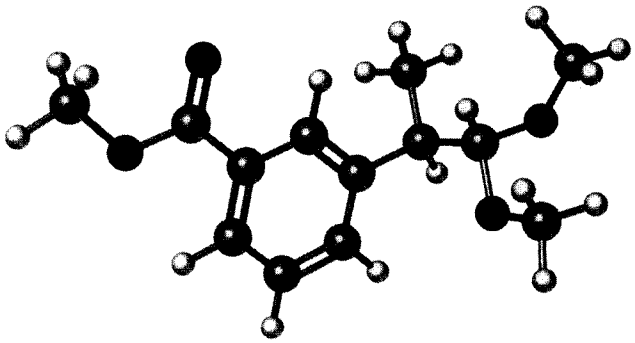
Solución



2-Pentanona

Problema 19.13 Muestre todas las etapas de la formación catalizada por ácido de un acetal cíclico del etilenglicol y una cetona o un aldehído.

Problema 19.14 Identifique el compuesto carbonílico y el alcohol que se usaron para preparar el acetal siguiente:



19.12 Adición nucleofílica de iluros de fósforo: reacción de Wittig

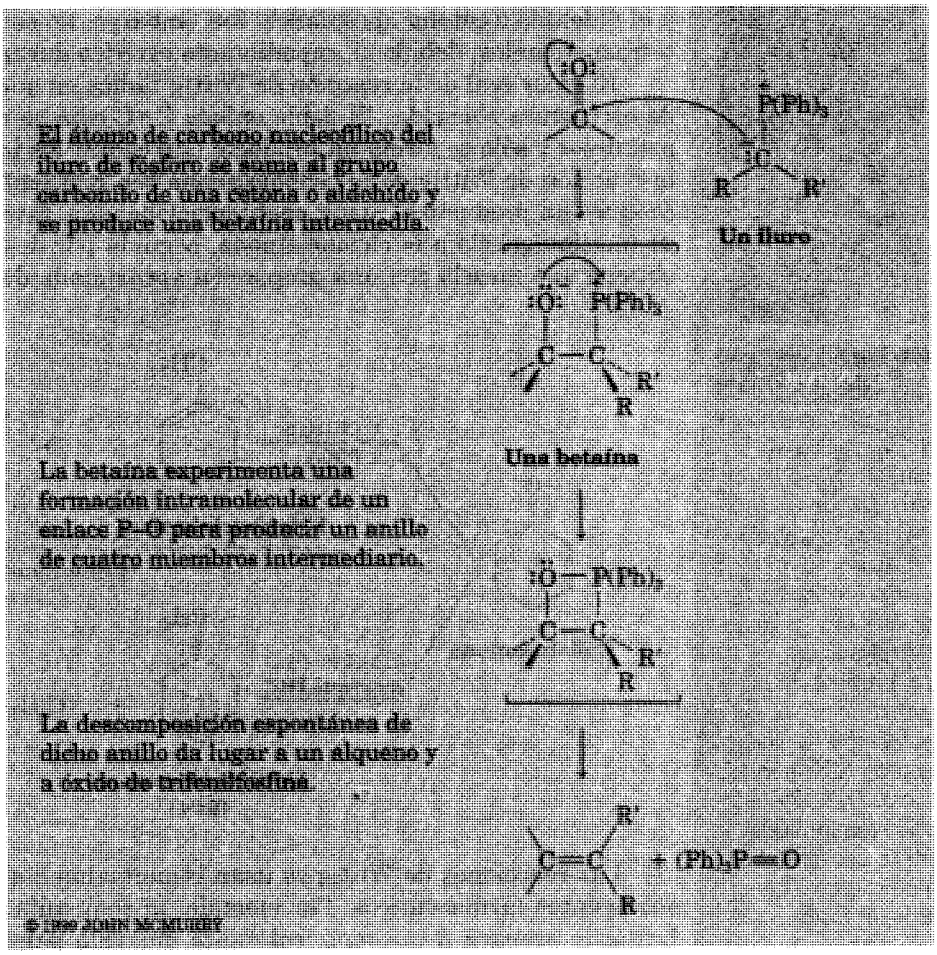
Una cetona o un aldehído se convierte en alqueno por medio de la **reacción de Wittig**. En este proceso se añade un **iluro** de fósforo, $R_2\bar{C}-\overset{+}{P}(C_6H_5)_3$ (o **fosforano**), a una cetona o aldehído para producir un intermediario dipolar que se llama **betaína**. (Un iluro es un compuesto neutro, dipolar, con cargas positiva y negativa en átomos adyacentes. Una betaína es un compuesto neutro, dipolar, sin cargas en átomos adyacentes.)

La betaína no es un intermediario aislable; más bien, se descompone de manera espontánea en su anillo de cuatro miembros para dar un alqueno y óxido de trifenilfosfina, $(C_6H_5)_3P{=}O$. El resultado neto es la sustitución del átomo de oxígeno del carbonilo por el grupo $R_2C{=}$, enlazado en un principio con el fósforo (Fig. 19. 13).

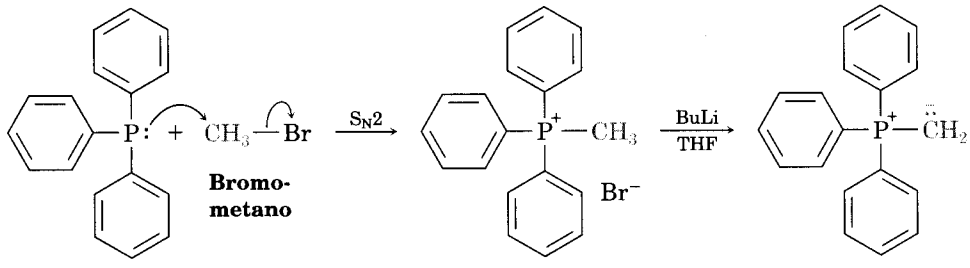
Es fácil preparar los iluros de fósforo necesarios para la reacción de Wittig mediante una reacción S_N2 de halogenuros de alquilo primarios (y algunos secundarios) con trifenilfosfina, seguida del tratamiento con una base. La trifenilfosfi-

FIGURA 19.13 ▼

Mecanismo de la reacción de Wittig entre un iluro de fósforo y una cetona o aldehído para producir un alqueno.



na $(c_6H_5)_3P$ es un buen nucleófilo en las reacciones S_N2 y los rendimientos de las sales resultantes de alquiltrifenilfosfonio son elevados. El hidrógeno del carbono vecino del fósforo cargado es ligeramente ácido y se puede suprimir con una base como el butil-litio (BuLi) para generar iluro neutro. Por ejemplo:



Bromo-metano

Trifenilfosfina **Bromuro de metil-trifenilfosfonio** **Metilentrifenil fosforano**

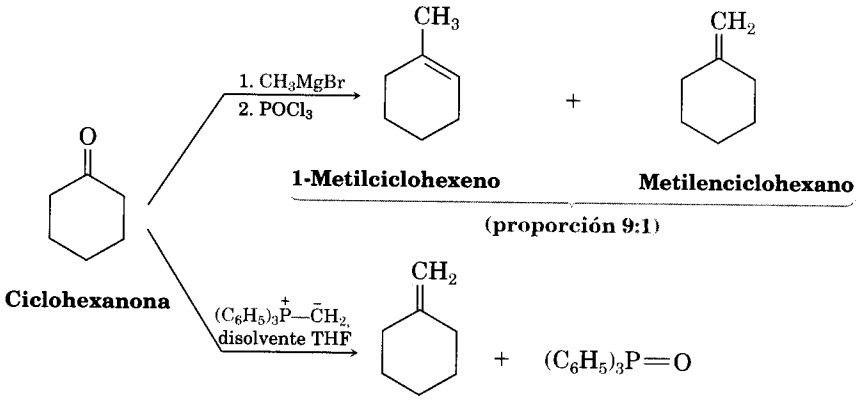


Georg F. K. Wittig

Nació en Berlín, Alemania, en 1897, recibió su doctorado en filosofía en la Universidad de Marburg en 1926, donde trabajaba con von Auwers. Permaneció en Marburg durante seis años y luego se hizo profesor de química, primero en la Universidad de Braunschweig y después en Freiburg, Tübingen y Heidelberg. En 1979 recibió el Premio Nobel en química por su trabajo sobre compuestos orgánicos de fósforo. Murió en 1987.

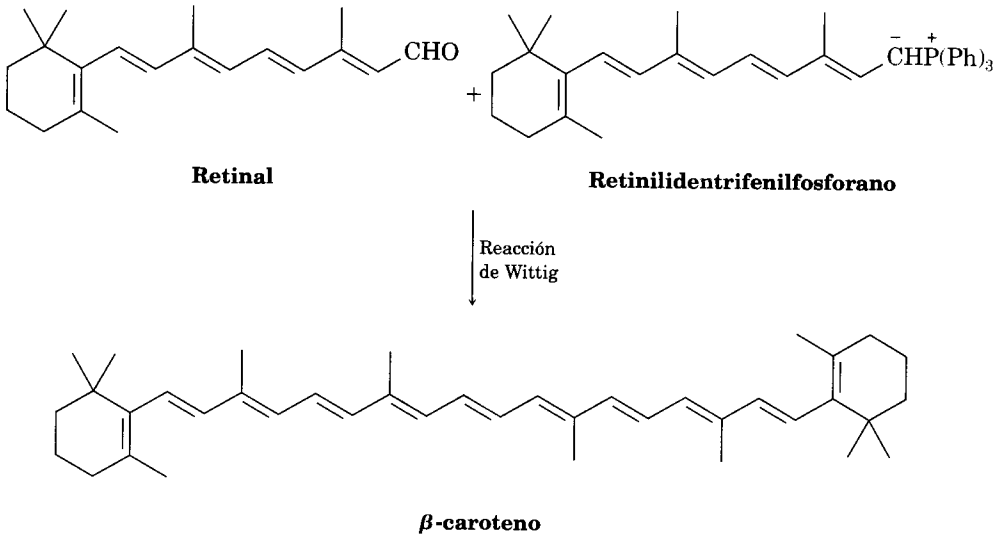
La reacción de Wittig es extremadamente general y se pueden preparar muchos alquenos mono, di y trisustituidos a partir de la combinación del fosforano y el aldehído o cetona apropiados. Sin embargo, no es posible preparar alquenos tetrasustituidos, debido al impedimento estérico durante la reacción.

El valor real de la reacción de Wittig radica en que produce un alqueno puro de estructura conocida. El doble enlace C=C está siempre en el lugar del C=O precursor y sólo se forma un producto (sin contar los isómeros *E*,*Z*). Por ejemplo, la reacción de Wittig de la ciclohexanona con metilentrifenilfosforano nada más produce un producto alqueno, metilenciclohexano. En cambio, al añadir bromuro de metilmagnesio a la ciclohexanona, seguida por deshidratación con $POCl_3$, se obtiene una mezcla con una proporción aproximada de 9:1 de dos alquenos:



Metilenciclohexano (84%)

Las reacciones de Wittig se usan comercialmente en la síntesis de numerosos agentes farmacéuticos. Por ejemplo, la compañía química suiza Hoffmann-LaRoche prepara β-caroteno, colorante amarillo para alimentos y fuente en la dieta de vitamina A, por medio de la reacción de Wittig entre retinal y retinilidentrifenilfosforano,

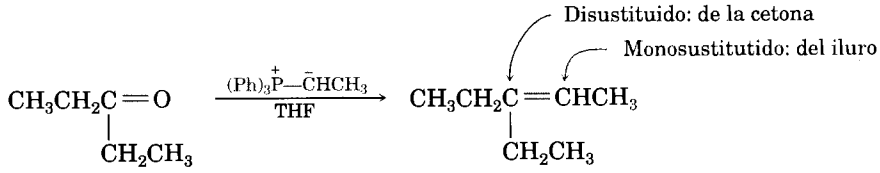


β-caroteno

Problema de práctica 19.3 ¿Qué compuesto carbonílico y qué iluro de fósforo se pueden usar para preparar 3-etil-2-penteno?

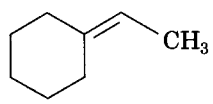
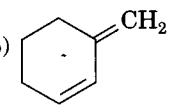
Estrategia Una cetona o un aldehído reaccionan con un iluro de fósforo y producen un alqueno. En éste, el $=CR_2$ del iluro reemplaza al átomo de oxígeno del reactivo carbonílico. La preparación del iluro de fósforo suele comprender una reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo primario con trifenilfosfina; de este modo, el iluro es, típicamente, primario, $RCHP(Ph)_3$. Esto significa que el carbono disustituido del alqueno en el producto viene del reactivo carbonílico, mientras que los átomos monosustituidos del alqueno provienen del iluro

Solución



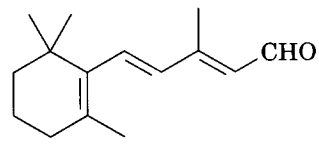
3-Pentanona **3-Etil-2-penteno**

Problema 19.15 ¿Qué compuesto carbonílico y qué iluro de fósforo se pueden utilizar para preparar cada uno de los compuestos siguientes?

(a)  (b)  (c) 2-Metil-2-hexeno

(d) $C_6H_5CH=C(CH_3)_2$ (e) 1,2-Difeniletileno

Problema 19.16 Otra manera de preparar el β-caroteno comprende una *doble* reacción de Wittig entre dos equivalentes de β-ionilidenacetaldehído y un *diiluro*. Escriba la reacción y muestre la estructura del diiluro.



β-ionilidenacetaldehído

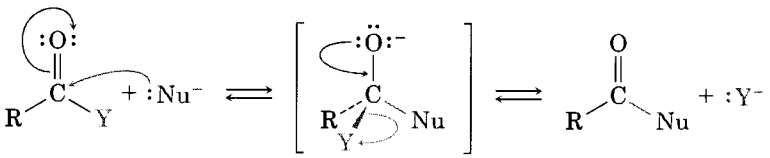
19.13 Reacción de Cannizzaro

En la Introducción a los compuestos carbonílicos señalamos que las reacciones de adición nucleofílica son características de los aldehídos y cetonas, no así de los derivados de ácidos carboxílicos. La razón para la diferencia es estructural. Como se aprecia en la figura 19.14, el intermediario tetraédrico producido por adición

de un nucleófilo a un derivado de ácido carboxílico puede eliminar un grupo saliente y originar una reacción nucleofílica neta de sustitución del acilo. El intermediario tetraédrico producido por adición de un nucleófilo a una cetona o aldehído sólo tiene sustituyentes alquilo o hidrógeno, de modo que no puede expulsar a un grupo saliente. La **reacción de Cannizzaro**, descubierta en 1853, es una excepción a esta regla.

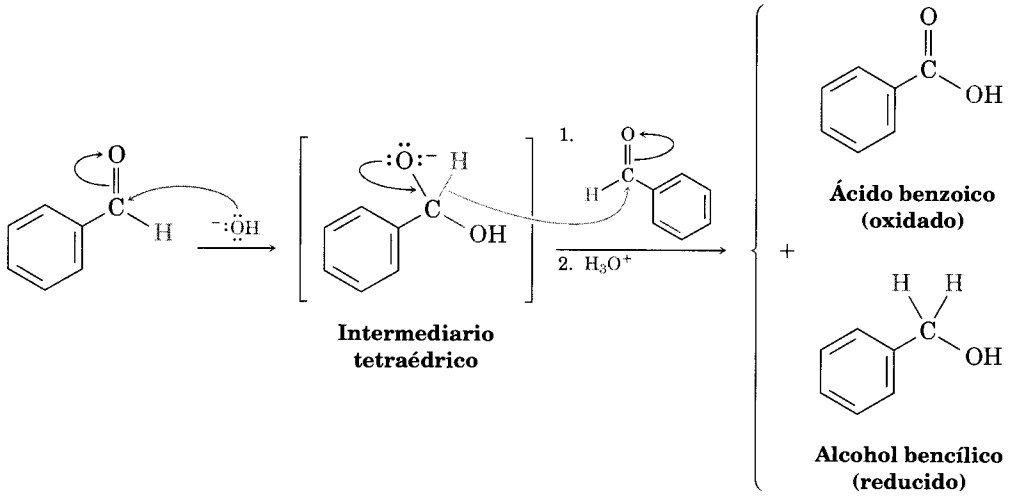
FIGURA 19.14 ▼

Los derivados de los ácidos carboxílicos tienen un sustituyente electrofílico Y = −Br, −Cl, −OR, $-NR_2$, que puede actuar como grupo saliente y ser expulsado del intermediario tetraédrico formado por adición nucleofílica. Los aldehídos y cetonas no poseen dicho grupo y por lo general no presentan esta reacción.

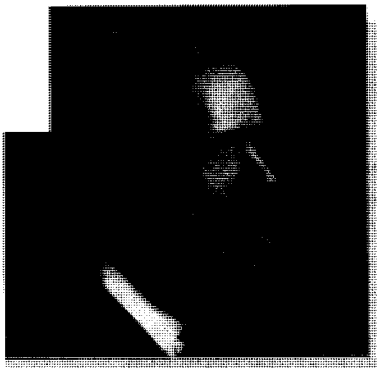


La reacción ocurre cuando: Y = —Br, —Cl, —OR, $—NR_2$
La reacción *NO se presenta* cuando: Y = —H, —R

La reacción de Cannizzaro se efectúa por adición nucleofílica de OH^- a un aldehído para generar un intermediario tetraédrico, que *expulsa un ion hidruro como grupo saliente*. Una segunda molécula de aldehído acepta dicho ion en otra etapa de adición nucleofílica; el resultado es una oxidación y una reducción simultáneas; o sea, una *desproporción*. Una molécula de aldehído sufre una sustitución de H^- por OH^- y, por consiguiente, se oxida; mientras que una segunda molécula de aldehído experimenta una adición de H^-, por lo que se reduce a alcohol. Por ejemplo, el benzaldehído produce una mezcla 1:1 de ácido benzoico y alcohol bencílico cuando se calienta con NaOH acuosa.



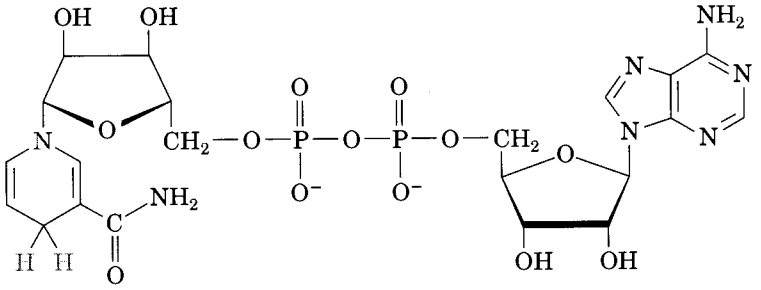
Intermediario tetraédrico



Stanislao Cannizzaro

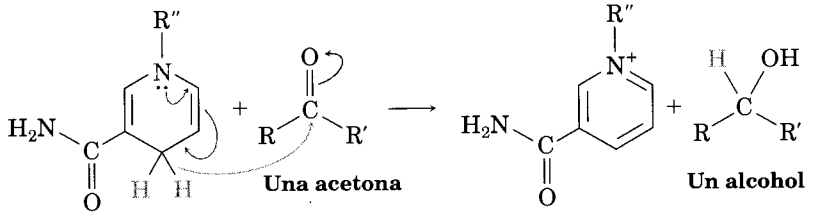
Nació en Palermo, Sicilia, en 1826. Su padre era el jefe de la policía. Estudió en la Universidad de Pisa con Rafael Piria y trabajó en París con Michel-Eugène Chevreul. De joven tomó parte en la revolución siciliana de 1848 y en un momento estuvo condenado a muerte. Fue profesor de química en las universidades de Génova, Palermo y Roma. Es bien conocido por ser el primero en aclarar la diferencia entre átomos y moléculas.

La reacción de Cannizaro tiene pocas aplicaciones prácticas y se limita a los aldehídos, como el formaldehído y el benzaldehído, que no poseen un hidrógeno en el carbono siguiente al grupo –CHO. A pesar de ello, la reacción de Cannizzaro es interesante desde un punto de vista mecánico, ya que sirve como una sencilla analogía de laboratorio para una vía biológica importante por la cual ocurren reducciones en los organismos vivos. En la naturaleza uno de los agentes reductores más importantes es una sustancia llamada *nicotinamida adenina dinucleótida reducida* (NADH).



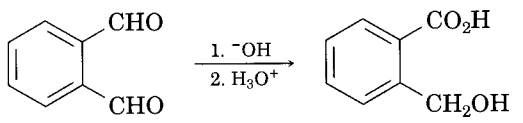
Nicotinamida adenina dinucleótida reducida (NADH)

La NADH dona H^- a los aldehídos y cetonas (con lo cual los reduce) en una forma muy similar al intermediario tetraédrico de la reacción de Cannizzaro. El par de electrones sin compartir de un átomo de nitrógeno de NADH expulsa un H^-, que se agrega a un grupo carbonilo en otra molécula; esto ocasiona una reducción. Veremos de nuevo esta reacción en el capítulo 29 cuando estudiemos con detalle algunas vías metabólicas.



NADH **Una acetona** **NAD$^+$** **Un alcohol**

Problema 19.17 Cuando el *o*-ftalaldehído se trata con una base, se forma ácido *o*-(hidroximetil)benzoico. Muestre el mecanismo de esta reacción.



***o*-ftalaldehído** **Ácido *o*-(hidroximetil)benzoico**

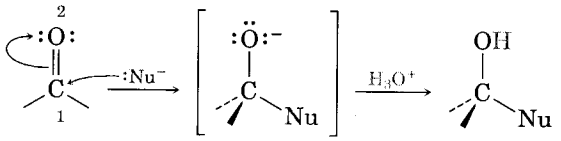
19.14 Adición nucleofílica conjugada a aldehídos y cetonas α,β-insaturados

Las reacciones que hemos explicado comprenden la adición de un nucleófilo *directamente* al grupo carbonilo. Relacionada muy de cerca con ella se encuentra la **adición conjugada** de un nucleófilo al doble enlace C=C de una cetona o aldehído α,β-insaturado. Los dos procesos se denominan con frecuencia *adición 1,2* y adición 1,4, respectivamente (Fig. 19.15). El átomo de carbono junto al grupo carbonilo es el *carbono* α, el carbono siguiente es el β, etcétera. Así, una cetona o aldehído *α,β-insaturado* tiene un doble enlace conjugado con el grupo carbonilo.

FIGURA 19.15 ▼

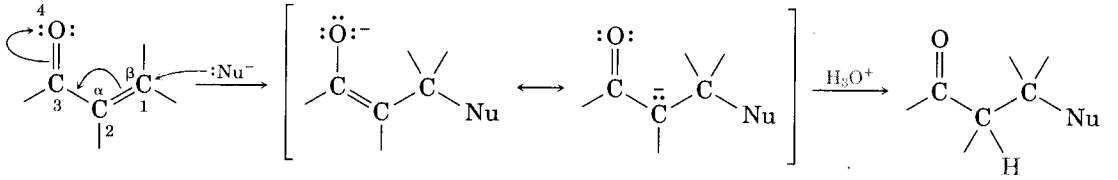
Comparación entre las reacciones de adición nucleofílica: directa (1,2) y conjugada (1,4).

Adición directa



Un producto de la adición directa

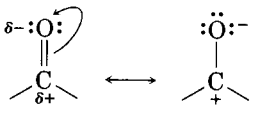
Adición conjugada



Un grupo carbonilo α,β-insaturado | **Un ion enolato intermediario** | **Un producto de la adición conjugada**

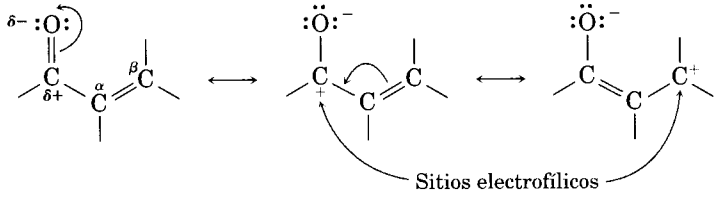
La adición conjugada de un nucleófilo a una cetona o aldehído α,β-insaturado se debe a los mismos factores electrónicos que causan la adición directa. Hemos visto que los grupos carbonilo están polarizados, de modo que el carbono carbonílico es positivo, y podemos dibujar una estructura de resonancia dipolar para subrayar este punto:

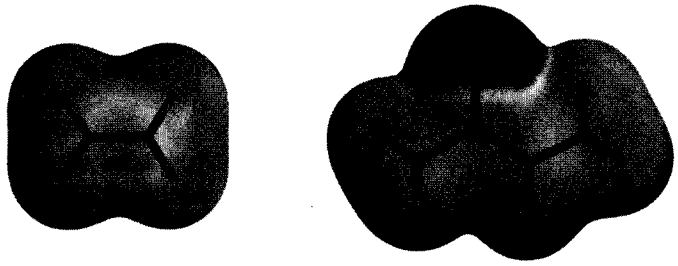
Grupo carbonilo



Sin embargo, cuando dibujamos una estructura de resonancia similar para un compuesto carbonílico α,β-insaturado, la carga positiva es alílica y la puede compartir el carbono β. En otras palabras, el carbono β de un compuesto carbonílico α,β-insaturado es un sitio electrofílico y puede reaccionar con los nucleófilos. Una comparación de los mapas del potencial electrostático del etileno con una cetona α,β-insaturada muestra que los átomos de carbono del doble enlace de la cetona insaturada son más positivos que los del alqueno etileno aislado.

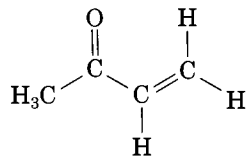
Grupo carbonílico α,β-insaturado





$H_2C{=}CH_2$

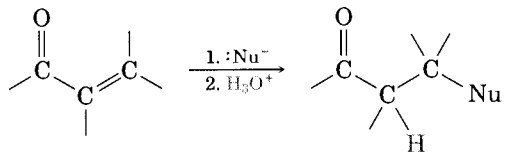
Etileno



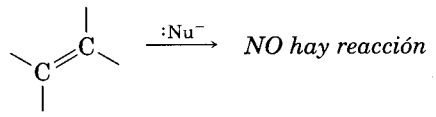
Cetona

La adición conjugada de un nucleófilo al carbono de una cetona o aldehído α,β-insaturado genera un ion enolato intermedio, el cual es protonado en el carbono α para dar el producto saturado (Fig. 19.15). El efecto neto es la suma del nucleófilo al doble enlace C=C, sin que el grupo carbonilo sufra alguna alteración. No está por demás subrayar que el grupo carbonilo es fundamental para el éxito de la reacción. El doble enlace C=C podría no estar activado para la adición y la reacción no ocurriría sin el grupo carbonilo.

Doble enlace activado

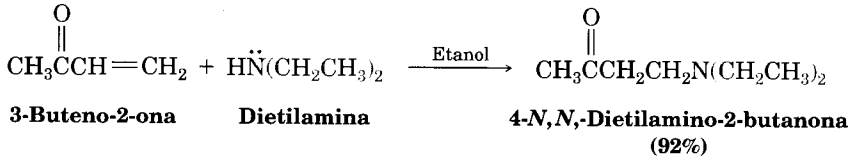


Doble enlace no activado

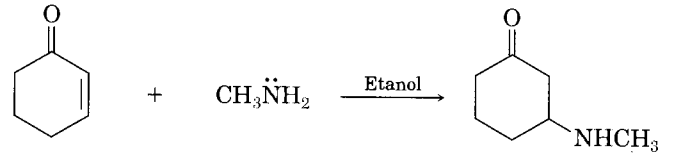


Adición conjugada de aminas

Las aminas primarias y secundarias se suman a los aldehídos y cetonas α,β-insaturados. Esto produce β-aminoaldehídos y β-aminocetonas. La reacción se efectúa con rapidez en condiciones moderadas y produce buenos rendimientos. Observe que el producto de adición conjugada con frecuencia se obtiene mediante la exclusión total del producto de adición directo.



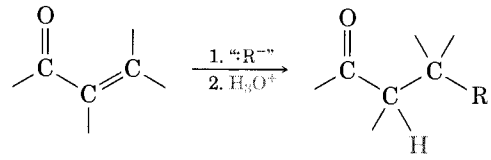
3-Buteno-2-ona **Dietilamina** **4-*N*,*N*,-Dietilamino-2-butanona (92%)**



2-Ciclohexanona **Metilamina** **3-(*N*-Metilamino)ciclohexanona**

Adición conjugada de grupos alquilo: reacciones de organocobre

La adición de un grupo alquilo a una cetona α,β-insaturada (no a un aldehído) es una de las reacciones de adición 1,4 de mayor utilidad, en tanto que la adición directa de un reactivo de Grignard es una de las reacciones 1,2 más útiles.



Cetona α,β-insaturada

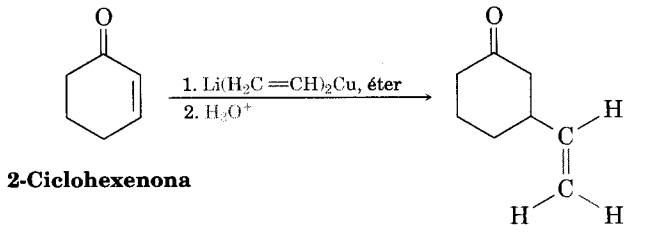
La adición conjugada de un grupo alquilo se presenta cuando la cetona α,β-insaturada se trata con un reactivo de litio diorganocobre. Como vimos en la sección 10.9, los reactivos de diorganocobre se pueden preparar por reacción entre un equivalente de yoduro cuproso y dos equivalentes de organolitio.

$$RX \xrightarrow[\text{Pentano}]{2\ Li} RLi + Li^+ X^-$$

$$2\ RLi \xrightarrow[\text{Éter}]{CuI} Li^+(R\bar{C}uR) + Li^+ I^-$$

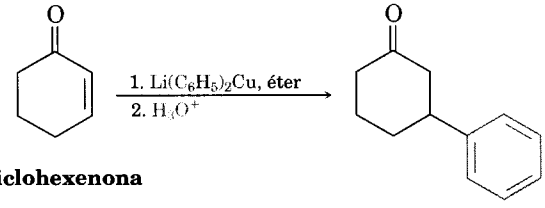
Un litio diorganocobre (reactivo de Gilman)

Los grupos alquilo primarios, secundarios e incluso los terciarios, experimentan la reacción de adición, al igual que los grupos arilo y alquenilo. Sin embargo, los grupos alquinilo apenas reaccionan en el proceso de adición conjugada.



2-Ciclohexenona

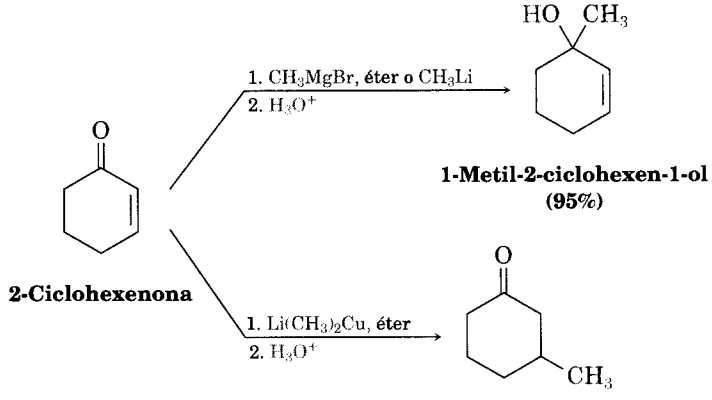
3-Vinilciclohexanona
(65%)



2-Ciclohexenona

3-Fenilciclohexanona
(70%)

Los reactivos de diorganocobre son únicos por su capacidad de dar productos de adición conjugados. Otros reactivos organometálicos, como los reactivos de Grignard y los de organolitio, por lo general producen una adición directa a los carbonilos por reacción con las cetonas α,β-insaturadas.

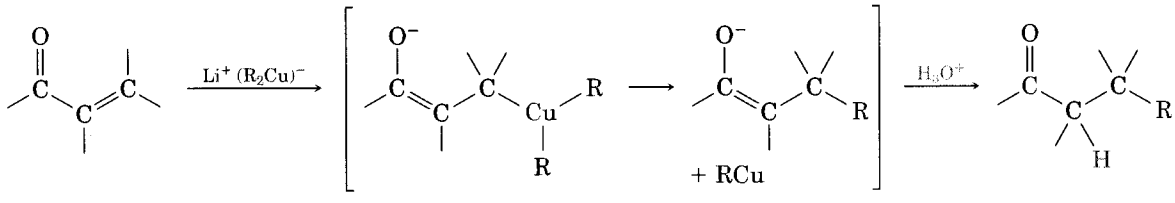


2-Ciclohexenona

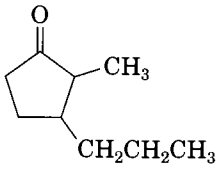
1-Metil-2-ciclohexen-1-ol
(95%)

3-Metilciclohexanona
(97%)

Se cree que el mecanismo de la reacción comprende la adición nucleofílica conjugada del anión organocobre, R_2Cu^-, a la enona para dar un intermediario que contiene cobre. La transferencia de un grupo R y la eliminación de una especie neutra de organocobre, RCu, origina el producto final.



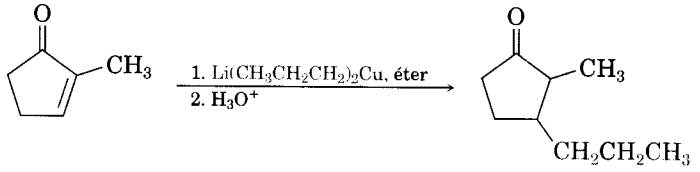
Problema de práctica 19.4 ¿Cómo usaría una reacción de adición conjugada para preparar 2-metil-3-propilciclopentanona?



2-Metil-3-propilciclopentanona

Estrategia Una cetona con un grupo sustituyente en su posición β se puede preparar por medio de una adición conjugada de ese grupo a una cetona α,β-insaturada. En estas circunstancias, la molécula marcada tiene un sustituyente propilo sobre el carbono β y, por consiguiente, se puede preparar a partir de la 2-metil-2-ciclopentenona.

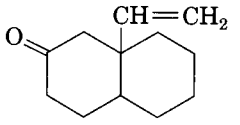
Solución



2-Metil-2-ciclopentenona **2-Metil-3-propilciclopentanona**

Problema 19.18 ¿Cómo se pueden usar las reacciones de adición conjugada de litio diorganocobre para sintetizar estos compuestos?

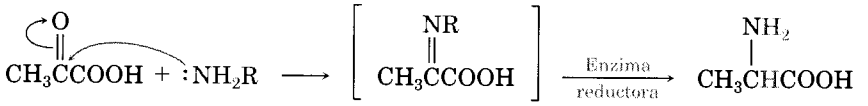
(a) 2-Heptanona
(b) 3,3-Dimetilciclohexanona
(c) 4-*ter*-Butil-3-etilciclohexanona
(d)



19.15 Algunas reacciones biológicas de adición nucleofílica

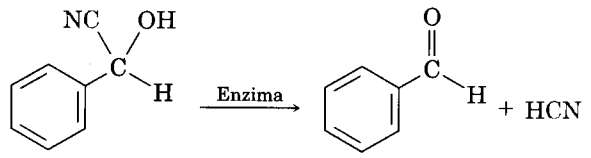
En el capítulo 29 veremos que los organismos vivos utilizan muchas de las reacciones que los químicos utilizan en el laboratorio. Esto es particularmente cierto para las reacciones del grupo carbonilo, donde las etapas o pasos de la adición nucleofílica desempeñan una función esencial en la síntesis biológica de muchas moléculas vitales. Por ejemplo, una de las vías por las cuales se forman los aminoácidos comprenden la adición nucleofílica de una amina a α-cetoácidos. Tomemos un caso en particular: la bacteria *Bacillus subtilis* sintetiza el aminoácido alanina a partir de ácido pirúvico.

La etapa clave en esta transformación biológica es la adición nucleofílica de una amina al grupo carbonilo cetónico del ácido pirúvico. El intermediario tetraédrico pierde agua para dar una imina, la cual se reduce después en una segunda etapa de adición nucleofílica y produce alanina.



Ácido pirúvico **Una imina** **Alanina**

Otra reacción de adición nucleofílica —esta vez en forma inversa— está incluida en el mecanismo de defensa química con que el milipodo *Apheloria corrugata* se protege de los depredadores. Cuando lo atacan las hormigas, secreta cianohidrina mandelonitrilo y una enzima que cataliza la descomposición del mandelonitrilo en benzaldehído y HCN. De hecho, el milipodo se protege descargando HCN venenoso a sus atacantes.



Mandelonitrilo
(de *Apheloria corrugata*)

19.16 Espectroscopia de aldehídos y cetonas

Espectroscopia en el infrarrojo

Los aldehídos y cetonas presentan una fuerte absorción del enlace C=O en la región del infrarrojo de 1660 a 1770 cm^{-1}, como lo demuestran los espectros del benzaldehído y la ciclohexanona (Fig. 19.16). Además, los aldehídos exhiben dos absorciones C−H características en el intervalo de 2720-2820 cm^{-1}.

La posición exacta de la absorción del C=O es un diagnóstico magnífico de la naturaleza exacta del grupo carbonilo. Como indican los datos de la tabla 19.2,

TABLA 19.2 Absorciones en el infrarrojo de algunos aldehídos y cetonas

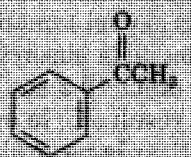
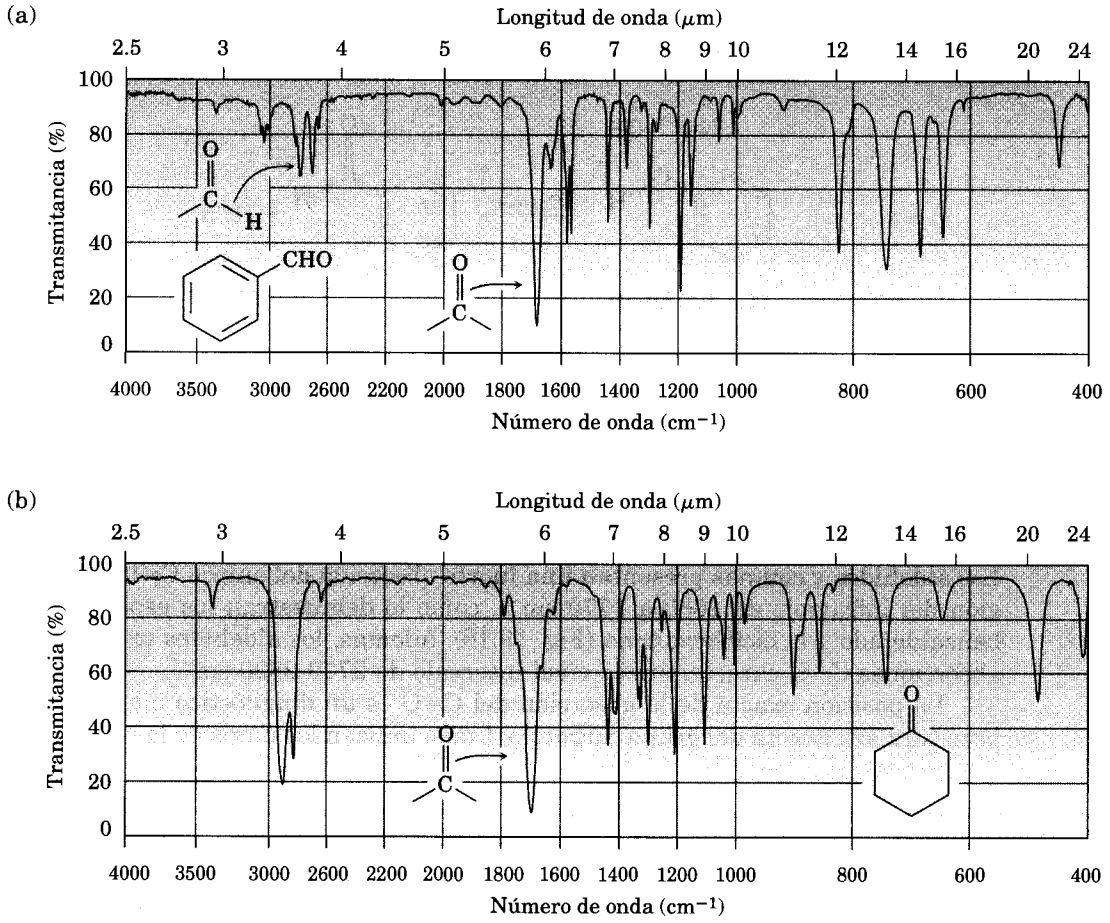
Tipo de carbonilo	Ejemplo	Absorción en el infrarrojo (cm^{-1})
Aldehído alifático	Acetaldehído	1730
Aldehído aromático	Benzaldehído	1705
Aldehído α,β-insaturado	$H_2C{=}CH{-}CHO$	1705
Cetona alifática	Acetona	1715
Cetona en anillo de seis miembros	Ciclohexanona	1715
Cetona en anillo de cinco miembros	Ciclopentanona	1750
Cetona en anillo de cuatro miembros	Ciclobutanona	1785
Cetona aromática		1690
Cetona α,β-insaturada	$H_2C{=}CHCCH_3$ (O)	1685

FIGURA 19.16 ▼

Espectro en el infrarrojo de (a) benzaldehído y (b) ciclohexanona.



los aldehídos saturados suelen presentar absorciones de carbonilo cerca de 1730 cm^{-1} en el espectro IR; pero la conjugación del aldehído con un anillo aromático o un doble enlace disminuye la absorcion de 25 cm^{-1} a cerca de 1705 cm^{-1}. Las cetonas alifáticas saturadas y las ciclohexanonas absorben cerca de 1715 cm^{-1} y su conjugación con un doble enlace o un anillo aromático vuelve a disminuir la absorción de 30 cm^{-1} a 1685-1690 cm^{-1}. La tensión angular en el grupo carbonilo causada por la reducción del tamaño del anillo de las cetonas cíclicas a cuatro o cinco, eleva la posición de la absorción.

Los valores de la tabla 19.2 son notablemente constantes de una cetona o aldehído a otro. Como resultado, la espectroscopia en el IR es una herramienta poderosa para diagnosticar la naturaleza y el ambiente químico de un grupo carbonilo en una molécula de estructura desconocida. Un compuesto desconocido con una absorción IR a 1730 cm^{-1} es, casi con certeza, un aldehído más que una cetona; si la absorción IR ocurriera a 1750 cm^{-1}, podría decirse que es una ciclopentanona, etcétera.

Problema 19.19 ¿Cómo utilizaría la espectroscopia en el IR para determinar si la reacción entre la 2-ciclohexanona y litio dimetilcobre da el producto directo de adición o el producto conjugado de adición?

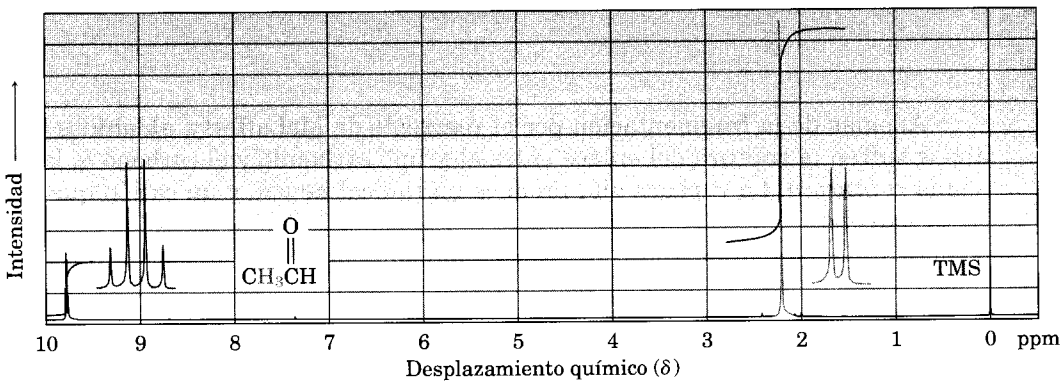
Problema 19.20 ¿Dónde supone que ocurre la absorción en el espectro IR de cada uno de los compuestos siguientes?
(a) 4-Penteno-2-ona
(b) 3-Penteno-2-ona
(c) 2,2-Dimetilciclopentanona
(d) *m*-Clorobenzaldehído
(e) 3-Ciclohexenona
(f) 2-Hexenal

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los protones de los aldehídos (RCHO) absorben cerca de 10 δ en el espectro ^{1}H RMN y son muy distinguibles, dado que no ocurren otras absorciones en esta región. Los protones de aldehído muestran un acoplamiento espín–espín con protones del carbono vecino, con una constante de acoplamiento J ≈ 3 Hz. El acetaldehído, por ejemplo, exhibe un cuarteto a 9.8 δ (para el protón aldehídico, lo que indica que hay tres protones vecinos al grupo –CHO (Fig. 19.17).

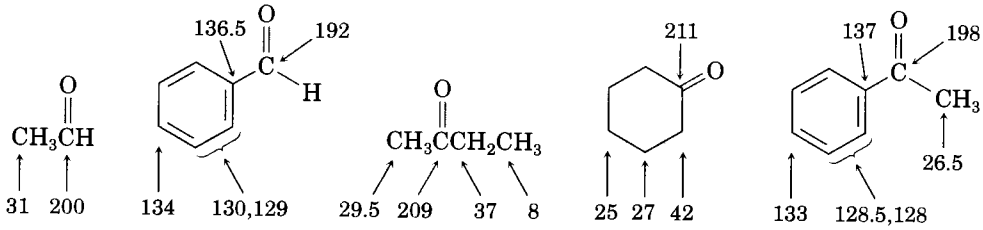
FIGURA 19.17 ▼

Espectro ^{1}H RMN del acetaldehído. La absorción de los protones del aldehído aparece a 9.8 δ y se divide en un cuadruplete.



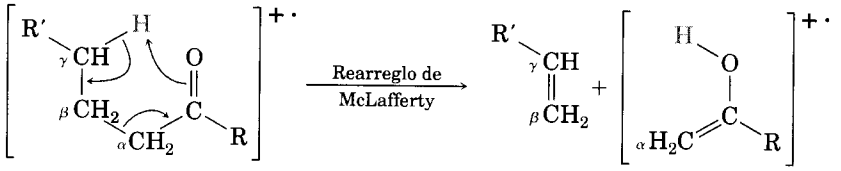
Los hidrógenos en el carbono junto al grupo carbonilo están un tanto desprotegidos y por lo general absorben cerca de 2.0-2.3 δ. (Note que el grupo metilo del acetaldehído en la figura 19.17 absorbe a 2.20 δ.) Las metilcetonas son muy fáciles de distinguir porque siempre muestran un singulete definido de tres protones cerca de 2.1 δ.

Los átomos de carbono de los grupos carbonilo de los aldehídos y cetonas muestran resonancias características ^{13}C RMN en el intervalo 190-215 δ. Como no hay otras clases de carbonos que absorban en este intervalo, la presencia de una absorción NMR cerca de 200 δ es clara evidencia de un grupo carbonilo. Los carbonos de las cetonas y aldehídos saturados suelen absorber en la región de 200 a 215 δ, mientras que los carbonos de carbonilos α,β-insaturados lo hacen en la región 190-200 δ.



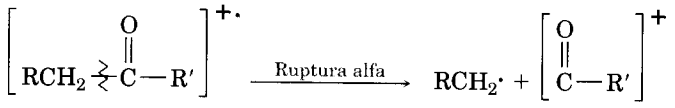
Espectrometría de masas

Los aldehídos y las cetonas alifáticos que tienen hidrógenos en sus átomos de carbono (γ) experimentan una ruptura característica del espectro de masas llamada el **rearreglo de McLafferty**. Un átomo de hidrógeno pasa del carbono γ al oxígeno del carbonilo, se rompe el enlace entre los carbonos α y β y se produce un fragmento alqueno neutro. La carga permanece con el fragmento que contiene oxígeno.



Fred Warren McLafferty
Nació en 1923 en Evanston, Illinois, y recibió su doctorado en 1950 en la Universidad de Cornell. De 1950 a 1964 trabajó como científico en la Dow Chemical Company, antes de convertirse en profesor de química en la Universidad de Purdue. En 1968, regresó a la Universidad de Cornell como profesor.

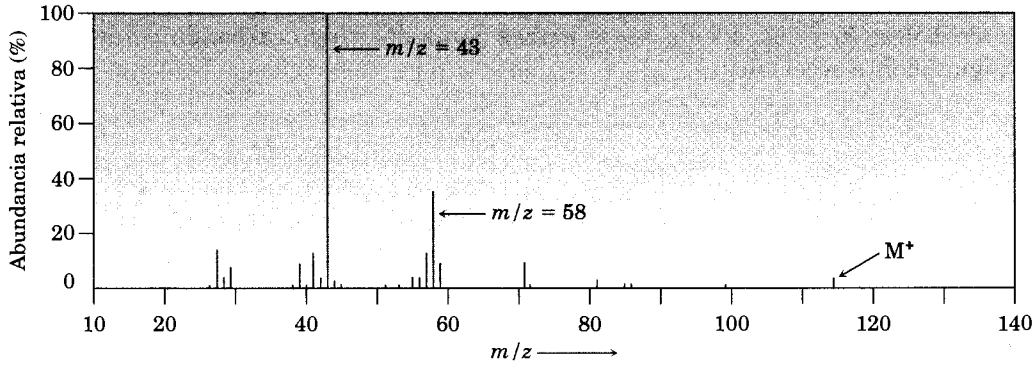
Además de la fragmentación por el rearreglo de McLafferty, aldehídos y cetonas sufren la ruptura del enlace entre el grupo carbonilo y el carbono α, la llamada *ruptura* α. La ruptura alfa produce un radical neutro y un catión que contiene oxígeno.

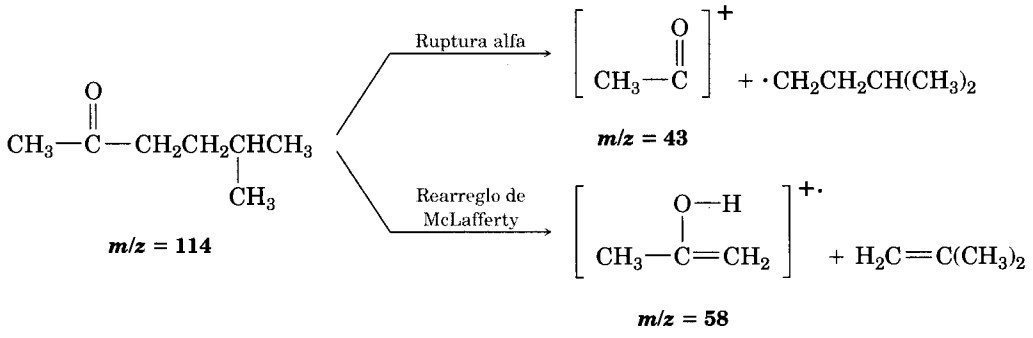


Los iones del fragmento que provienen de la ruptura α y del rearreglo de McLafferty son visibles en el espectro de masas de la 5-metil-2-hexanona que se ilustra en la figura 19.18. La ruptura alfa ocurre principalmente en el lado más sustituido del grupo carbonilo, lo cual origina un fragmento $[CH_3CO]^+$ con m/z = 43. El rearreglo mencionado y la pérdida de 2-metilpropeno producen un fragmento con m/z = 58.

FIGURA 19.18 ▼

Espectro de masas de la 5-metil-2-hexanona. El abundante pico en m/z = 43 se debe a una ruptura en el lado más sustituido del grupo carbonilo. El pico en m/z = 58 responde a un rearreglo de McLafferty. Observe que el pico debido al ion molecular es muy pequeño.





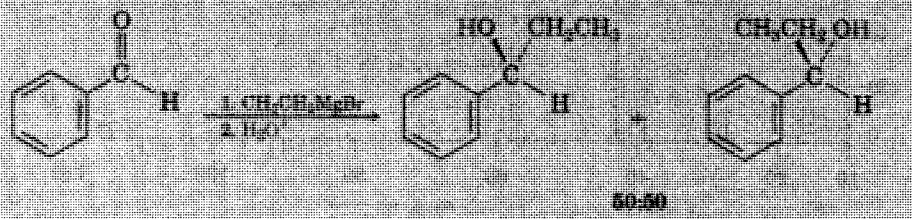
Problema 19.21 ¿Cómo utilizaría la espectrometría de masas para distinguir entre estos pares de isómeros?

(a) 3-Metil-2-hexanona y 4-metil-2-hexanona
(b) 3-Heptanona y 4-heptanona
(c) 2-Metilpentanal y 3-metilpentanal

QUÍMICA EN ACCIÓN

Síntesis enantioselectiva

Siempre que se forma un producto quiral por reacción entre reactivos aquirales, el producto debe ser racémico; esto es, ambos enantiómeros del producto se tienen que formar en cantidades iguales. La reacción de Grignard del benzaldehído con bromuro de etilmagnesio, por ejemplo, da una mezcla racémica de alcoholes (*R*) y (*S*), debido a que ambas caras del grupo carbonilo planar son igualmente accesibles.



50:50

Por desgracia, a menudo sólo *uno* de los enantiómeros de un fármaco dado o de otra sustancia importante tiene las propiedades biológicas deseadas. El otro puede ser inactivo o incluso peligroso. Por lo tanto, se requiere mucho esfuerzo para desarrollar métodos de síntesis *enantioselectivos*, los cuales nada más producen uno de los dos enantiómeros posibles.

Existen varios métodos para las síntesis enantioselectivas, pero en el más eficiente se utilizan catalizadores quirales que temporalmente se unen a una molécula del sustrato en un ambiente asimétrico. Mientras permanece en dicho ambiente, el sustrato puede estar más abierto a una reacción de un lado que del otro, con lo que hay mayor producción de un enantiómero. Como una analogía pensemos en que deseamos asir con la mano derecha una taza de café que vamos a beber. La taza es aquiral, pero tan pronto la tomamos con la mano se vuelve asimétrica. Una cara ve hacia nosotros mientras bebemos, la otra está orientada hacia fuera. Los dos lados son diferentes, con uno mucho más accesible a nosotros que el opuesto.

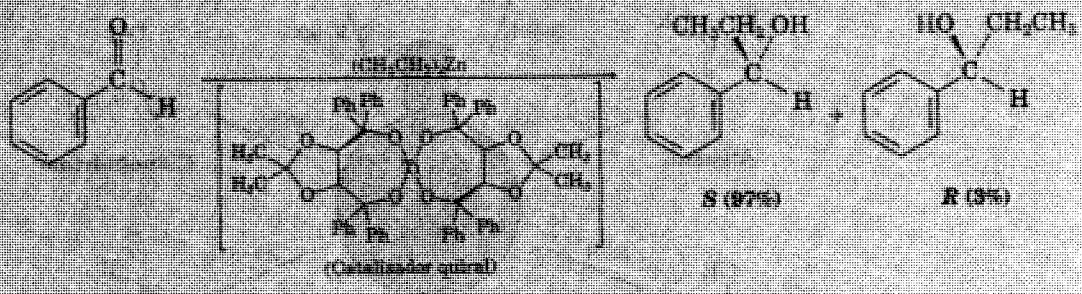
Entre los miles de reacciones enantioselectivas que ahora conocemos, la reacción del benzaldehído con dietilzinc en presencia de un catalizador quiral que contiene titanio, da 97% del producto de adición *S* y solamente 3% del enantiómero *R*. El catalizador está hecho de ácido tartárico, la sustancia que



El ácido tartárico que se encontró en el fondo de este tonel de vino catalliza la hidroxilación enantioselectiva de los alquenos.

(continúa) ▶

Louis Pasteur aisló del vino hace más de 150 años (Sec. 9.5). Decimos que el producto representa un exceso *enantiomérico* de 94%, lo que significa que el 6% del producto es racémico (3% de *R* y 3% de *S*) y un 94% extra de *S*. Los detalles del mecanismo de cómo trabaja el catalizador quiral no se han aclarado por completo, aunque parece que participa un intermediario quiral dialcoxietilzinc $[(RO)_2ZnCH_2CH_3]$.



Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

acetal [$R_2C(OR')_2$], 777
adición conjugada, 786
betaína, 780
carbinolamina, 770
2,4-dinitrofenilhidrazona (2,4-DNP), 772
fosforano, 780
geminal (gem) diol, 764
grupo acilo (RCO^-), 756
hemiacetal, 777
iluro, 780
oxima, 772
reacción de adición nucleofílica, 760
reacción de Cannizzaro, 794
reacción de Wittig, 780
reacción de Wolff-Kishner, 775
reactivo de Tollens, 759
reagrupo de McLafferty, 794

Los aldehídos y cetonas están entre los compuestos más importantes, tanto en bioquímica como en la industria química. Por lo general, los aldehídos se preparan en el laboratorio mediante la ruptura oxidativa de alquenos, la oxidación de alcoholes primarios o la reducción parcial de los ésteres. Las cetonas se elaboran siguiendo métodos similares: por ruptura oxidativa de alquenos, oxidación de alcoholes secundarios o adición de reactivos de diorganocobre a cloruros de ácido.

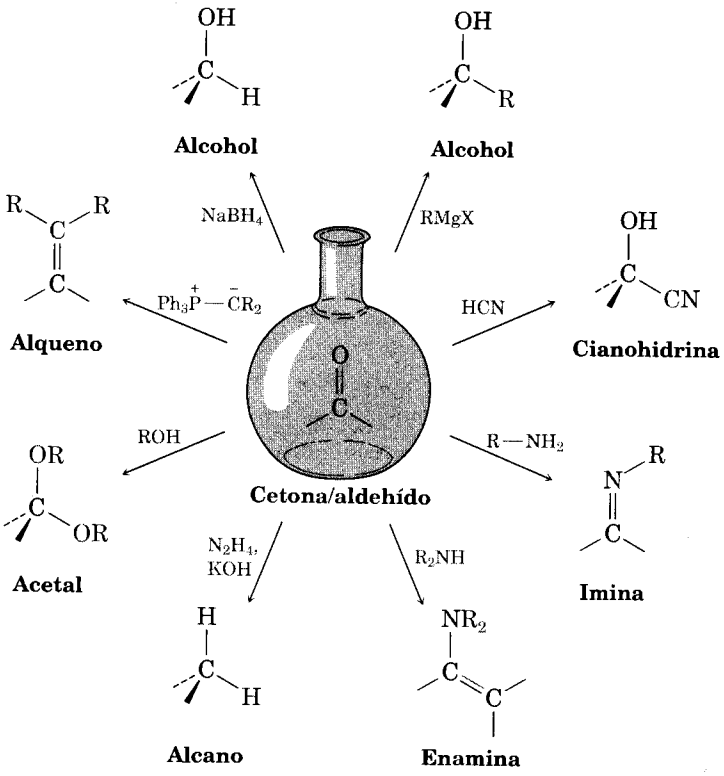
La **reacción de adición nucleofílica** es la más común de aldehídos y cetonas. Se pueden preparar muchas clases de productos por medio de adiciones nucleofílicas (Fig. 19.19). Los aldehídos y cetonas se reducen con $NaBH_4$ o $LiAlH_4$ para producir alcoholes primarios y secundarios, respectivamente. La adición de reactivos de Grignard a los aldehídos y cetonas también da lugar a alcoholes (secundarios y terciarios, respectivamente), y la adición de HCN produce **cianohidrinas**. Las aminas primarias se suman a los compuestos carbonílicos y el resultado son **iminas**, las aminas secundarias producen **enaminas**. La reacción de una cetona o aldehído con hidrazina y bases produce un alcano (**reacción de Wolff-Kishner**). Los alcoholes se añaden a los grupos carbonilo para generar **acetales**, los cuales son grupos protectores. Los fosforanos se suman a los aldehídos y cetonas para producir alquenos (**reacción de Wittig**), en la cual el nuevo C=C en el producto se encuentra exactamente donde se hallaba el enlace C=O en el material de partida.

Con frecuencia, los aldehídos y cetonas α,β-insaturados reaccionan con nucleófilos; el producto es una **adición conjugada** o *adición 1,4*. La reacción con reactivo de diorganocobre de la que resulta la adición de un grupo alquilo, arilo o alquenilo tiene particular importancia.

La espectroscopia en el infrarrojo es de suma utilidad en la identificación de aldehídos y cetonas. Los grupos carbonilo absorben en el intervalo IR de 1668-1770 cm^{-1}. Esta exactitud de posición permite identificar al grupo carbonilo pre-

FIGURA 19.19 ▼

Resumen de reacciones de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas.



sente en la molécula. La espectroscopia ^{13}C RMN también sirve para identificar aldehídos y cetonas, puesto que sus carbonos carbonílicos presentan resonancias en el intervalo de 190-215 δ. A su vez, la ^{1}H RMN es muy útil para identificar los protones $-CHO$ de los aldehídos, los cuales absorben cerca de 10 δ. Los aldehídos y cetonas experimentan dos tipos característicos de fragmentación en el espectrómetro de masas: ruptura α y **rearreglo de McLafferty.**

Resumen de reacciones

1. Preparación de aldehídos (Sec. 19.2)

(a) Oxidación de alcoholes primarios (Sec. 17.8)



(continúa) ▶

(b) Ozonólisis de alquenos (Sec. 7.8)



(c) Reducción parcial de ésteres (Sec. 19.2)



2. Preparación de cetonas (Sec. 19.2)

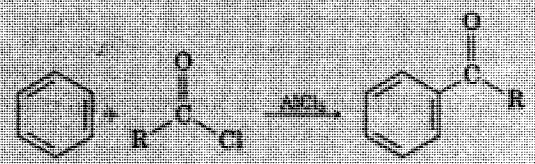
(a) Oxidación de alcoholes secundarios (Sec. 17.8)



(b) Ozonólisis de alquenos (Sec. 7.8)



(c) Acilación de Friedel-Crafts (Sec. 16.4)



(d) Hidratación de alquinos (Sec. 8.5)



(e) Reacción de diorganocobre con cloruros de ácido (Sec. 19.2)



(continúa) ▶

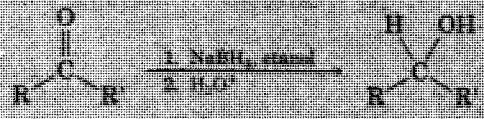
3. Reacciones de aldehídos
(a) Oxidación (Sec. 19.3)



(b) Reacción de Cannizzaro (Sec. 19.13)



4. Reacciones de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas.
(a) Adición de hidruro: reducción (Sec. 19.5)



(b) Adición de reactivos de Grignard (Sec. 19.8)



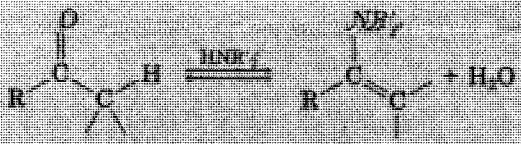
(c) Adición de HCN: cianohidrinas (Sec. 19.7)



(d) Adición de aminas primarias: iminas (Sec. 19.9)

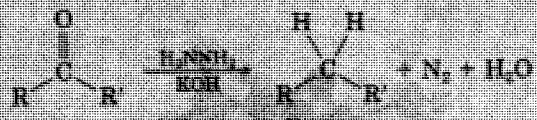


Por ejemplo:
Oximas, $R_2C{=}N{-}OH$
2,4-Dinitrofenilhidrazonas, $R_2C{=}N{-}NH{-}C_6H_3(NO_2)_2$
(e) Adición de aminas secundarias: enaminas (Sec. 19.9)



(continúa) ▶

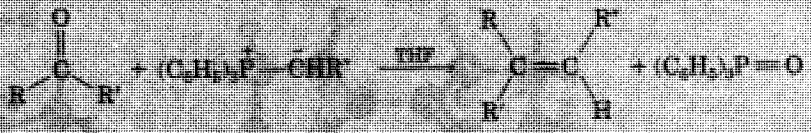
(f) Reacción de Wolff-Kishner: adición de hidrazina (Sec. 19.10)



(g) Adición de alcoholes: acetales (Sec. 19.11)

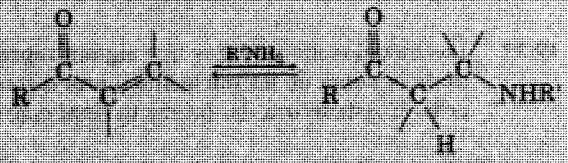


(h) Adición de iluros de fósforo: reacción de Wittig (Sec. 19.12)

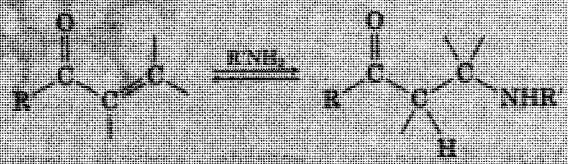


5. Adiciones conjugadas a cetonas y aldehídos α,β-insaturados (Sec. 19.14)

(a) Adición de aminas



(b) Adición de grupos alquilo: reacción con diorganocobre



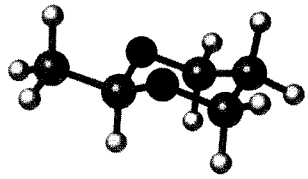
Visualización de la química

(Los problemas 19.1 a 19.21 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

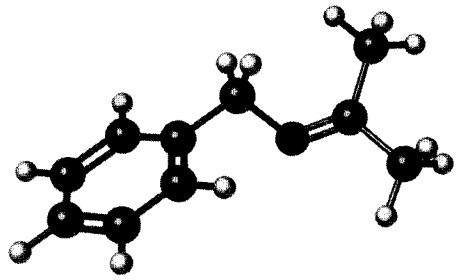
19.22 Cada una de las sustancias siguientes se pueden preparar efectuando una reacción de adición nucleofílica entre una cetona o un aldehído y un nucleófilo. Identifique los reactivos a partir de los cuales se prepara cada uno. Si la sustancia es un acetal, identifique el com-

puesto carbonílico y el alcohol; si es una imina, identifique el compuesto carbonílico y la amina, y así sucesivamente.

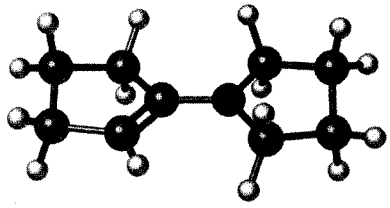
(a)



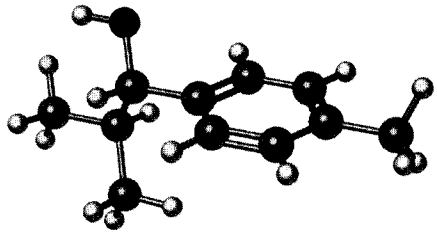
(b)



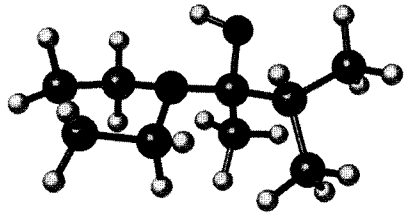
(c)



(d)



19.23 Los modelos moleculares que siguen representan un intermediario tetraédrico que resulta de la suma de un nucleófilo a una cetona o un aldehído. Identifique los reactivoss y escriba la estructura del producto final cuando la adición nucleofílica se ha completado.

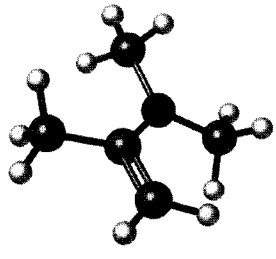


19.24 La enamina preparada a partir de acetona y dimetilamina se muestra abajo en su forma de menor energía.

(a) ¿Cuál es la geometría y la hibridación del átomo de nitrógeno?

(b) ¿Qué orbital del nitrógeno tiene el par de electrones sin compartir?

(c) ¿Cuál es la relación geométrica entre los orbitales *p* del doble enlace y el orbital del nitrógeno que tiene el par no compartido? ¿Por qué considera que esta geometría representa la energía mínima?



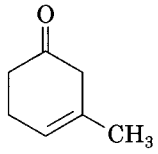
Problemas adicionales

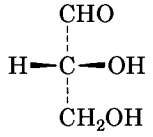
19.25 Trace las estructuras que corresponden a los nombres siguientes:

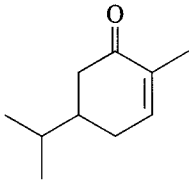
(a) Bromoacetona
(b) 3,5-Dinitrobencenocarbaldehído
(c) 2-Metil-3-heptanona
(d) 3,5-Dimetilciclohexanona
(e) 2,2,4,4-Tetrametil-3-pentanona
(f) 4-Metil-3-penteno-2-ona
(g) Butanodial
(h) 3-Fenil-2-propenal
(i) 6,6-Dimetil-2,4-ciclohexadienona
(j) *p*-Nitroacetofenona
(k) (*S*)-2-Hidroxipropanal
(l) (2*S*, 3*R*)-2,3,4-Trihidroxibutanal

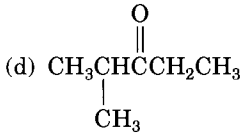
19.26 Dibuje y denomine los siete aldehídos y cetonas con la fórmula $C_5H_{10}O$.

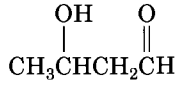
19.27 Dé el nombre IUPAC de las estructuras siguientes:

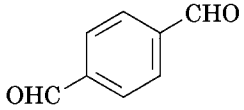
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

19.28 Dé las estructuras que se ajustan a las descripciones siguientes:

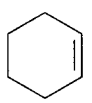
(a) Una cetona α,β-insaturada, C_6H_8O
(b) Una α-dicetona
(c) Una cetona aromática $C_9H_{10}O$
(d) Un dieno aldehído C_7H_8O

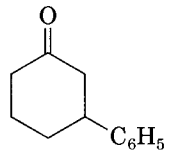
19.29 Prediga los productos de la reacción del fenilacetaldehído con los reactivos siguientes:

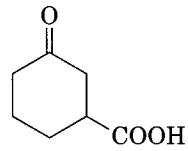
(a) $NaBH_4$, después H_3O^+
(b) Reactivo de Tollens
(c) NH_2OH, catalizador HCl
(d) CH_3MgBr, después H_3O^+
(e) CH_3OH, catalizador HCl
(f) H_2NNH_2, KOH
(g) $(C_6H_5)_3P{=}CH_2$
(h) HCN, KCN

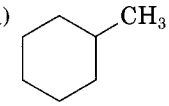
19.30 Responda el problema 19.29 usando como base la reacción con acetofenona.

19.31 ¿Cómo puede preparar las sustancias siguientes a partir de 2-ciclohexenona? Quizá se requiera más de un paso.

(a) 

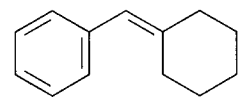
(b) 

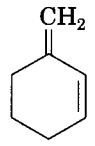
(c) 

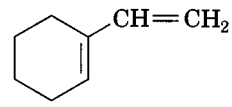
(d) 
(Dos maneras)

19.32 Muestre cómo utilizar la reacción de Wittig para preparar los alquenos siguientes. Identifique el halogenuro de alquilo y los componentes carbonílicos que se pueden usar.

(a) $C_6H_5CH{=}CH{-}CH{=}CHC_6H_5$

(b) 

(c) 

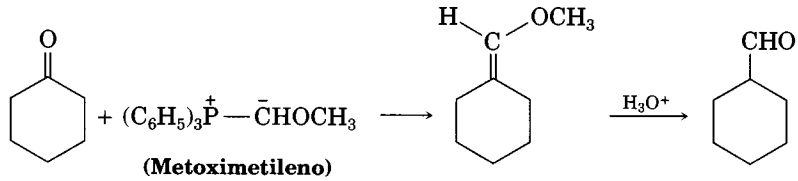
(d) 

19.33 ¿Por qué supone que se utiliza tri*fenilfosfina* en lugar de tri*metilfosfina* para preparar los reactivos de Wittig? ¿Qué problemas se podrían presentar si se usara la segunda?

19.34 ¿Cómo emplearía la reacción de Grignard con una cetona o un aldehído para sintetizar los compuestos siguientes?

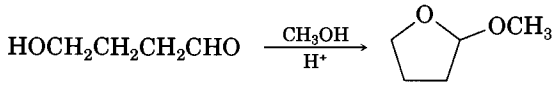
(a) 2-Pentanol
(b) 1-Butanol
(c) 1-Fenilciclohexanol
(d) Difenilmetanol

19.35 Los aldehídos se pueden preparar con la reacción de Wittig si se utiliza (metoximetileno) trifenilfosforano como reactivo de Wittig y después se hidroliza el producto con ácido. Por ejemplo

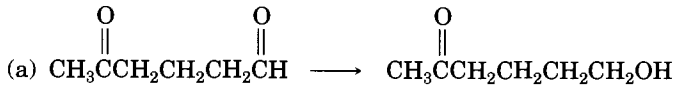


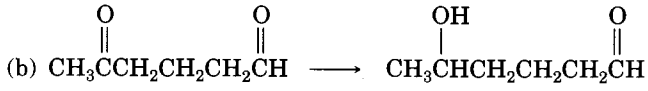
(a) ¿Cómo puede preparar el fosforano que se requiere?
(b) Proponga un mecanismo para el paso de hidrólisis.

19.36 Cuando el 4-hidroxibutanal se trata con metanol en presencia de un catalizador ácido, se forma 2-metoxitetrahidrofurano. Explique su respuesta.

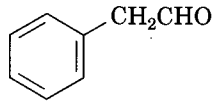


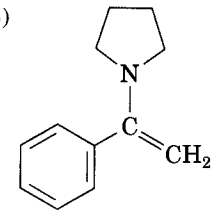
19.37 ¿Cómo puede llevar a cabo las transformaciones selectivas siguientes? Uno de los dos esquemas requiere una etapa de protección. (Con base en la sección 19.5 recuerde que los aldehídos son más reactivos que las cetonas en relación con las adiciones nucleofílicas.)

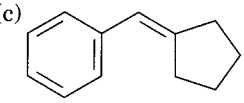




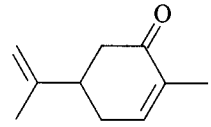
19.38 ¿Cómo puede sintetizar las sustancias siguientes a partir de benzaldehído y otros reactivos necesarios?

(a) 

(b) 

(c) 

19.39 La carvona es el constituyente principal del aceite de menta. Indique qué productos espera de la reacción de la carvona con los reactivos siguientes:



Carvona

(a) $(CH_3)_2Cu^-\ Li^+$, cuando H_3O^+
(b) $LiAlH_4$, cuando H_3O^+
(c) CH_3NH_2
(d) C_6H_5MgBr, cuando H_3O^+
(e) H_2/Pd
(f) CrO_3, H_3O^+
(g) $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}\overset{-}{C}HCH_3$
(h) $HOCH_2CH_2OH$, HCl

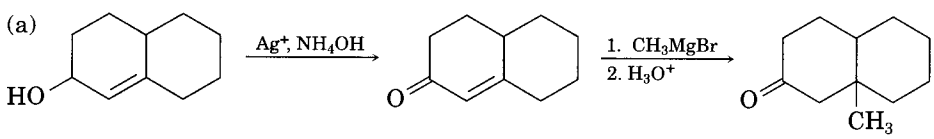
19.40 La reacción S_N2 del (dibromometil)benceno, $C_6H_5CHBr_2$, con NaOH produce benzaldehído y no (dihidroximetil)benceno, $C_6H_5CH(OH)_2$. Explique la razón.

19.41 Dé tres métodos para reducir un grupo carbonilo a un grupo metileno, $R_2C{=}O \rightarrow R_2CH_2$. ¿Cuáles son las ventajas o desventajas de cada uno?

19.42 La reacción de la 2-butanona con HCN da un producto quiral. ¿Cuál será la estereoquímica del producto? ¿Es ópticamente activo?

19.43 ¿Cómo puede sintetizar los compuestos siguientes a partir de ciclohexanona?
(a) 1-Metilciclohexeno
(b) 2-Fenilciclohexanona
(c) *cis*-1,2-Ciclohexanodiol
(d) 1-Ciclohexilciclohexanol

19.44 Cada uno de los esquemas de reacción siguientes presenta una o más fallas. ¿Qué está incorrecto en cada caso? ¿Cómo se puede corregir cada esquema?

(a) 

(b) $C_6H_5CH{=}CHCH_2OH \xrightarrow[H_3O^+]{CrO_3} C_6H_5CH{=}CHCHO$

$\downarrow H^+, CH_3OH$

$C_6H_5CH{=}CHCH(OCH_3)_2$

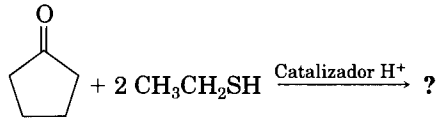
(c) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[\text{Etanol}]{HCN,\ KCN} CH_3\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{CN}{|}}{C}}CH_3 \xrightarrow{H_3O^+} CH_3\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{CH_2NH_2}{|}}{C}}CH_3$

19.45 La 6-metil-5-hepteno-2-ona es un constituyente del aceite de té limón ¿Cómo sintetizaría esta sustancia a partir de 4-oxopentanoato de metilo?

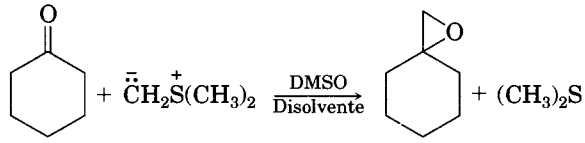


4-Oxopentanoato de metilo

19.46 Los aldehídos y cetonas reaccionan con los tioles para dar tioacetales, así como reaccionan con los alcoholes para producir acetales. Pronostique el producto de la reacción siguiente y proponga un mecanismo.

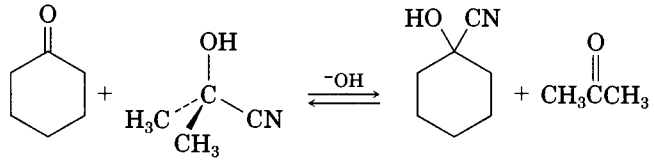


19.47 Las cetonas reaccionan con dimetilsulfonio metiluro para dar epóxidos. Sugiera un mecanismo de reacción.

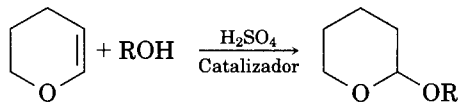


Dimetilsulfonio metiluro

19.48 Cuando la ciclohexanona se calienta en presencia de una gran cantidad de acetona cianohidrina y una pequeña cantidad de base, se forman ciclohexanona cianohidrina y acetona. Proponga un mecanismo para la reacción.

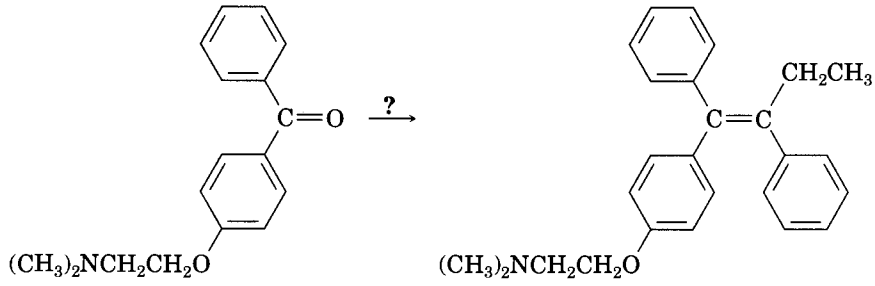


19.49 El tratamiento de un alcohol con dihidropirano produce un acetal llamado éter tetrahidropiranílico, una reacción que se puede utilizar como un método de protección de los alcoholes (Sec. 17.9). Muestre el mecanismo de la reacción.



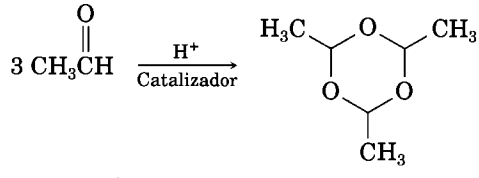
Dihidropirano **Éter tetrahidropiranílico**

19.50 El tamoxifeno es un fármaco que se usa en el tratamiento del cáncer de pecho. ¿Cómo puede prepararlo a partir del benceno? ¿Cuál es la cetona que se forma y qué otros reactivos se necesitan?



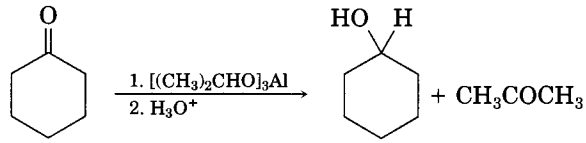
Tamoxifeno

19.51 El paraldehído, un fármaco sedante e hipnótico, se prepara tratando el acetaldehído con un catalizador ácido. Proponga un mecanismo para la reacción.

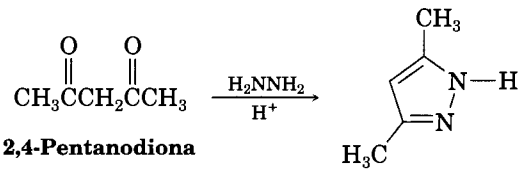


Paraldehído

19.52 La reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley comprende la reducción de una cetona tratándola con un exceso de triisopropóxido de aluminio. El mecanismo del proceso se relaciona muy de cerca con la reacción de Cannizzaro, donde el ion hidruro actúa como un grupo saliente. Proponga un mecanismo para la reacción.



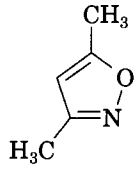
19.53 Proponga un mecanismo que explique la formación de 3,5-dimetilpirazol a partir de hidrazina y 2,4-pentanodiona. Observe con cuidado qué sucede a cada carbono carbonílico al pasar de materia prima a producto.



2,4-Pentanodiona

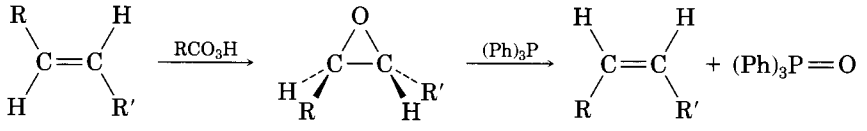
3,5-Dimetilpirazol

19.54 A la luz de su respuesta al problema 19.53, sugiera un mecanismo para la formación de 3,5-dimetilisoxazol a partir de hidroxilamina y 2,4-pentanodiona.

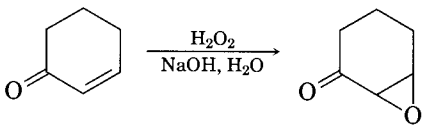


3,5-Dimetilisoxazol

19.55 Los trans alquenos se convierten en sus isómeros cis y viceversa por epoxidación seguida de tratamiento del epóxido con trifenilfosfina. Proponga un mecanismo para la reacción epóxido ⟶ alqueno.

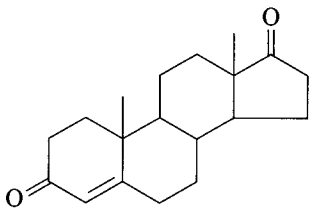


19.56 Cuando se trata una cetona α,β-insaturada con peróxido de hidrógeno acuoso básico, el resultado es una epoxicetona. La reacción es específica para las cetonas insaturadas; los dobles enlaces de alquenos aislados no reaccionan. Proponga un mecanismo para la reacción.



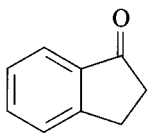
19.57 ¿En qué posición espera observar la absorción IR de las moléculas siguientes?

(a)



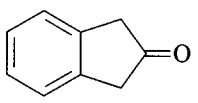
4-Androsteno-3,17-diona

(b)

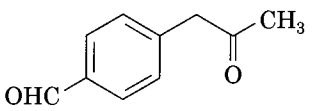


1-Indanona

(c)



(d)

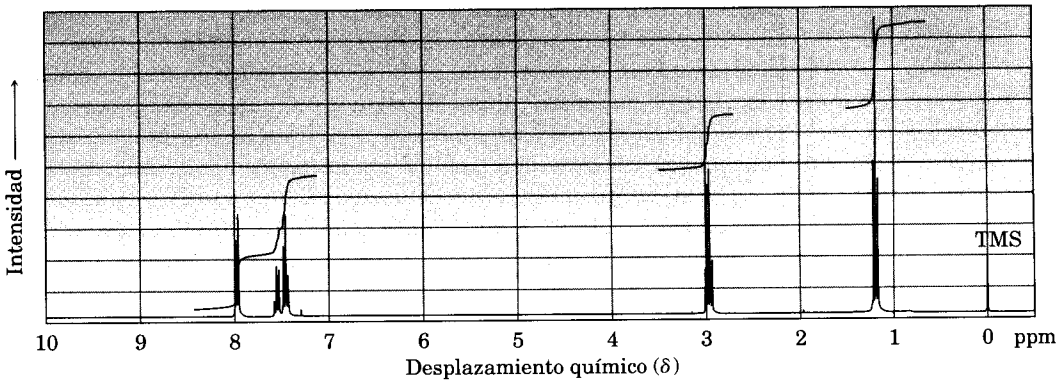


19.58 La deshidratación catalizada con ácidos de la 3-hidroxi-3-fenilciclohexanona produce una cetona insaturada. ¿Qué estructuras son posibles para el producto? ¿En qué posición del espectro IR esperaría que absorba cada molécula? Si el producto real tiene una absorción a 1670 cm^{-1}, ¿cuál es su estructura?

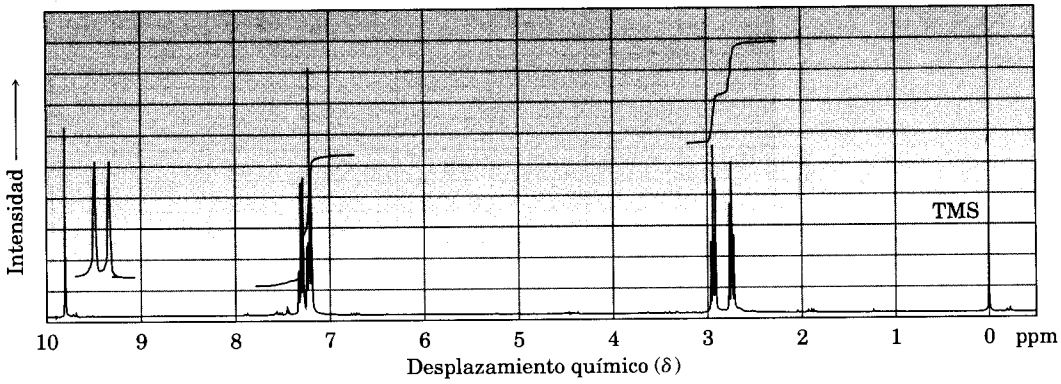
19.59 El compuesto A, peso molecular = 86, muestra una absorción IR a 1730 cm^{-1} y un espectro muy sencillo ^1H RMN con picos a 9.7 δ (singulete, 1 H) y 1.2 δ (singulete, 9 H). Proponga una estructura para A.

19.60 El compuesto B es isómero del A (Problema 19.59) y muestra un pico al IR a 1715 cm^{-1}. El espectro ^1H RMN de B tiene picos a 2.4 δ (septeto 1 H, J=7 Hz), 2.1 δ (singulete 3 H), y 1.2 δ (doblete 6 H, J=7 Hz). ¿Cuál es la estructura de B?

19.61 El espectro ^{1}H RMN que se ilustra corresponde a un compuesto con fórmula $C_9H_{10}O$. ¿Cuántas dobles ligaduras o anillos contiene este compuesto? Si tiene una absorción IR a 1690 cm^{-1}, ¿cuál es su estructura posible?



19.62 El espectro ^{1}H RMN que se ilustra corresponde a un compuesto isómero del compuesto del problema 19.61. Este isómero tiene una absorción IR a 1730 cm^{-1}. Proponga una estructura.



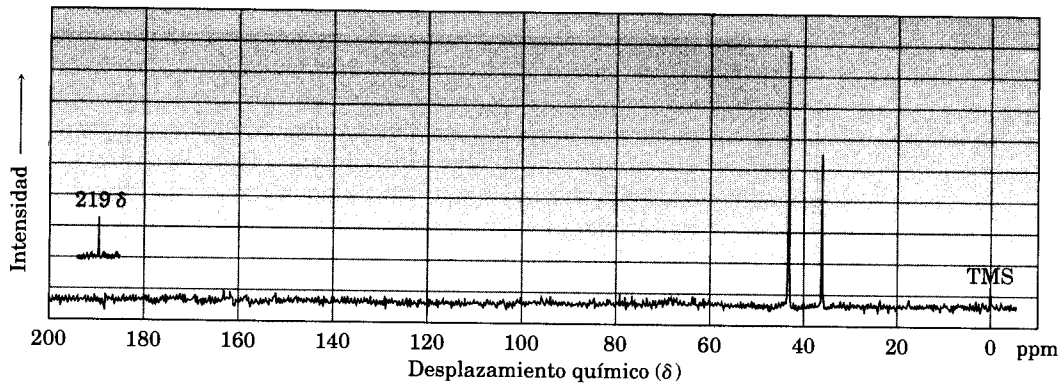
19.63 Proponga estructuras para moléculas que satisfagan las descripciones siguientes. Considere que las clases de átomos (1°, 2°, 3° o 4°) fueron asignadas mediante un experimento DEPT-RMN (distortionless enhancement by polarization transfer-nuclear magnetic resonance).

(a) $C_6H_{12}O$
IR: 1715 cm^{-1}
13C RMN: 8.0 δ (1°), 18.5 δ (1°), 33.5 δ (2°), 40.6 δ (3°), 214.0 δ (4°)

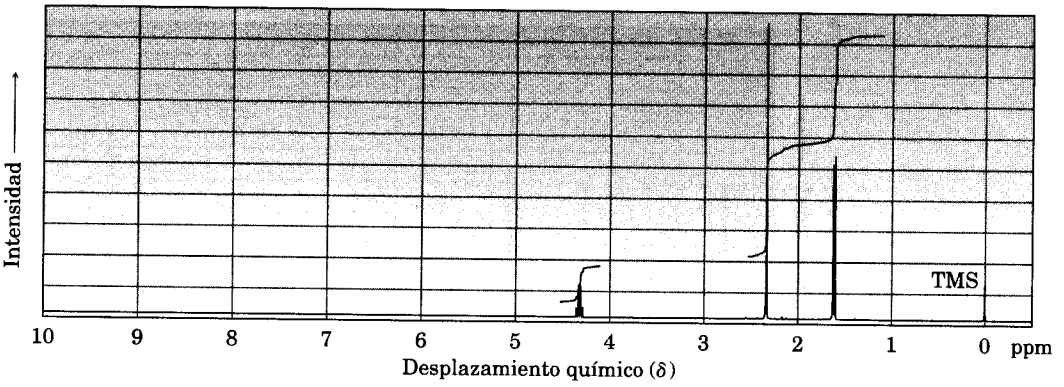
(b) $C_5H_{10}O$
IR: 1730 cm^{-1}
13C RMN: 22.6 δ (1°), 23.6 δ (3°), 52.8 δ (2°), 202.4 δ (3°)

(c) C_6H_8O
IR: 1680 cm^{-1}
^{13}C RMN: 22.9 δ (2°), 25.8 δ (2°), 38.2 δ (2°), 129.8 δ (3°), 150.6 δ (3°), 198.7 δ (4°)

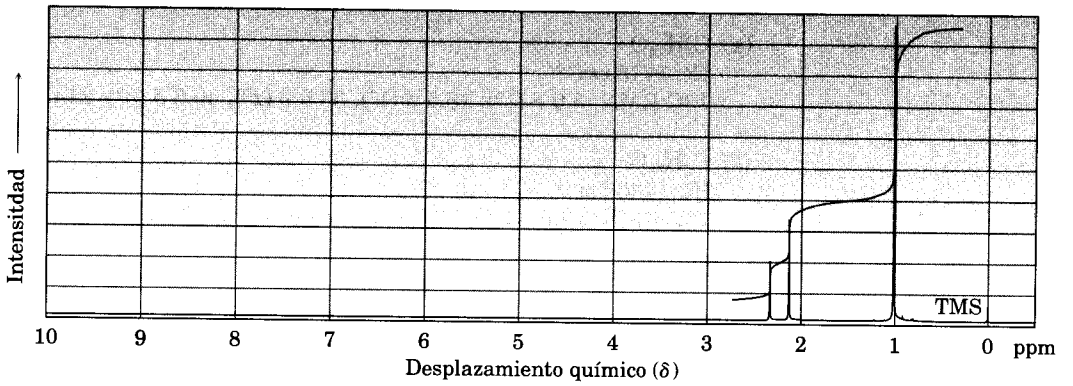
19.64 El compuesto A, $C_8H_{10}O_2$ tiene una intensa absorción en el IR a 1750 cm^{-1} y da el espectro ^{13}C RMN que se ilustra. Proponga una estructura para A.



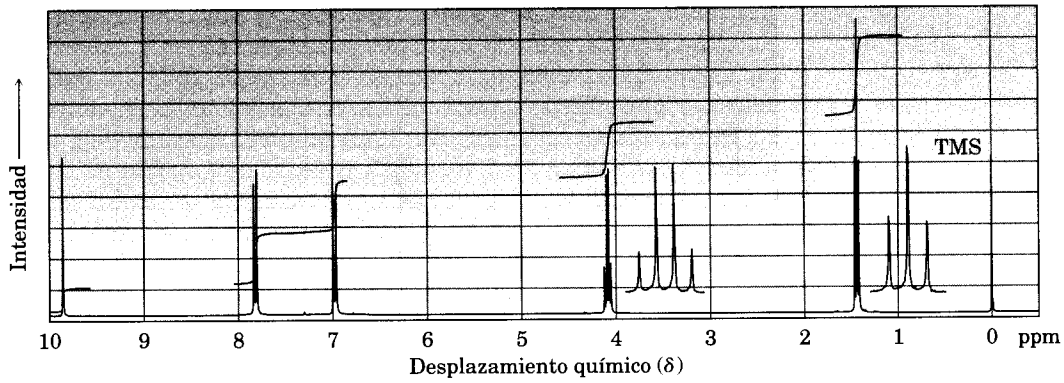
19.65 Sugiera estructuras para cetonas o aldehídos que tengan este espectro ^1H RMN:
(a) C_4H_7ClO
IR: 1715 cm^{-1}



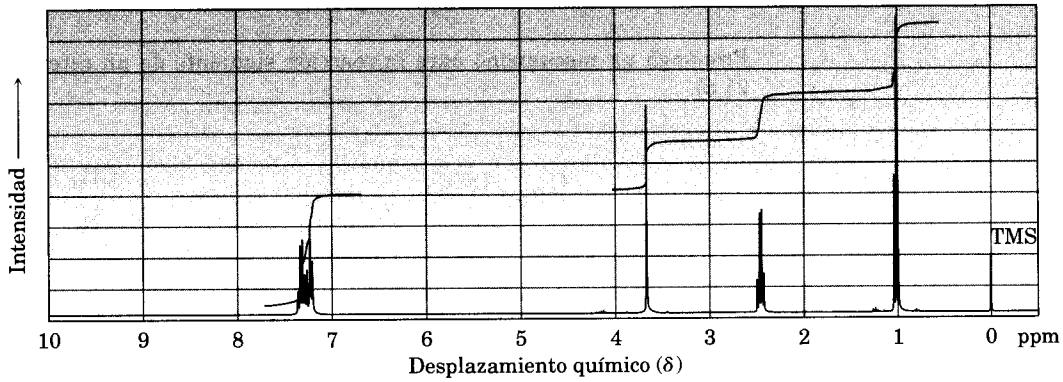
(b) C_7H1_4O
IR: 1710 cm^{-1}



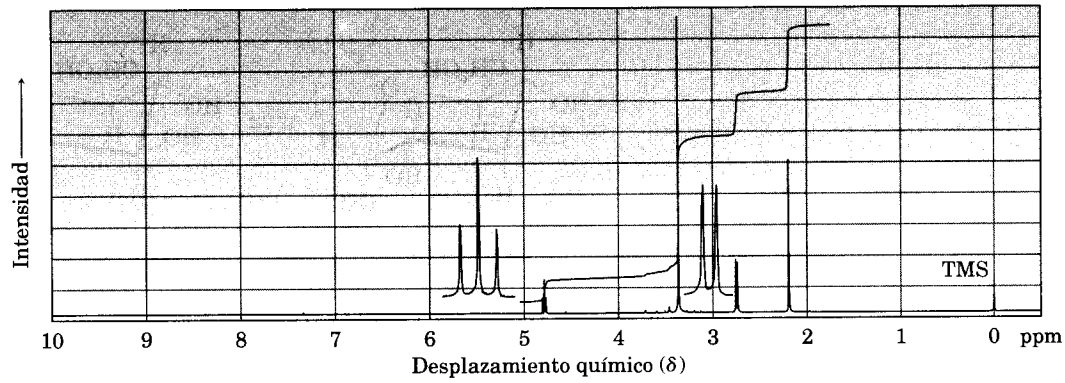
(c) $C_9H_{10}O_2$
IR: 1695 cm^{-1}



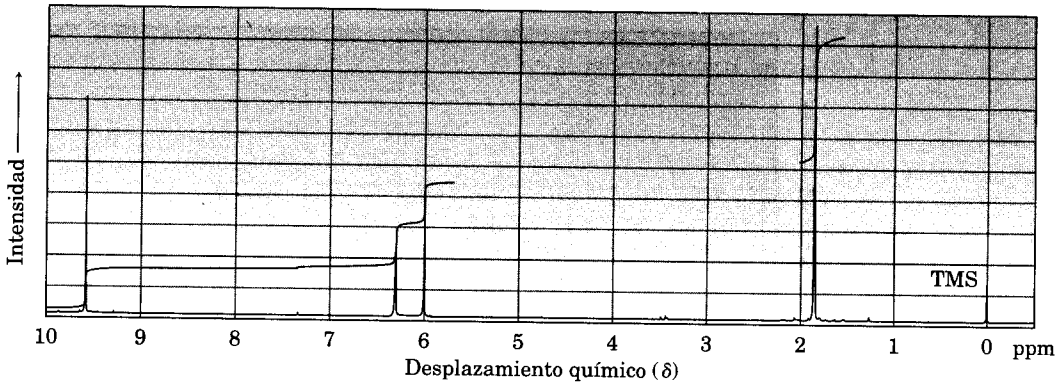
19.66 Proponga estructuras para cetonas o aldehídos que tengan los espectros ^1H RMN siguientes:
(a) $C_{10}H_{12}O$
IR: 1710 cm^{-1}



(b) $C_6H_{12}O_3$
IR: 1715 cm^{-1}



(c) C_4H_6O
IR. 1690 cm^{-1}

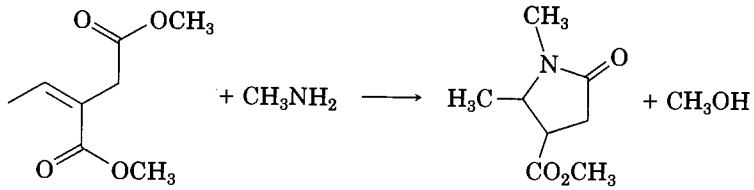


Perspectiva

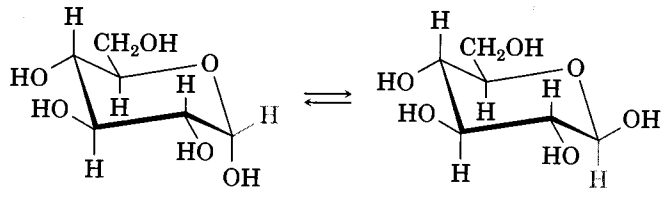
19.67 Las aminas primarias reaccionan con los ésteres para dar amidas:

$$RCO_2R' + R''NH_2 \longrightarrow RCONHR'' + R'OH$$

Proponga un mecanismo para la reacción siguiente de un éster α,β-insaturado (vea Sec. 21.6).

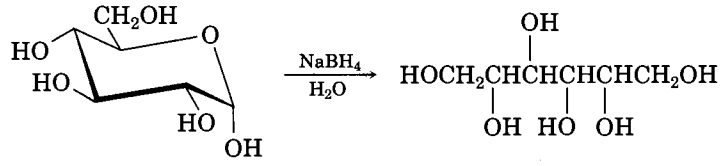


19.68 Cuando se disuelven cristales de α-glucosa pura en agua, se efectúa lentamente una isomerización que produce β-glucosa. Proponga un mecanismo para esta isomerización (vea Sec. 25.6).



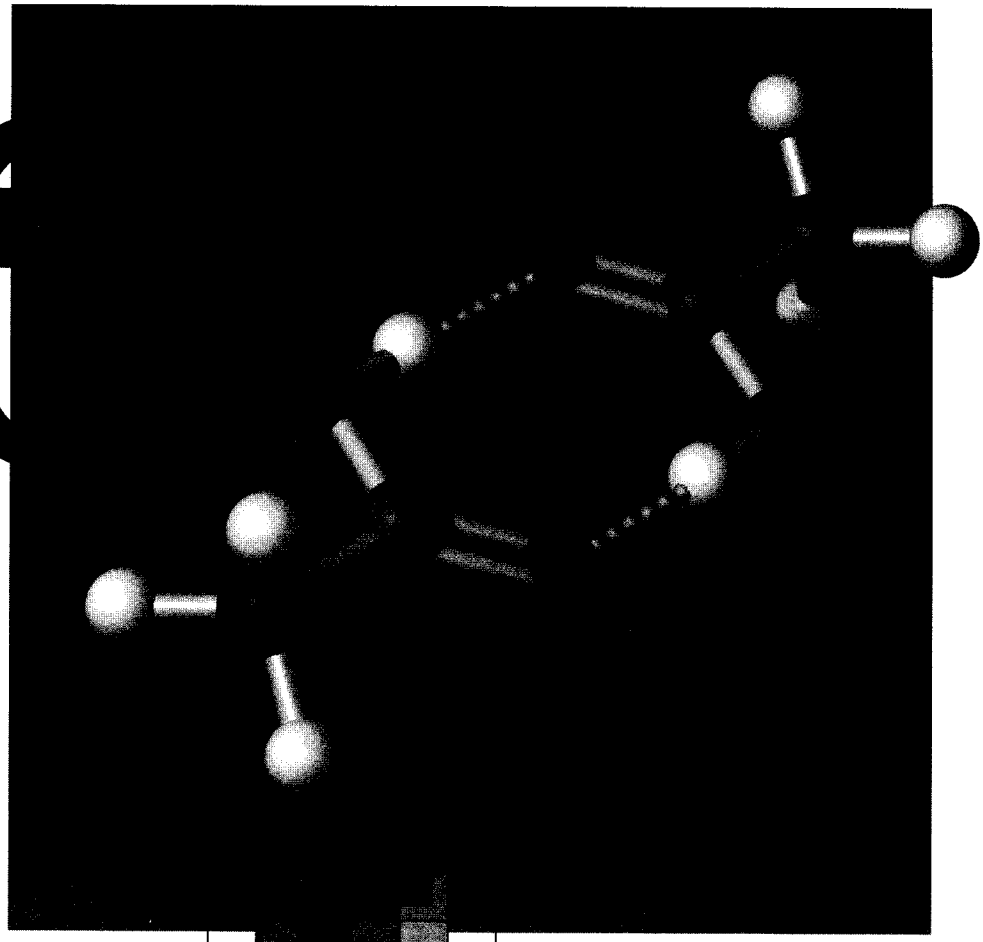
α-Glucosa **β-Glucosa**

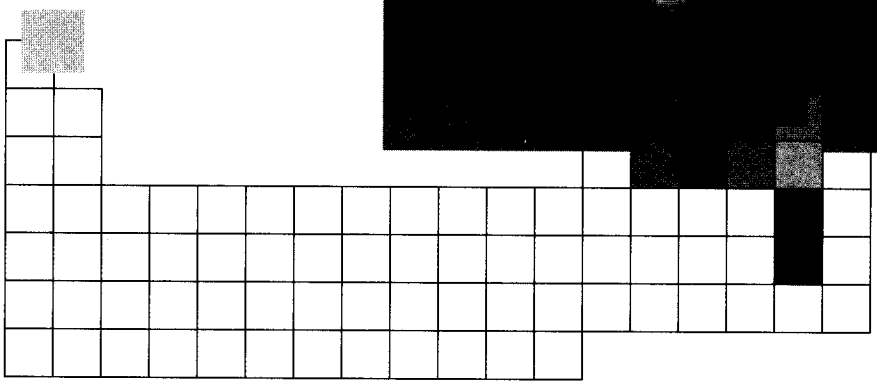
19.69 Cuando la glucosa (problema 19.68) se trata con $NaBH_4$, se efectúa una reacción que produce sorbitol, un polialcohol usado comúnmente como aditivo de alimentos. Muestre cómo ocurre esta reducción (vea Sec. 25.7).



Glucosa **Sorbitol**

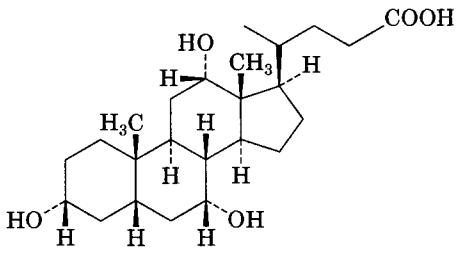
20



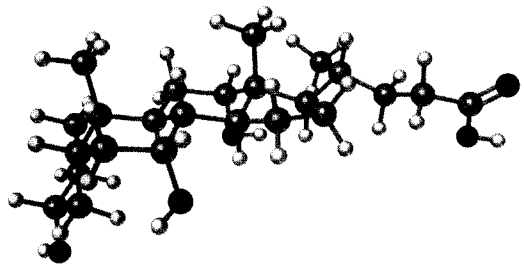


Ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos están en el centro de los compuestos carbonílicos. No sólo son importantes por ellos mismos, sino también porque sirven como materias de partida para la preparación de numerosos *derivados acílicos* —por ejemplo, ésteres, amidas y cloruros de ácido—. Numerosos ácidos carboxílicos se encuentran en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido acético, CH_3COOH es el componente principal del vinagre; el ácido butanoico, $CH_3CH_2CH_2COOH$, origina el olor desagradable de la mantequilla rancia, y el ácido hexanoico (ácido caproico) $CH_3(CH_2)_4COOH$, produce el inconfundible olor de las cabras y de los calcetines de gimnasia que no se han lavado (el nombre proviene del latín *caper*, "cabra"). Otros ejemplos son el ácido cólico, un componente importante de la bilis humana, y los ácidos alifáticos de cadena larga; entre ellos, el ácido palmítico $CH_3(CH_2)_{14}COOH$, un precursor biológico de las grasas y otros lípidos.



Ácido cólico



En Estados Unidos cada año se producen unos dos millones de toneladas de ácido acético que tiene diversas aplicaciones; entre ellas, la preparación del polímero acetato de vinilo que se emplea en pinturas y en adhesivos. El método industrial de síntesis del ácido acético comprende una oxidación del acetaldehído, con aire, catalizada con acetato de cobalto; pero este método no se usa en el laboratorio.

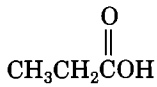
$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H + O_2 \xrightarrow[80\ ^\circ C]{\text{Acetato de cobalto}} CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$$

La Compañía Monsanto ha desarrollado un método de síntesis, aún más eficiente, basado en la reacción catalizada con rodio del metanol con monóxido de carbono.

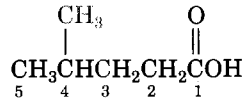
$$CH_3OH + CO \xrightarrow[\text{de Rh}]{\text{catalizador}} CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$$

20.1 Nomenclatura de ácidos carboxílicos

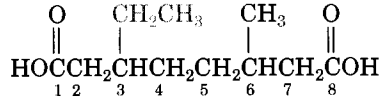
Las reglas de la IUPAC permiten dos sistemas de nomenclatura, dependiendo de la complejidad de la molécula del ácido. Los ácidos carboxílicos que derivan de alcanos de cadena abierta se nombran en forma sistemática reemplazando la *-o* terminal del alcano correspondiente con *–oico* y anteponiendo la palabra *ácido*. En este sistema, el átomo de carbono del carboxilo se considera como el C1 al numerar los carbonos de la cadena.



Ácido propanoico

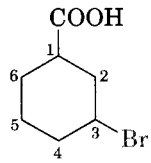


Ácido 4-Metilpentanoico

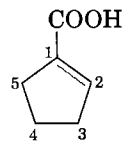


Ácido 3-Etil-6-metiloctanodioico

Una alternativa se refiere a los compuestos que tienen un grupo –COOH enlazado a un anillo, los cuales se nombran usando el sufijo *–carboxílico* y anteponiendo la palabra *ácido*. El carbono del –COOH está unido al C1 y no se numera en este sistema.



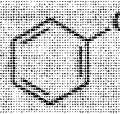
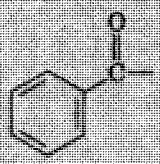
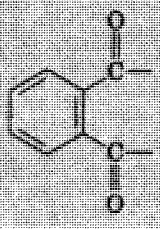
Ácido 3-Bromociclohexanocarboxílico



Ácido 1-Ciclopentenocarboxílico

Debido a que muchos ácidos carboxílicos estuvieron entre los primeros compuestos orgánicos que se aislaron y purificaron, la IUPAC reconoce un gran número de nombres comunes (algunos de ellos aparecen en la tabla 20.1). En este libro usaremos los nombres sistemáticos, con pocas excepciones, como ácido fórmico (metanoico), ácido acético (etanoico), cuyos nombres son tan conocidos que no tendría sentido referirse a ellos en otra forma. En la tabla 20.1 se han enlistado también los nombres comunes de los grupos acilo que derivan de los ácidos progenitores.

TABLA 20.1 Nombres comunes de algunos ácidos carboxílicos y grupos acilo

Ácido carboxílico		Grupo acilo	
Estructura	**Nombre**	**Nombre**	**Estructura**
$HCOOH$	Fórmico	Formilo	$HCO-$
CH_3COOH	Acético	Acetilo	CH_3CO-
CH_3CH_2COOH	Propiónico	Propionilo	CH_3CH_2CO-
$CH_3CH_2CH_2COOH$	Butírico	Butirilo	$CH_3(CH_2)_2CO-$
$(CH_3)_3CCOOH$	Piválico	Pivaloílo	$(CH_3)_3CCO-$
$HOOCCOOH$	Oxálico	Oxaloílo	$-OCCO-$
$HOOCCH_2COOH$	Malónico	Malonilo	$-OCCH_2CO-$
$HOOCCH_2CH_2COOH$	Succínico	Succinilo	$-OC(CH_2)_2CO-$
$HOOCCH_2CH_2CH_2COOH$	Glutárico	Glutarilo	$-OC(CH_2)_3CO-$
$HOOCCH_2CH_2CH_2CH_2COOH$	Adípico	Adipoílo	$-OC(CH_2)_4CO-$
$H_2C{=}CHCOOH$	Acrílico	Acriloílo	$H_2C{=}CHCO-$
$H_2C{=}C(CH_3)COOH$	Metacrílico	Metacriloílo	$H_2C{=}C(CH_3)CO-$
$HOOCCH{=}CHCOOH$	*cis*-Maleico *trans*-Fumárico	Maleoílo Fumaroílo	$-OCCH{=}CHCO-$
	Benzoico	Benzoílo	
	Ftálico	Ftaloílo	

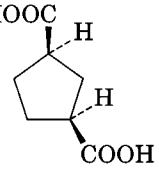
Problema 20.1 Dé los nombres de IUPAC para los compuestos siguientes:

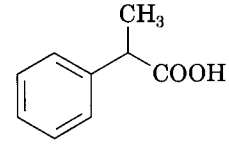
(a) $(CH_3)_2CHCH_2COOH$

(b) $CH_3CHCH_2CH_2COOH$ (Br sobre el segundo C)

(c) $CH_3CH{=}CHCH{=}CHCOOH$

(d) $CH_3CH_2CHCH_2CH_2CH_3$ (COOH sobre el tercer C)

(e) 

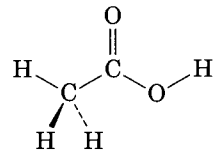
(f) 

Problema 20.2 Trace las estructuras que corresponden a los siguientes nombres de IUPAC:

(a) Ácido 2,3-dimetilhexanoico
(b) Ácido 4-metilpentanoico
(c) Ácido *trans*-1,2,-ciclobutanodicarboxílico
(d) Ácido *o*-hidroxibenzoico
(e) Ácido (9*Z*,12*Z*)-9,12 octadecadienoico

20.2 Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos

Debido a que el grupo funcional ácido carboxílico se relaciona estructuralmente con cetonas y alcoholes, cabe esperar que algunas de sus propiedades parezcan conocidas. Al igual que las cetonas, el carbono carboxílico tiene hibridación sp^2, por lo que los grupos de ácido carboxílico son planares, con ángulos de valencia C–C=O y O=C–O de unos 120 grados. En la tabla 20.2 se encuentran los parámetros físicos del ácido acético.



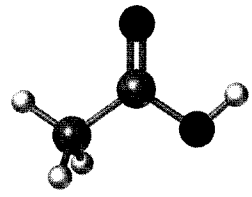
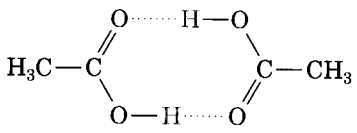
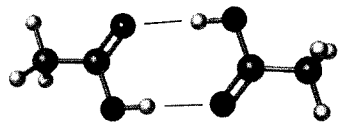


TABLA 20.2 Parámetros físicos para el ácido acético

Ángulo de enlace (°)		Longitud de enlace (pm)	
C—C=O	119	C—C	152
C—C—OH	119	C=O	125
O=C—OH	122	C—OH	131

Como los alcoholes, los ácidos carboxílicos están asociados fuertemente entre ellos por medio de enlaces de hidrógeno. En su mayor parte, los ácidos carboxílicos existen como dímeros cíclicos unidos por dos enlaces de hidrógeno.





Dímero de ácido acético

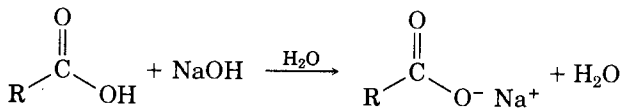
Este fuerte enlace de hidrógeno tiene un efecto notable sobre los puntos de ebullición de los ácidos carboxílicos, pues hace que sean mucho más elevados que los que poseen los alcoholes correspondientes. En la tabla 20.3 se enumeran las propiedades de algunos ácidos comunes.

TABLA 20.3 Constantes físicas de algunos ácidos carboxílicos

Nombre	Estructura	Punto de fusión (°C)	Punto de ebullición (°C)
Fórmico	HCOOH	8.4	100.7
Acético	CH_3COOH	16.6	117.9
Propanoico	CH_3CH_2COOH	−20.8	141
Propenoico	$H_2C{=}CHCOOH$	13	141.6
Benzoico	C_6H_5COOH	122.1	249

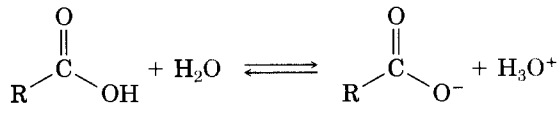
20.3 Disociación de ácidos carboxílicos

Como su nombre lo indica, los ácidos carboxílicos son *ácidos*. Por consiguiente, reaccionan con las bases como NaOH y $NaHCO_3$ para dar sales carboxilato metálicas, $RCO_2^{-+}M$. Los ácidos carboxílicos con más de seis carbonos apenas son solubles en agua, pero las sales de los metales alcalinos de los ácidos carboxílicos suelen ser muy solubles debido a su carácter iónico. En efecto, con frecuencia es posible purificar los ácidos, extrayendo sus sales en una base acuosa, luego se reacidifican y se extrae de nuevo el ácido puro por medio de un disolvente orgánico.



Ácido carboxílico (insoluble en agua) **Sal de ácido carboxílico (soluble en agua)**

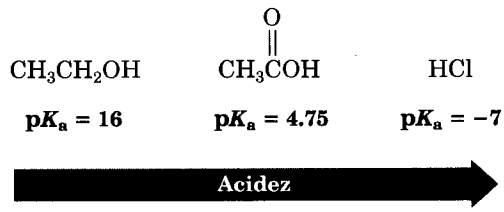
Al igual que otros ácidos de Brønsted-Lowry que se explicaron en la sección 2.7, los ácidos carboxílicos se disocian un tanto en solución acuosa diluida; el resultado comprende H_3O^+ y aniones carboxilato, RCO_2^-. La constante de acidez, K_a, proporciona el grado exacto de disociación:



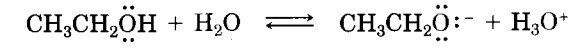
$$K_a = \frac{[RCOO^-][H_3O^+]}{[RCOOH]} \qquad \text{y} \qquad pK_a = -\log K_a$$

Para la mayoría de los ácidos carboxílicos, el valor de su K_a es de un 10^{-5}. El ácido acético, por ejemplo, tiene $K_a = 1.76 \times 10^{-5}$, lo cual corresponde a una pK_a de 4.75. En términos prácticos, un valor cercano a 10^{-5} significa que sólo alrededor del 0.1% de las moléculas en una solución 0.1 M están disociadas, lo opuesto a la disociación de 100% que se encuentra en los ácidos minerales fuertes, como el HCl.

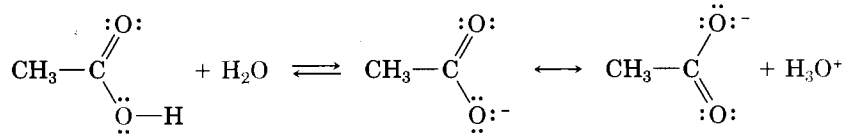
Aunque son muchos más débiles que los ácidos minerales, los ácidos carboxílicos son mucho más fuertes como ácidos que los alcoholes. Por ejemplo, la K_a del etanol, es de unos 10^{-16}, lo que indica que el etanol es un ácido más débil que el ácido acético por un factor de 10^{11}.



¿Por qué los ácidos carboxílicos son mucho más ácidos que los alcoholes, aun cuando ambos contienen grupos –OH? Como señalamos en la sección 2.10, un alcohol se disocia y da un ion alcóxido, en el cual la carga negativa se localiza en un solo átomo electronegativo. En cambio, un ácido carboxílico genera un ion carboxilato, donde la carga negativa está deslocalizada en *dos* átomos de oxígeno. En términos de resonancia (Sec. 2.4), un ion carboxilato es un híbrido de resonancia, estabilizado, de dos estructuras de Kekulé equivalentes.



Alcohol **Ion alcóxido no estabilizado**

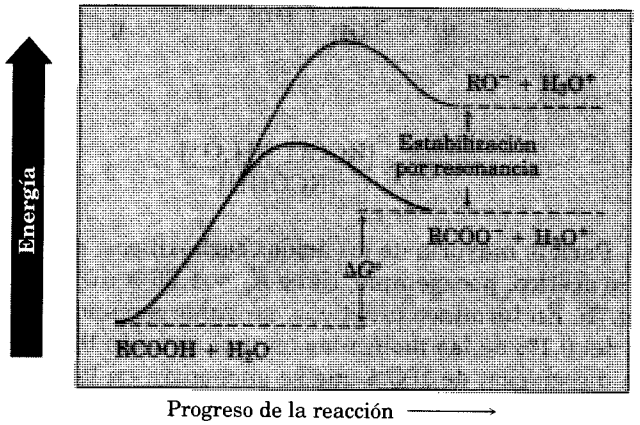


Ácido carboxílico **Ion carboxilato estabilizado (dos formas de resonancia equivalentes)**

Dado que un ion carboxilato es más estable que un ion alcóxido, posee menos en energía y resulta más favorecido en el equilibrio, como se muestra en el diagrama de energía de reacción en la figura 20.1.

FIGURA 20.1 ▼

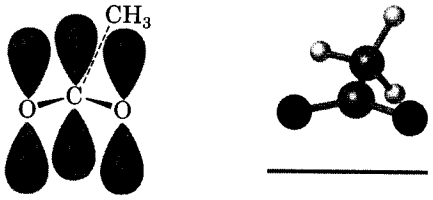
Diagrama de energía de reacción para la disociación de un alcohol (curva en gris) y un ácido carboxílico (curva en negro). La estabilización por resonancia del anión carboxilato disminuye $\Delta G°$ para la disociación del ácido y lo lleva a una K_a más favorable. (Los niveles de energía de partida del alcohol y el ácido se presentan en el mismo punto para facilidad en la comparación.)



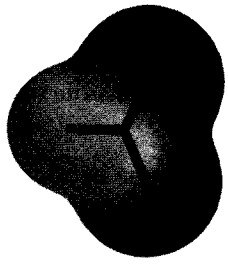
En realidad no podemos dibujar una representación exacta del híbrido de resonancia del carboxilato utilizando una estructura de Kekulé, pero un cuadro de orbitales del ion acetato nos ayuda a ver con más claridad que los enlaces carbono–oxígeno son equivalentes y que cada uno es intermediario entre un enlace sencillo y un enlace doble (Fig. 20.2). El orbital *p* en el átomo de carbono del carboxilato se traslapa igualmente bien con orbitales *p* en ambos oxígenos y los cuatro electrones *p* están deslocalizados entre el sistema de electrones π de los tres átomos.

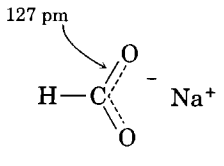
FIGURA 20.2

Cuadro de orbitales e imagen del ion acetato que exhibe la equivalencia de los dos átomos de oxígeno.

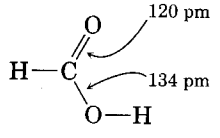


Tenemos pruebas de la equivalencia de los dos oxígenos por los estudios de rayos X sobre formiato de sodio. Ambos enlaces carbono–oxígeno están a una longitud de 127 pm, a la mitad del camino entre el doble enlace C=O (120 pm) y un enlace sencillo C–O (134 pm) del ácido fórmico. Un mapa de potencial electrostático del ion formiato muestra también cómo la carga negativa (en gris) tiene la misma dispersión en ambos oxígenos.





Formiato de sodio



Ácido fórmico

Problema 20.3 Considere que tiene una mezcla de naftaleno y ácido benzoico que quiere separar. ¿Cómo aprovecharía la acidez de un componente de la mezcla para hacerlo?

Problema 20.4 La K_a para el ácido dicloroacético es 3.32×10^{-2}. Aproximadamente, ¿qué porcentaje del ácido está disociado en una solución acuosa 0.10 M?

20.4 Efectos de los sustituyentes sobre la acidez

Una lista de los valores de pK_a para diferentes ácidos carboxílicos indica que hay diferencias sustantivas de un ácido a otro (tabla 20.4). Por ejemplo, el ácido trifluoroacético (K_a =0.59) es 33 000 veces más fuerte que el ácido acético (K_a = 1.76×10^{-5})¿Cómo podemos explicar tales diferencias?

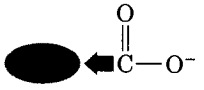
TABLA 20.4 Acidez de algunos ácidos carboxílicos

Estructura	K_a	pK_a	
F_3CCOOH	0.59	0.23	Ácido más fuerte
FCH_2COOH	2.6×10^{-3}	2.59	
$ClCH_2COOH$	1.4×10^{-3}	2.85	
$BrCH_2COOH$	2.1×10^{-3}	2.68	
ICH_2COOH	7.5×10^{-4}	3.12	
$HCOOH$	1.77×10^{-4}	3.75	
$HOCH_2COOH$	1.5×10^{-4}	3.83	
C_6H_5COOH	6.46×10^{-5}	4.19	
$H_2C{=}CHCOOH$	5.6×10^{-5}	4.25	
CH_3COOH	1.76×10^{-5}	4.75	
CH_3CH_2COOH	1.34×10^{-5}	4.87	Ácido más débil
CH_3CH_2OH (etanol)[a]	(10-16)	(16)	

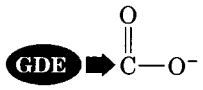
[a]El valor para el etanol se muestra como referencia.

Dado que la disociación de un ácido carboxílico es un proceso en equilibrio, cualquier factor que estabilice el anión carboxilato en relación con el ácido carboxílico no disociado dirigirá el equilibrio hacia una disociación mayor, lo que incrementará la acidez. Por ejemplo, un grupo *atractor* de electrones unido a un ion

carboxilato deslocalizará la carga negativa y, como una consecuencia, estabilizará el ion y aumentará la acidez. A la inversa, cualquier factor que desestabilice al carboxilato en relación con el ácido no disociado disminuirá la acidez. Un grupo *donador* de electrones, por ejemplo, desestabiliza el anión carboxilato y reduce la acidez.



El grupo atractor de electrones (GAE) estabiliza al carboxilato y refuerza su acidez

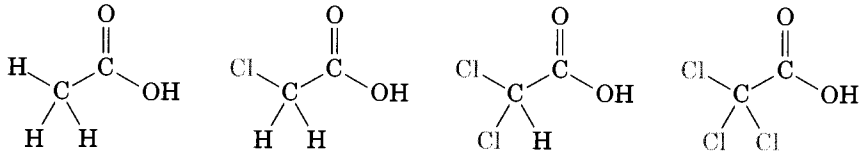


El grupo donador de electrones (GDE) desestabiliza el carboxilato y debilita su acidez

Los datos de la tabla 20.4 muestran con exactitud el efecto que se espera. Los sustituyentes electronegativos, como los halógenos, hacen que el carboxilato sea más estable, ya que atraen inductivamente los electrones. Así los ácidos fluoroacético, cloroacético, bromoacético y yodoacético son más fuertes que el ácido acético por factores de 50-150. La introducción de dos sustituyentes electronegativos vuelve al ácido dicloroacético unas 3000 veces más fuerte que el ácido acético y la introducción de tres sustituyentes cloro vuelve al ácido tricloroacético más de 12000 veces más fuerte (Fig. 22.3).

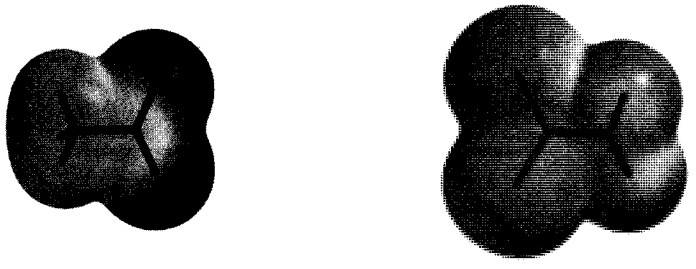
FIGURA 20.3 ▼

Fuerzas relativas del ácido acético y los ácidos acéticos clorosustituidos. Los mapas de potencial electrostático de $CH_3CO_2^-$ y $CCl_3CO_2^-$ muestran que el efecto de atraer electrones del átomo de cloro hace que los átomos de oxígeno en el $CCl_3CO_2^-$ sean menos negativos y básicos que los del $CH_3CO_2^-$.



pK_a = 4.75 **pK_a = 2.85** **pK_a = 1.48** **pK_a = 0.64**

Ácido más débil **Acidez** Ácido más fuerte



$CH_3CO_2^-$

Ion acetato

$CCl_3CO_2^-$

Ion tricloroacetato

Debido a que los efectos inductivos operan a través de enlaces y dependen de la distancia, el efecto de la sustitución por halógeno disminuye a medida que el sustituyente se aleja del carboxilo. Por ejemplo, el ácido 2-clorobutanoico tiene un $pK_a = 22.86$; el ácido 3-clorobutanoico, un $pK_a = 4.05$, y el ácido 4-clorobutanoico, un $pK_a = 4.52$, similar al del ácido butanoico (tabla 20.5).

TABLA 20.5 Acidez de ácidos butanoicos clorosustituidos

Estructura	K_a	pK_a
$CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{\vert}{C}}HCOOH$	1.39×10^{-3}	2.86
$CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{\vert}{C}}HCH_2COOH$	8.9×10^{-5}	4.05
$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	3.0×10^{-5}	4.52
$CH_3CH_2CH_2COOH$	1.5×10^{-5}	4.82

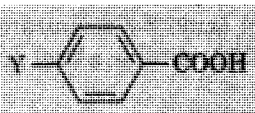
Problema 20.5 Sin ver los valores de pK_a en la tabla, clasifique las sustancias en cada uno de los grupos siguientes en orden creciente de acidez.
(a) CH_3CH_2COOH, $BrCH_2COOH$, FCH_2COOH
(b) CH_3CH_2OH, $CH_3CH_2NH_2$, CH_3CH_2COOH

Problema 20.6 Los ácidos dicarboxílicos tienen dos constantes de disociación, una corresponde a la disociación inicial en un monoanión y la otra a la segunda disociación en un dianión. Para el ácido oxálico, HOOC–COOH, la primera constante de ionización tiene $pK_1 = 1.2$, y la segunda, $pK_2 = 4.2$, ¿Por qué el segundo grupo carbonilo es mucho menos ácido que el primero?

20.5 Efectos de los sustituyentes en los ácidos benzoicos sustituidos

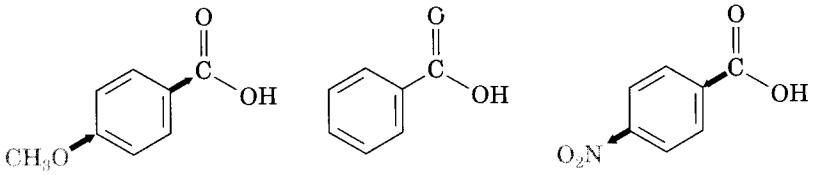
En la explicación acerca de la sustitución aromática electrofílica (Sec. 16.5) vimos que los sustituyentes en el anillo aromático afectan la reactividad en forma espectacular: activa los anillos aromáticos que llevan grupos donadores de electrones hacia una sustitución electrofílica posterior y desactiva aquellos que tienen grupos atractores de electrones. Se notan los mismos efectos en la acidez de los ácidos benzoicos sustituidos (tabla 20.6).

TABLA 20.6 Efectos de los sustituyentes en la acidez de los ácidos benzoicos *p*-sustituidos



	Y	K_a	pK_a	
Ácido más débil	—OH	3.3×10^{-5}	4.48	Grupos activantes
	—OCH_3	3.5×10^{-5}	4.46	
	—CH_3	4.3×10^{-5}	4.34	
	—H	6.46×10^{-5}	4.19	
	—Cl	1.0×10^{-4}	4.0	Grupos desactivantes
	—Br	1.1×10^{-4}	3.96	
	—CHO	1.8×10^{-4}	3.75	
	—CN	2.8×10^{-4}	3.55	
Ácido más fuerte	—NO_2	3.9×10^{-4}	3.41	

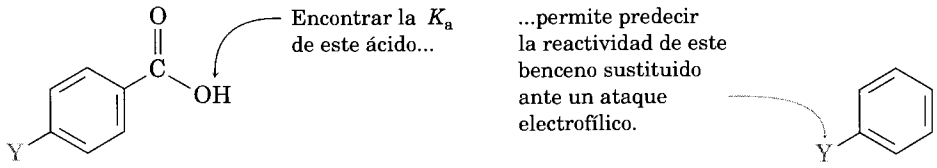
Como se muestra en la tabla 20.6, un grupo atractor de electrones (desactivante) —por ejemplo un grupo nitro— incrementa la acidez estabilizando el anión carboxilato; en tanto que un grupo donador de electrones (activante), como un grupo metoxi, disminuye la acidez al desestabilizar el anión carboxilato.



Ácido *p*-metoxibenzoico ($pK_a = 4.46$) | **Ácido benzoico ($pK_a = 4.19$)** | **Ácido *p*-nitrobenzoico ($pK_a = 3.41$)**

Ácido más débil → **Acidez** → Ácido más fuerte

En virtud de que es mucho más fácil medir la acidez de un ácido benzoico sustituido que determinar la reactividad relativa de un anillo aromático hacia una sustitución electrofílica, la correlación entre los dos efectos es útil para predecir la reactividad. Si queremos conocer el efecto de cierto sustituyente en la reactividad electrofílica, basta hallar la acidez del ácido benzoico correspondiente. El problema de práctica 20.1 ofrece un ejemplo.



Problema de práctica 20.1 La pK_a del ácido *p*-(trifluorometil)benzoico es 3.6 ¿Cabe esperar que el sustituyente trifluorometilo sea un grupo activante o desactivante en la reacción de Friedel-Crafts?

Estrategia Diga si el ácido *p*-(trifluoro-metil)benzoico es más fuerte o débil que el ácido benzoico. Un sustituyente que fortalece al ácido es un grupo desactivante porque atrae electrones; un sustituyente que lo debilita es un grupo activante debido a que dona electrones.

Solución Una pK_a de 3.6 significa que el ácido *p*-(trifluorometil)benzoico es más fuerte que el ácido benzoico, cuyo pK_a es 4.19. Así el sustituyente trifluorometilo favorece la disociación y ayuda a estabilizar la carga negativa. Por consiguiente, el trifluorometilo debe ser un grupo desactivante atractor de electrones.

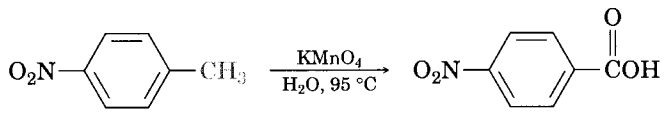
Problema 20.7 El pK_a del ácido *p*-ciclopropil-benzoico es 4.45. ¿El ciclopropilbenceno parece ser más o menos reactivo que el benceno hacia la bromación electrofílica? Explique la razón.

Problema 20.8 Clasifique los compuestos siguientes en orden por su acidez creciente. No consulte la tabla de datos de pK_a para responder.
(a) Ácido benzoico, ácido *p*-metilbenzoico, ácido *p*-clorobenzoico
(b) Ácido *p*-nitrobenzoico, ácido acético, ácido benzoico

20.6 Preparación de ácidos carboxílicos

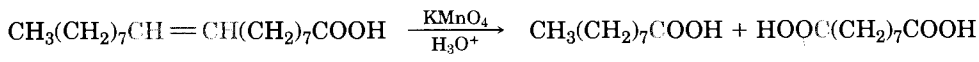
Revisemos brevemente algunos de los métodos de preparación de ácidos carboxílicos que hemos visto en los capítulos anteriores.

- La oxidación de un alquilbenceno sustituido con $KMnO_4$ o $Na_2Cr_2O_7$ da un ácido benzoico sustituido (Sec. 16.10). Se pueden oxidar tanto los grupos alquilo primarios como los secundarios, pero los terciarios no resultan afectados.



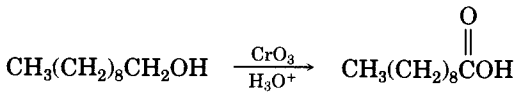
***p*-Nitrotolueno** **Ácido *p*-nitrobenzoico (88%)**

- La ruptura oxidativa de un alqueno con $KMnO_4$ da un ácido carboxílico si el alqueno tiene al menos un hidrógeno vinílico (Sec. 7.8).

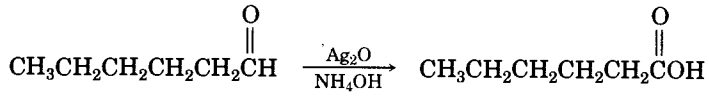


Ácido oleico **Ácido nonanoico** **Ácido nonanodioico**

- La oxidación de un alcohol primario o de un aldehído produce un ácido carboxílico (Secs. 17.8 y 19.3). Los alcoholes primarios con frecuencia se oxidan con CrO_3 en ácido diluido, y los aldehídos, con CrO_3 ácido u óxido de plata básico (reactivo de Tollens)



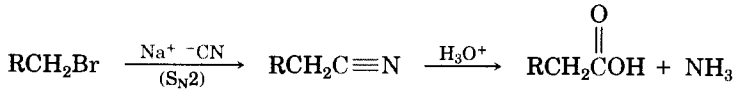
1-Decanol **Ácido decanoico (93%)**



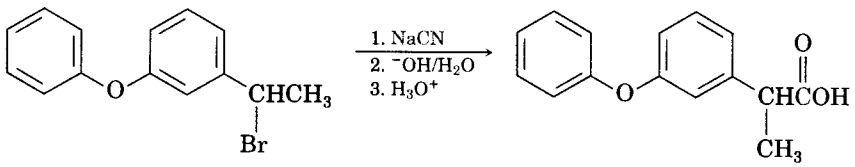
Hexanal **Ácido hexanoico (85%)**

Hidrólisis de nitrilos

Los nitrilos, R–C≡N se pueden hidrolizar con un ácido o una base en un medio acuoso en caliente para dar ácidos carboxílicos. Debido a que los nitrilos se preparan por medio de una reacción S_N2 entre un halogenuro de alquilo y un ion cianuro, la secuencia de dos etapas de desplazamiento del cianuro, seguida por la hidrólisis del nitrilo, es un método excelente para preparar ácidos carboxílicos a partir de halogenuros de alquilo (RBr ⟶ RC≡N ⟶ RCOOH). Observe que el ácido producido tiene un átomo de carbono más que el halogenuro de alquilo original.



El método funciona mejor con halogenuros de alquilo primarios porque puede ocurrir una reacción de eliminación E2 competitiva cuando se utiliza un halogenuro de alquilo secundario (Sec. 11.15). A pesar de ello, algunos halogenuros secundarios con impedimentos estéricos reaccionan bien. Tenemos un ejemplo en la síntesis comercial del fenopreno, un fármaco antiinflamatorio no esteroidal (o NSAID, por sus siglas en inglés) comercializado con el nombre registrado de Mylan. (Véase "Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroidales aromáticos" al final del capítulo 15.)

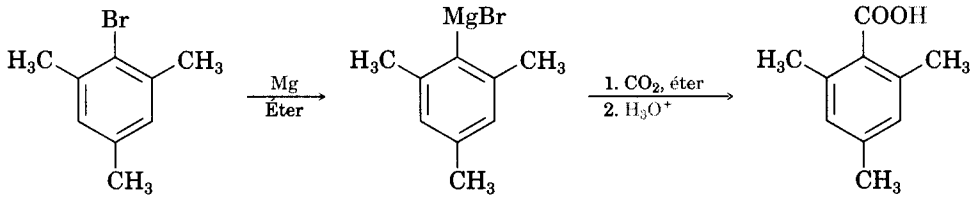


Fenopreno
(agente antiartrítico)

Carboxilación de los reactivos de Grignard

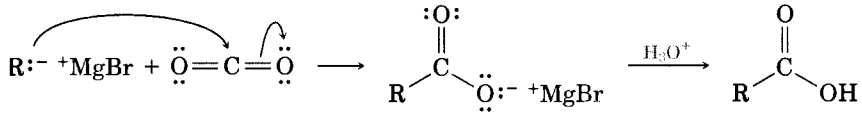
Un método alterno para preparar ácidos carboxílicos es la reacción de un reactivo de Grignard con CO_2, que genera un carboxilato metálico, seguida por una protonación que da el ácido carboxílico. Esta reacción de **carboxilación** se lleva a

cabo ya sea vertiendo el reactivo de Grignard sobre hielo seco (CO_2 sólido) o haciendo burbujear una corriente de CO_2 seco a través de una solución de dicho reactivo. Por lo general, la carboxilación de Grignard produce una buena cantidad de ácidos carboxílicos a partir de halogenuros de alquilo, pero este método se limita a los halogenuros de alquilo que pueden formar reactivos de Grignard en primera instancia (Sec. 17.6).



1-Bromo-2,4,6-trimetilbenceno **Ácido 2,4,6- Trimetilbenzoico (87%)**

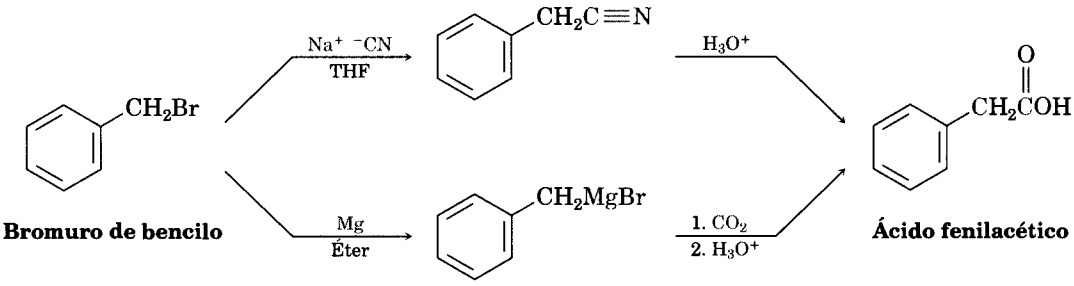
El mecanismo de la carboxilación de Grignard es similar a la de otras reacciones homónimas (Sec. 19.8). El halogenuro de magnesio se suma a un enlace C=O del dióxido de carbono en una reacción típica de adición nucleofílica. La protonación del carboxilato por la suma de HCl acuoso en una etapa separada produce el ácido carboxílico libre.



Problema de práctica 20.2 ¿Cómo prepararía el ácido fenilacético ($C_6H_5CH_2COOH$) a partir de bromuro de bencilo ($C_6H_5CH_2Br$)?

Estrategia Hemos visto dos métodos para la preparación de ácidos carboxílicos a partir de halogenuros de alquilo: 1) desplazamiento del ion cianuro, seguido por hidrólisis y 2) formación de un reactivo de Grignard, seguida por carboxilación. El primero comprende una reacción S_N2 y por consiguiente está limitado a utilizar halogenuros de alquilo primarios. El segundo abarca la formación de un reactivo de Grignard, por lo que su uso se restringe a los halogenuros orgánicos que no tienen hidrógenos ácidos o grupos funcionales reactivos. En el caso actual, cualquier método trabaja muy bien.

Solución



Bromuro de bencilo **Ácido fenilacético**

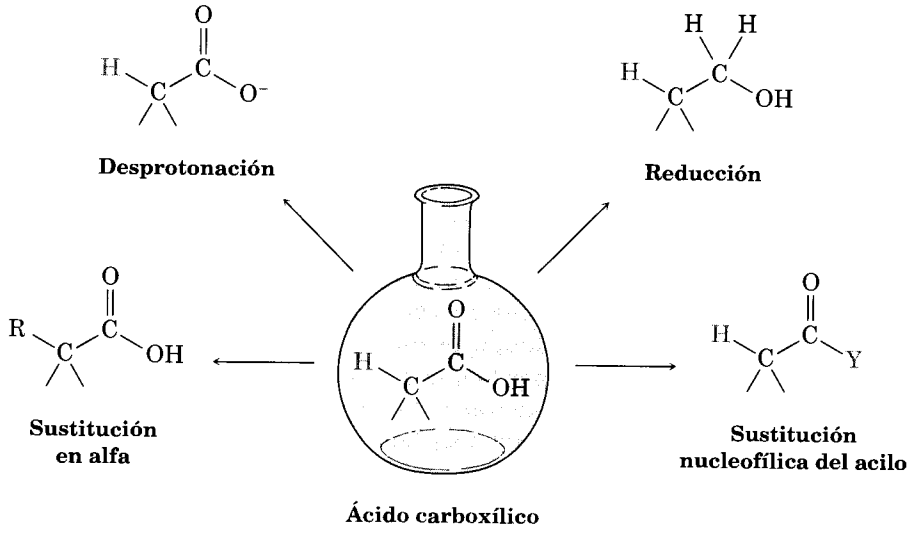
Problema 20.9 ¿Cómo prepararía cada uno de los ácidos carboxílicos siguientes?
(a) Ácido benzoico a partir de bromobenceno (b) $(CH_3)_3CCOOH$ a partir de $(CH_3)_3CCl$
(c) $CH_3CH_2CH_2COOH$ de $CH_3CH_2CH_2Br$

20.7 Reacción de los ácidos carboxílicos: panorama general

Comentamos con anterioridad en este capítulo que los ácidos carboxílicos son similares en algunos aspectos a los alcoholes y las cetonas. Como los alcoholes, los ácidos carboxílicos se pueden desprotonar y obtener aniones, los cuales son buenos nucleófilos en las reacciones S_N2. Al igual que las cetonas, experimentan el ataque de los nucleófilos sobre el grupo carbonilo. Por otro lado, los ácidos carboxílicos pueden presentar reacciones características que no ofrecen alcoholes ni cetonas. En la figura 20.4 se muestran algunas de las reacciones generales de dichos ácidos.

FIGURA 20.4 ▼

Algunas reacciones generales de los ácidos carboxílicos.

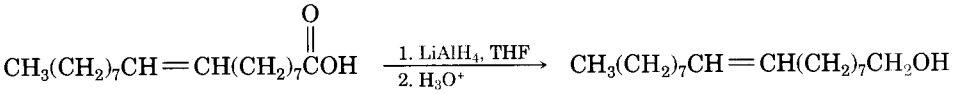


Las reacciones de los ácidos carboxílicos se pueden agrupar en las cuatro categorías que se indican en la figura 20.4. De las cuatro, ya hemos explicado el comportamiento ácido de estos ácidos en las secciones 20.3 a 20.5 y analizaremos la reducción en la sección siguiente. Las dos categorías restantes son ejemplos de los mecanismos fundamentales de reacción del grupo carbonilo: sustitución nu-

cleofílica del acilo y sustitución en α, que explicaremos con detalle en los capítulos 21 y 22.

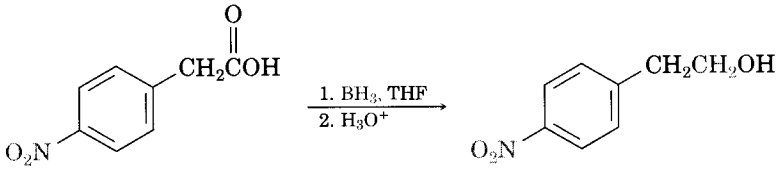
20.8 Reducción de ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos se reducen con $LiAlH_4$ (pero no con $NaBH_4$) y el producto es alcoholes primarios (Sec. 17.5). Sin embargo, la reacción es difícil y con frecuencia se requiere calentar el disolvente tetrahidrofurano para que la reacción sea completa.



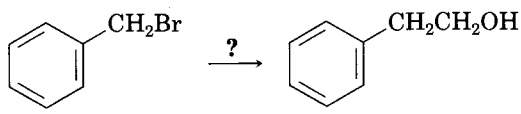
Ácido oleico ***cis*-9-octadeceno-1-ol (87%)**

Otra opción es el borano en tetrahidrofurano (BH_3/THF) como reactivo para reducir ácidos carboxílicos en alcoholes primarios. La reacción de un ácido con BH_3/THF es rápida a temperatura ambiente. Este procedimiento suele preferirse en lugar de reducir con $LiAlH_4$, debido a su facilidad relativa, seguridad y especificidad. El borano reacciona con los ácidos carboxílicos con mayor rapidez que con cualquier otro grupo funcional, lo que permite transformaciones selectivas como las que se muestran en seguida con el ácido *p*-nitrofenilacético. Si se hubiera reducido el ácido *p*-nitrofenilacético con $LiAlH_4$, se habrían reducido tanto el grupo nitro como el grupo carboxilo.

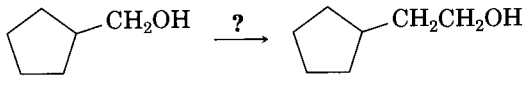


Ácido *p*-nitrofenilacético **2-(*p*-nitrofenil)etanol (94%)**

Problema 20.10 ¿Cómo elaboraría 2-feniletanol a partir de bromuro de bencilo? Se requiere más de una etapa.



Problema 20.11 ¿Cómo podría efectuar la transformación siguiente? Se necesita más de una etapa.

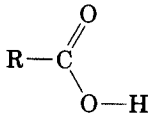


20.9 Espectroscopia de los ácidos carboxílicos

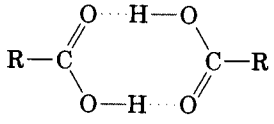
Espectroscopia en el infrarrojo

Los ácidos carboxílicos muestran dos absorciones características al IR que hacen que el grupo –COOH sea fácil de identificar. El enlace O–H del grupo carboxilo da lugar a una absorción muy ancha arriba del intervalo de 2500-3300 cm^{-1}, y el enlace C=O muestra una absorción entre 1710 cm^{-1} y 1760 cm^{-1}. La posición exacta de la absorción del C=O depende tanto de la estructura de la molécula como de si el ácido se encuentra libre (monómero) o enlazado al hidrógeno (dímero). Los grupos carboxilo libres absorben a 1760 cm^{-1}, pero los grupos carboxilo diméricos que se hallan con más frecuencia absorben en una amplia banda centrada alrededor de 1710 cm^{-1}.

Carboxilo libre (poco común), 1760 cm^{-1}



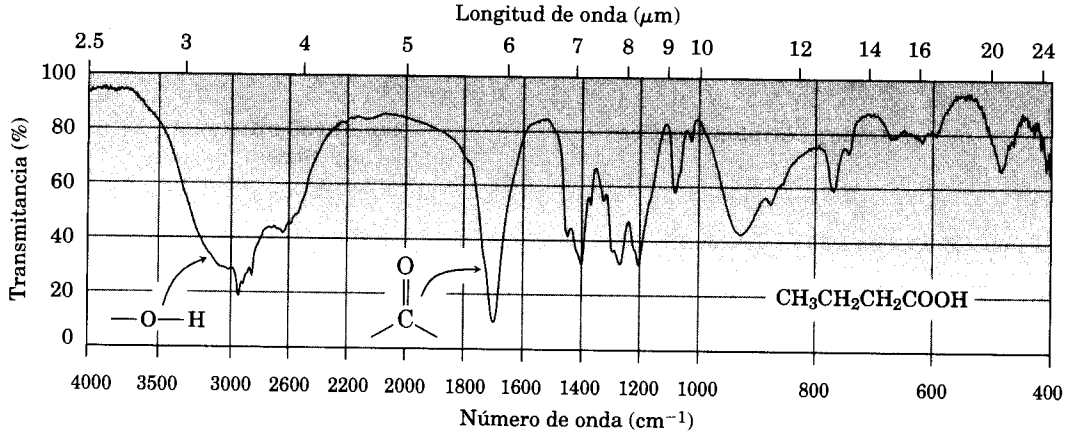
Carboxilo asociado (caso usual) 1710 cm^{-1}



Tanto la absorción ancha del O–H y la absorción a 1710 cm^{-1} del C=O (dimérico) se identifican en el espectro en el IR del ácido butanoico que se muestra en la figura 20.5.

FIGURA 20.5 ▼

Espectro infrarrojo del ácido butanoico, $CH_3CH_2CH_2COOH$.



Problema 20.12 El ácido ciclopentanocarboxílico y la 4-hidroxiciclohexanona tienen la misma fórmula ($C_6H_{10}O_2$) y ambos contienen un grupo –OH y uno C=O. ¿Cómo puede distinguirlos por espectroscopia en el IR?

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los grupos ácido carboxílico se pueden detectar por espectroscopia ^1H y ^{13}C RMN. Los átomos de carbono carboxílicos absorben en el intervalo de 165-185 δ en el espectro ^{13}C RMN, con los ácidos aromáticos y los α,β-insaturados cerca del extremo superior (~165 δ) y los ácidos alifáticos saturados cerca del extremo inferior (~185 δ). El protón ácido del –COOH normalmente absorbe como un singulete cerca de 12 δ en el espectro de ^1H RMN. Al igual que con los alcoholes (Sec. 17.12), el protón del –COOH se puede reemplazar con deuterio cuando se añade D_2O al tubo de muestra. Esto permite desaparecer la absorción del espectro de RMN.

La figura 20.6 presenta las posiciones de las absorciones ^{13}C RMN para varios ácidos carboxílicos, y la figura 20.7, el espectro ^1H RMN del ácido fenilacético. Observe que la absorción del protón carboxílico ocurre a 12.0 δ.

FIGURA 20.6 ▼

Absorciones de RMN de carbono–13 para algunos ácidos carboxílicos.

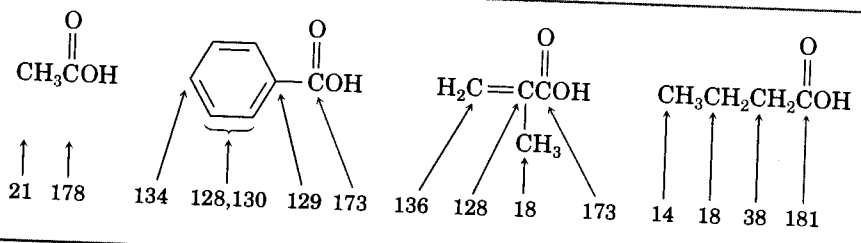
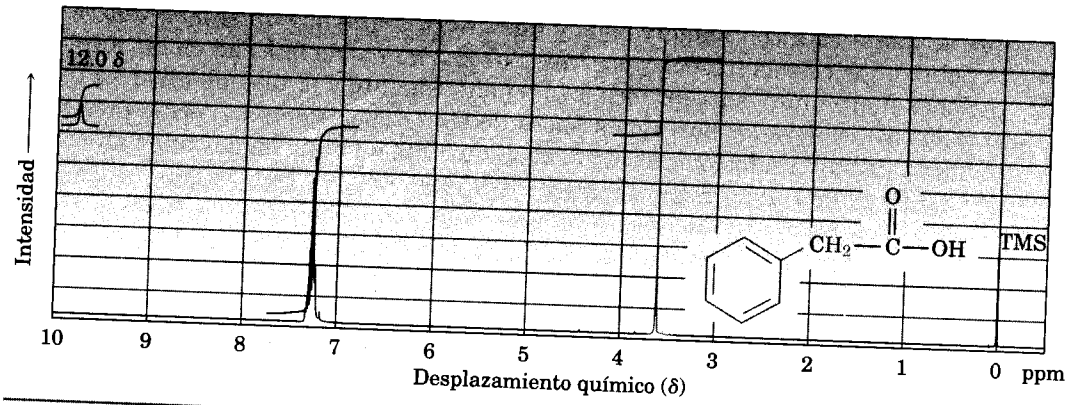


FIGURA 20.7 ▼

Espectro de RMN protónica del ácido fenilacético, $C_6H_5CH_2COOH$.

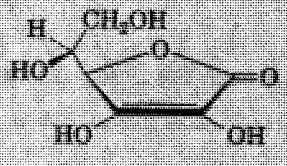


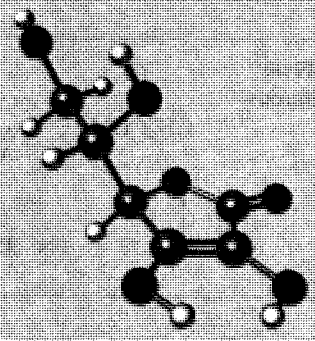
Problema 20.13 ¿Cómo puede distinguir entre el ácido ciclopentanocarboxílico y 4-hidroxiciclohexanona por espectroscopia de ^1H y ^{13}C RMN? (Véase el problema 20.12.)

QUÍMICA EN ACCIÓN

Vitamina C

Seguramente, la vitamina C, o ácido ascórbico, es la mejor conocida de todas las vitaminas. Fue la primera que se descubrió (1928), la primera que se caracterizó estructuralmente (1933) y la primera que se sintetizó en laboratorio (1933). Ahora se sintetizan más de 80 millones de libras en todo el mundo cada año, más del total de las otras vitaminas. Además de su uso como complemento vitamínico, se emplea como conservador de alimentos, "mejorador de la harina" en las panaderías y como aditivo para alimentos de animales.

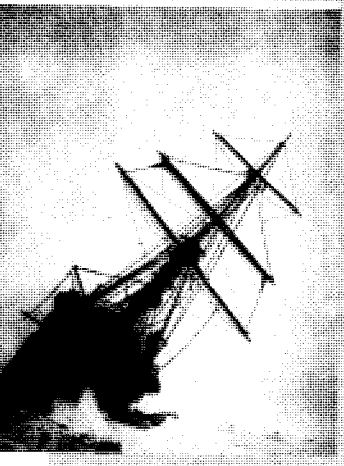




Vitamina C
(ácido ascórbico)

Quizá se conozca mejor esta vitamina por sus propiedades antiescorbúticas, lo cual significa que previene la aparición de escorbuto, una enfermedad que se manifiesta con hemorragias y que afecta a quienes consumen una dieta pobre en verduras frescas y cítricos. Los marineros de la Edad de las Exploraciones fueron muy susceptibles a este padecimiento y la tasa de muertes era elevada. El explorador portugués Vasco de Gama, por ejemplo, perdió más de la mitad de su tripulación por esta causa durante su viaje de dos años alrededor del Cabo de Buena Esperanza en 1497-1499.

En tiempos más recientes, se ha preconizado que grandes dosis de vitamina C previenen el catarro común, curan la infertilidad, retardan el umbral de los síntomas del SIDA e inhiben el desarrollo del cáncer gástrico y cervical. Aún falta comprobar la mayor parte de esto, pero un estudio reciente en Europa encontró pruebas estadísticas del efecto inhibidor del ácido ascórbico en los diversos tipos de cáncer gástrico. Aunque todavía no es posible garantizar que las grandes dosis diarias de vitamina C no tienen efectos colaterales, éstos parecen ser mínimos y muchas personas han adoptado un método de "mejor prevenir que lamentar".



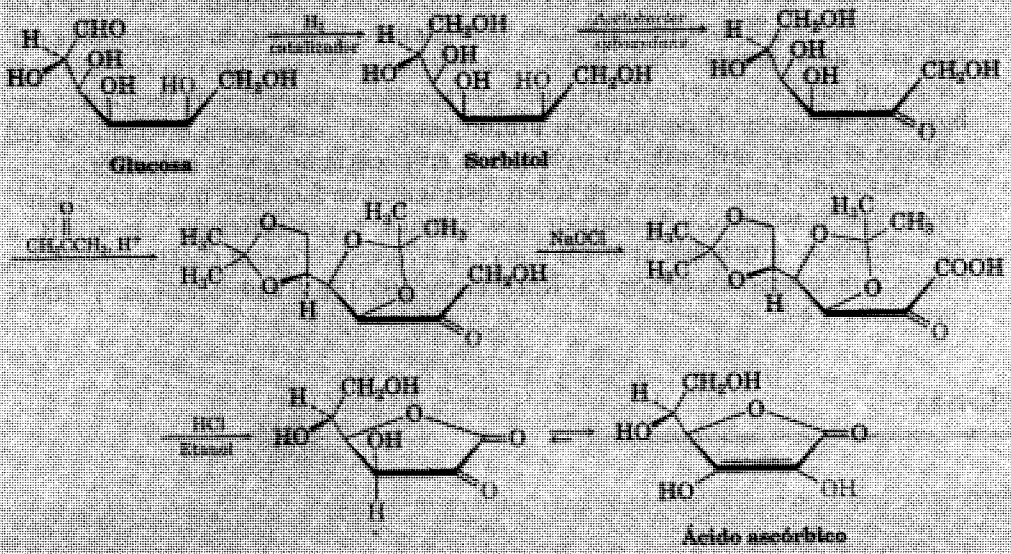
Además de los peligros del clima, quienes participaron en las primeras expediciones polares sufrieron con frecuencia de escorbuto, debido a la deficiencia de vitamina C en su dieta.

(continúa) ▶

La preparación industrial de vitamina C comprende una mezcla inusual de química biológica y orgánica de laboratorio. La Compañía Hoffmann-La Roche sintetiza el ácido ascórbico a partir de la glucosa siguiendo una ruta de cinco etapas que se muestra en la figura 20.8. La glucosa, un pentahidroxialdehído, primero se reduce a sorbitol, el cual es oxidado a continuación por el microorganismo *Acetobacter suboxydans*. No existe reactivo químico alguno que posea la selectividad suficiente para oxidar sólo uno de los seis grupos alcohol del sorbitol, de modo que se emplea una reacción enzimática. El tratamiento con acetona y un catalizador ácido protege cuatro de los grupos oxhidrilo formando enlaces acetal, y el grupo hidroxilo desprotegido se oxida químicamente hasta llegar al ácido carboxílico con solución acuosa de NaOCl (blanqueador doméstico). La hidrólisis con ácido elimina los dos grupos acetal y causa la formación de un éster interno, reacción en que se forma el ácido ascórbico. Cada uno de los cinco pasos tiene un rendimiento superior al 90 por ciento.

FIGURA 20.8 ▼

Síntesis industrial del ácido ascórbico a partir de la glucosa.



Resumen y palabras clave

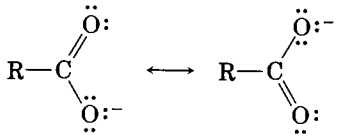
PALABRAS CLAVE

ácido carboxílico, 814
carboxilación, 826

Los **ácidos carboxílicos** están entre los bloques de construcción más útiles para la síntesis de otras moléculas, tanto en la naturaleza como en la industria química. Su nomenclatura es sistemática: se reemplaza la *–o* terminal del nombre del alcano correspondiente con las sílabas *–oico* y se antepone la palabra *ácido*. Al igual que los aldehídos y las cetonas, el átomo de carbono del grupo carbonilo tiene hibridación sp^2; como los alcoholes, los ácidos carboxílicos es-

tán asociados mediante enlaces de hidrógeno, por lo que poseen puntos de ebullición elevados.

La característica distintiva de los ácidos carboxílicos es su acidez. Aunque son más débiles que los ácidos minerales, como el HCl, se disocian con mucha mayor facilidad que los alcoholes porque los iones carboxilato resultantes son estabilizados por resonancia entre dos formas equivalentes:



La mayor parte de los ácidos alcanoicos tiene valores de pK_a cercanos a 5, pero el pK_a exacto de un ácido dado depende de su estructura. Los ácidos carboxílicos sustituidos con grupos atractores de electrones son más ácidos (tienen un pK_a menor) debido a que sus iones carboxilato están estabilizados. Los ácidos carboxílicos sustituidos por grupos donadores de electrones son menos ácidos (su pK_a es más alto) dado que sus iones carboxilato han sido desestabilizados.

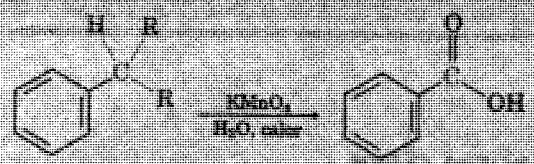
Los métodos de síntesis de los ácidos carboxílicos incluyen: 1) oxidación de alquilbencenos, 2) ruptura oxidativa de alquenos, 3) oxidación de alcoholes primarios o de aldehídos, 4) hidrólisis de nitrilos y 5) reacción con reactivos de Grignard con CO_2 (**carboxilación**). Las reacciones generales de los ácidos carboxílicos incluyen: 1) pérdida del protón ácido, 2) sustitución nucleofílica del acilo en el grupo carbonilo, 3) sustitución en el carbono α y 4) reducción.

Los ácidos carboxílicos se pueden distinguir con facilidad mediante el análisis espectroscópico. Presentan absorciones características en el IR a 2500–3300cm^{-1} (debidas al O–H) y a 1710-1760cm^{-1} (por el C=O). Los ácidos también muestran absorción ^{13}C RMN entre 165-185 δ y absorciones ^{1}H RMN cercanas a 12 δ.

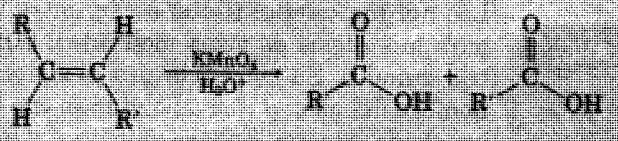
Resumen de reacciones

1. Preparación de ácidos carboxílicos (Sec. 20.6)

(a) Oxidación de alquilbencenos (Sec. 16.10)

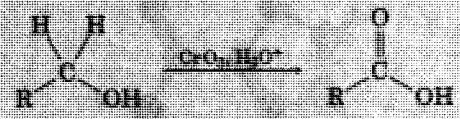


(b) Ruptura oxidativa de alquenos (Sec. 7.8)

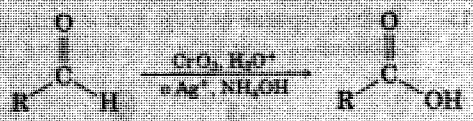


(continúa) ▶

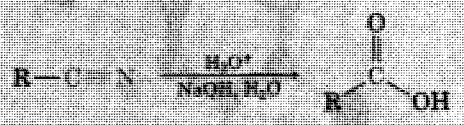
(c) Oxidación de alcoholes primarios (Sec. 17.8)



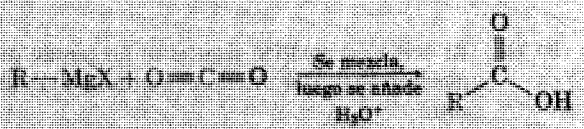
(d) Oxidación de aldehídos (Sec. 19.3)



(e) Hidrólisis de nitrilos (Sec. 20.6)

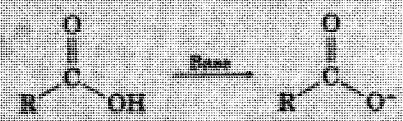


(f) Carboxilación de reactivos de Grignard (Sec. 20.6)

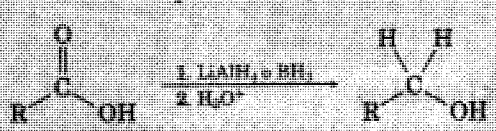


2. Reacciones de ácidos carboxílicos

(a) Desprotonación (Sec. 20.3)



(b) Reducción hasta alcoholes primarios (Sec. 20.8)

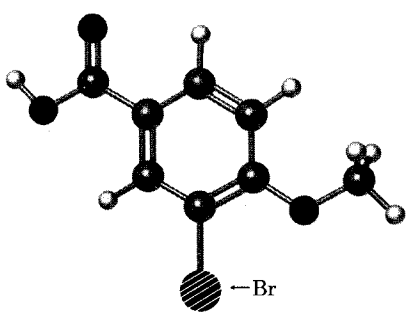


Visualización de la química

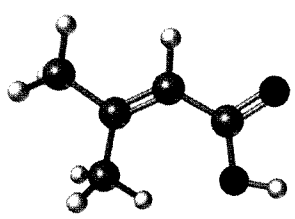
(*Los problemas 20.1 a 20.13 están incluidos en el desarrollo del capítulo.*)

20.14 Dé los nombres IUPAC para los ácidos carboxílicos siguientes (negro = O):

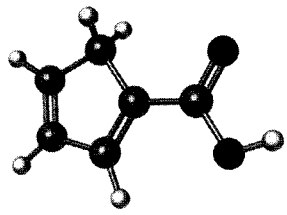
(a)



(b)

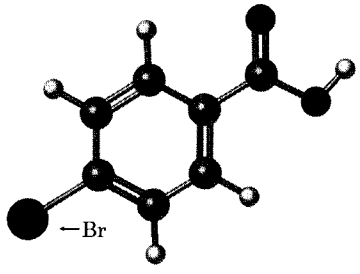


(c)

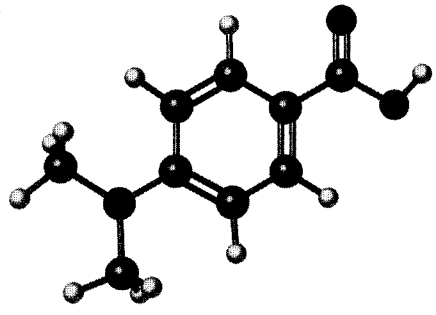


20.15 ¿Podría esperar que los ácidos carboxílicos siguientes sean más o menos ácidos que el ácido benzoico? Explique su respuesta (negro = O).

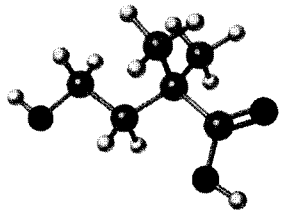
(a)



(b)



20.16 El ácido carboxílico siguiente no puede prepararse a partir de un halogenuro de alquilo por hidrólisis del nitrilo ni siguiendo la ruta de carboxilación de Grignard. Explique la razón.



Problemas adicionales

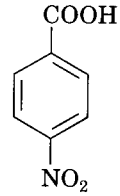
20.17 Dé los nombres IUPAC para los compuestos siguientes:

(a) $CH_3\underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2\underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{C}}HCH_3$

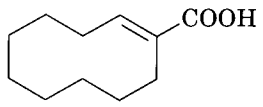
(b) $(CH_3)_3CCOOH$

(c) $CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_2COOH}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_2CH_2CH_3}{\overset{|}{C}}}}H$

(d)



(e)



(f) $BrCH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2COOH$

20.18 Dibuje las estructuras que corresponden a los nombres IUPAC siguientes:
(a) Ácido *cis*-1,2-ciclohexanodicarboxílico (b) Ácido heptanodioico
(c) Ácido 2-hexen-4-inoico (d) Ácido 4-etil-2-propiloctanoico
(e) Ácido 3-cloroftálico (f) Ácido trifenilacético

20.19 Dibuje y nombre los ocho ácidos carboxílicos isómeros con la fórmula $C_6H_{12}O_2$.

20.20 Ordene los compuestos en cada conjunto con respecto a su acidez creciente:
(a) Ácido acético, ácido oxálico, ácido fórmico
(b) Ácido *p*-bromobenzoico, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido 2,4-dinitrobenzoico
(c) Ácido fluroacético, ácido 3-fluoropropanoico, ácido yodoacético

20.21 Ordene los compuestos en cada conjunto según su basicidad creciente:
(a) Acetato de magnesio, hidróxido de magnesio, bromuro de metilmagnesio
(b) Benzoato de sodio, *p*-nitrobenzoato de sodio, acetiluro de sodio
(c) Hidróxido de litio, etóxido de litio, formiato de litio

20.22 ¿Cómo puede convertir el ácido butanoico en los compuestos siguientes? Escriba cada etapa y muestre los reactivos necesarios.
(a) 1-butanol (b) 1-bromobutano (c) Ácido pentanoico
(d) 1-buteno (e) Octano

20.23 ¿Cómo convertiría el ácido butanoico en los compuestos siguientes? Escriba cada etapa y muestre los reactivos necesarios.
(a) 1-Butanol (b) 1-Bromobutano (c) 1-Buteno
(d) 1-Bromopropano (e) 4-Octeno

20.24 ¿Cómo puede preparar los compuestos siguientes a partir de benceno? En cada caso se requiere más de una etapa.
(a) Ácido *m*-clorobenzoico (b) Ácido *p*-bromobenzoico
(c) Ácido fenilacético, $C_6H_5CH_2COOH$

20.25 Calcule los valores de pK_a para los ácidos siguientes:
(a) Ácido láctico, $K_a = 8.4 \times 10^{-4}$ (b) Ácido acrílico, $K_a = 5.6 \times 10^{-6}$

20.26 Calcule los valores de K_a para estos ácidos:
(a) Ácido cítrico, p$K_a = 3.14$ (b) Ácido tartárico, p$K_a = 2.98$

20.27 Utilice la ecuación $\Delta G° = -2.303\ RT \log K_a$ a fin de calcular los valores de $\Delta G°$ para la disociación del etanol (p$K_a = 16.0$) y del ácido acético (p$K_a = 4.75$) a 300 K (27 °C). La constante R de los gases tiene el valor de 8.315 J/K·mol).

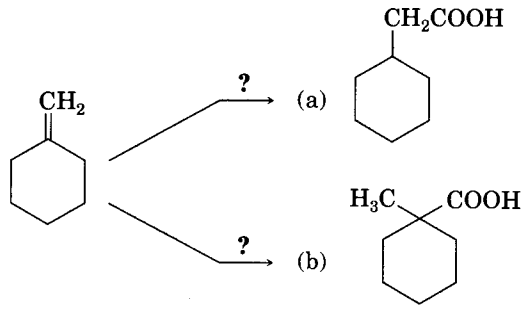
20.28 Aquí se muestran algunos de los datos de pK_a para ácidos dibásicos sencillos. ¿Cómo puede explicar la diferencia entre la primera y la segunda constante de ionización que disminuye cuando aumenta la distancia entre los grupos carboxilo?

Nombre	Estructura	pK_1	pK_2
Oxálico	HOOCCOOH	1.2	4.2
Succínico	$HOOCCH_2CH_2COOH$	4.2	5.6
Adípico	$HOOC(CH_2)_4COOH$	4.4	5.4

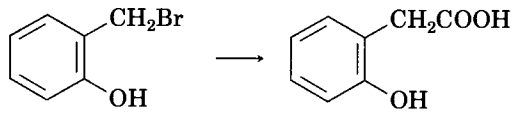
20.29 Pronostique el producto de la reacción del ácido *p*-metilbenzoico con cada uno de los siguientes reactivos:
(a) BH_3, después H_3O^+ (b) *N*-bromosuccinimida en CCl_4
(c) CH_3MgBr en éter, después H_3O^+ (d) $KMnO_4$, H_3O^+
(e) $LiAlH_4$, después H_3O^+

20.30 Con $^{13}CO_2$ como única fuente de carbono marcado, más cualesquiera otros compuestos necesarios, ¿cómo sintetizaría los compuestos siguientes?
(a) $CH_3CH_2{}^{13}COOH$ (b) $CH_3{}^{13}CH_2COOH$

20.31 ¿Cómo llevaría a cabo las transformaciones siguientes?



20.32 ¿Cuál método —carboxilación de Grignard o hidrólisis de nitrilo— usaría para las reacciones siguientes? Explique la razón.

(a) 

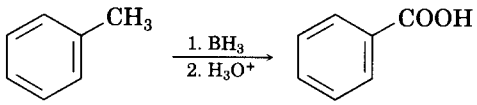
(b) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3 \longrightarrow CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCOOH$

(c) $CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2I \longrightarrow CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2COOH$

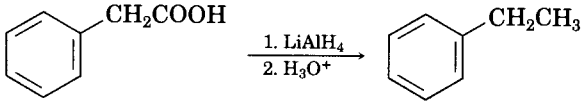
(d) $HOCH_2CH_2CH_2Br \longrightarrow HOCH_2CH_2CH_2COOH$

20.33 Un químico necesita ácido 2,2-dimetilpentanoico y está decidido a sintetizarlo usando alguna reacción a partir de 2-cloro-2-metilpentano con NaCN, seguida por la hidrólisis del producto. Después de llevar a cabo la secuencia de reacciones, no encontró nada del producto. ¿En qué supone que se equivocó?

20.34 En todos los esquemas de reacciones que siguen hay una falla por lo menos. ¿Dónde está el error en cada uno?

(a) 

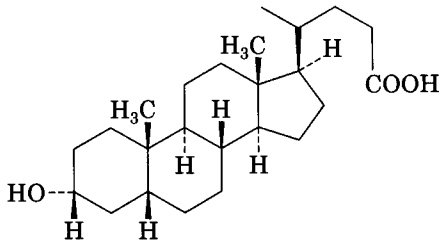
(b) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 \xrightarrow[3.\ H_3O^+]{1.\ Mg \\ 2.\ NaCN} CH_3CH_2\underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

(c) 

(d) $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{C}}}}CH_2CH_2Cl \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaCN} CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{C}}}}CH_2CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OH$

20.35 El ácido *p*-aminobenzoico (PABA) es muy usado como protector solar. Proponga cómo sintetizarlo a partir del tolueno.

20.36 El ácido litocólico es un esteroide que se encuentra en la bilis humana:

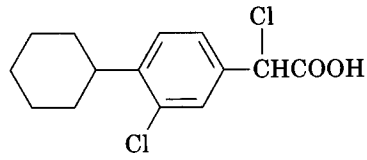


Ácido litocólico

Pronostique el producto de reacción del ácido litocólico con cada uno de los reactivos siguientes. No se preocupe por el tamaño de la molécula; sólo concéntrese en los grupos funcionales.

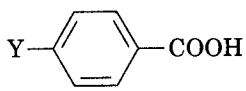
(a) CrO_3, H_3O^+
(b) Reactivo de Tollens
(c) BH_3, después H_3O^+
(d) $(CH_3)_3SiCl$, $(CH_3CH_2)_3N$
(e) CH_3MgBr, luego H_3O^+
(f) $LiAlH_4$, a continuación H_3O^+

20.37 Proponga una síntesis para el antiinflamatorio Fenclorac a partir del fenilciclohexano.



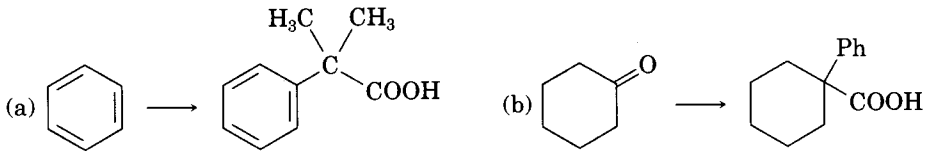
Fenclorac

20.38 Abajo se dan los valores de pK_a de cinco ácidos benzoicos *p*-sustituidos (YC_6H_4COOH). Ordene los bencenos sustituidos correspondientes (Y_6CH_5) por su reactividad creciente hacia la sustitución aromática electrofílica. Si el ácido benzoico tiene una $pK_a = 4.19$ ¿cuáles de los sustituyentes son activantes y cuáles son desactivantes?

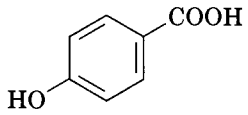


Sustituyente Y	pK_a de
$-Si(CH_3)_3$	4.27
$-CH{=}CHC{\equiv}N$	4.03
$-HgCH_3$	4.10
$-OSO_2CH_3$	3.84
$-PCl_2$	3.59

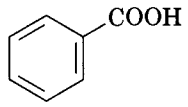
20.39 ¿Cómo puede llevar a cabo las transformaciones siguientes? En cada caso se requiere más de un paso.



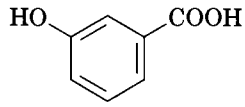
20.40 Los valores de pK_a que siguen ya están determinados. Explique por qué un grupo hidroxilo en la posición para disminuye la acidez, en tanto que un grupo hidroxilo en la posición meta la incrementa.



pK_a = 4.48



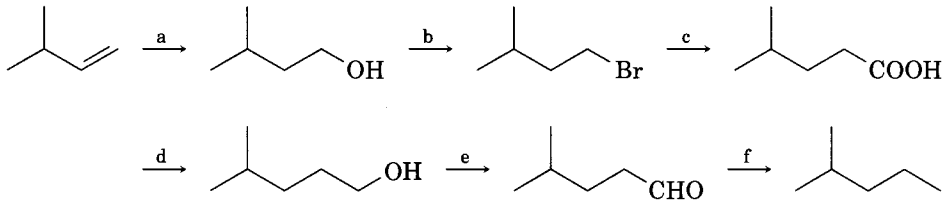
pK_a = 4.19



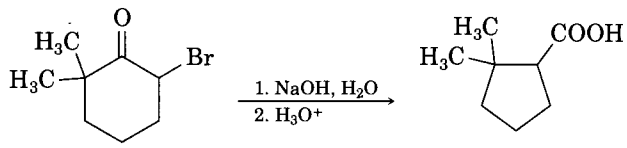
pK_a = 4.07

20.41 El ácido 3-metil-2-hexenoico (mezcla de isómeros *E* y *Z*) se ha identificado como la sustancia que causa el olor del sudor humano. Sintetice el compuesto a partir de materias primas que tengan cinco carbonos o menos.

20.42 Identifique los reactivos que se han omitido en a-f en el esquema siguiente.



20.43 La 2-bromo-6,6-dimetilciclohexanona da ácido 2,2-dimetilciclopentanocarboxílico cuando se trata con NaOH acuoso seguida por acidificación, proceso que se llama *reacción de Favorskii*. Proponga un mecanismo.



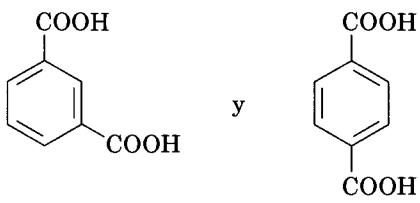
20.44 Proponga una estructura para un compuesto orgánico, $C_6H_{12}O_2$, que se disuelve en NaOH diluido y muestra el siguiente espectro ^1H RMN: 1.08 δ (9 H, singulete), 2.2 δ (2 H, singulete), y 11.2 δ (1 H, singulete).

20.45 ¿Qué método espectroscópico usaría para distinguir entre los tres ácidos isómeros siguientes? Diga qué rasgos característicos espera en cada caso.

$CH_3(CH_2)_3COOH$	$(CH_3)_2CHCH_2COOH$	$(CH_3)_3CCOOH$
Ácido pentanoico	**Ácido 3-metilbutanoico**	**Ácido 2,2-dimetilpropanoico**

20.46 ¿Cómo puede usar RMN (ya sea ^{13}C o ^1H) para distinguir entre estos pares de isómeros?

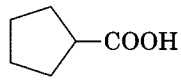
(a)



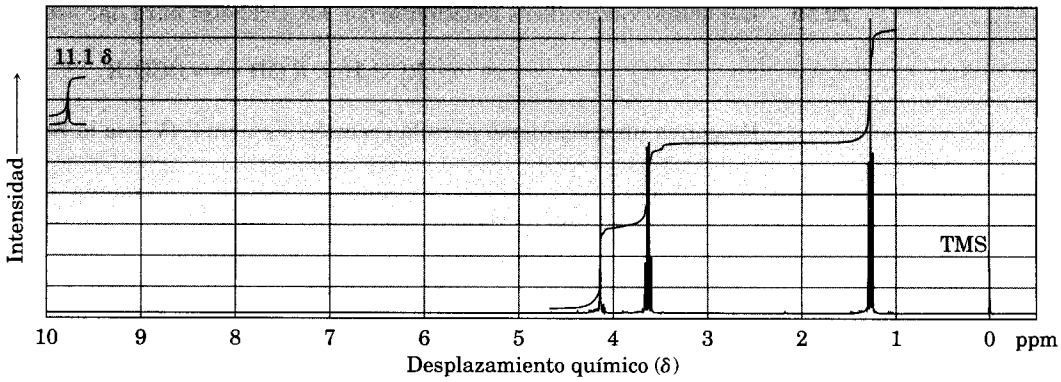
(b) $HOOCCH_2CH_2COOH$ y $CH_3CH(COOH)_2$

(c) $CH_3CH_2CH_2COOH$ y $HOCH_2CH_2CH_2CHO$

(d) $(CH_3)_2C{=}CHCH_2COOH$ y

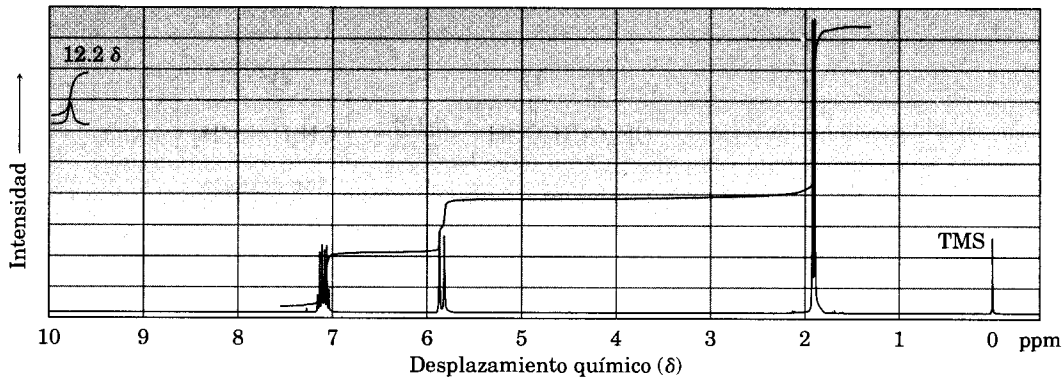


20.47 El compuesto A, $C_4H_8O_3$, tiene absorciones en el infrarrojo a 1710 y 2500-3100 cm^{-1} y el espectro ^1H RMN que se muestra. Proponga una estructura para A.

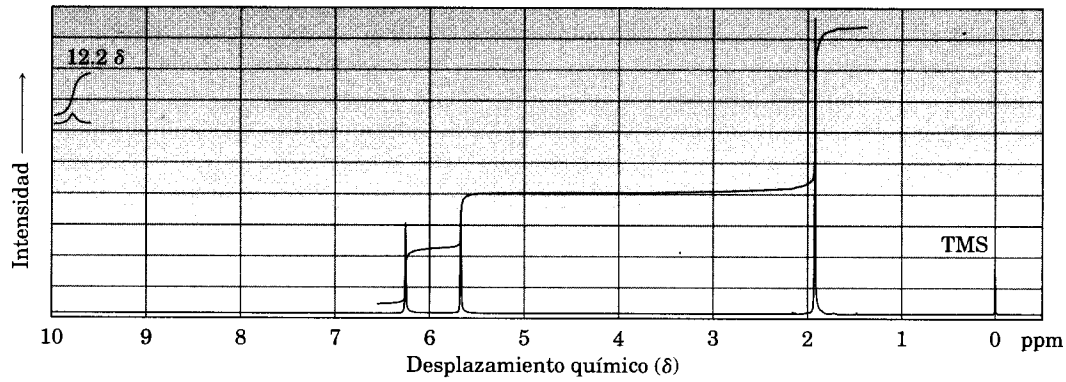


20.48 Los dos espectros ^1H RMN que se ilustran corresponden al ácido crotónico (*trans*-$CH_3CH{=}CHCOOH$) y ácido metacrílico [$H_2C{=}C(CH_3)COOH$]. ¿Cuál espectro corresponde a cada ácido? Explique su respuesta.

(a)



(b)



20.49 Proponga estructuras para los ácidos carboxílicos que muestran los picos siguientes en sus espectros ^{13}C RMN. Suponga que por medio del experimento DEPT-RMN se asignaron las clases de carbonos (1°, 2°, 3° o 4°).

(a) $C_7H_{12}O_2$: 25.5 δ (2°), 25.9 δ (2°), 29.0 δ (2°), 43.1 δ (3°), 183.0 δ (4°)

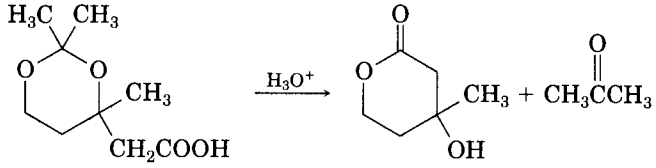
(b) $C_8H_8O_2$: 21.4 δ (1°), 128.3 δ (4°), 129.0 δ (3°), 129.7 δ (3°), 143.1 δ (4°), 168.2 δ (4°)

Perspectiva

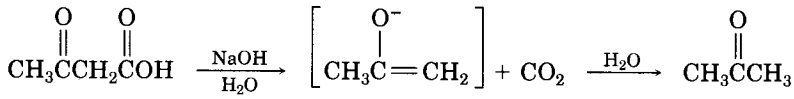
20.50 Los ácidos carboxílicos reaccionan con los alcoholes para dar ésteres:

$$RCO_2H + R'OH \longrightarrow RCO_2R'$$

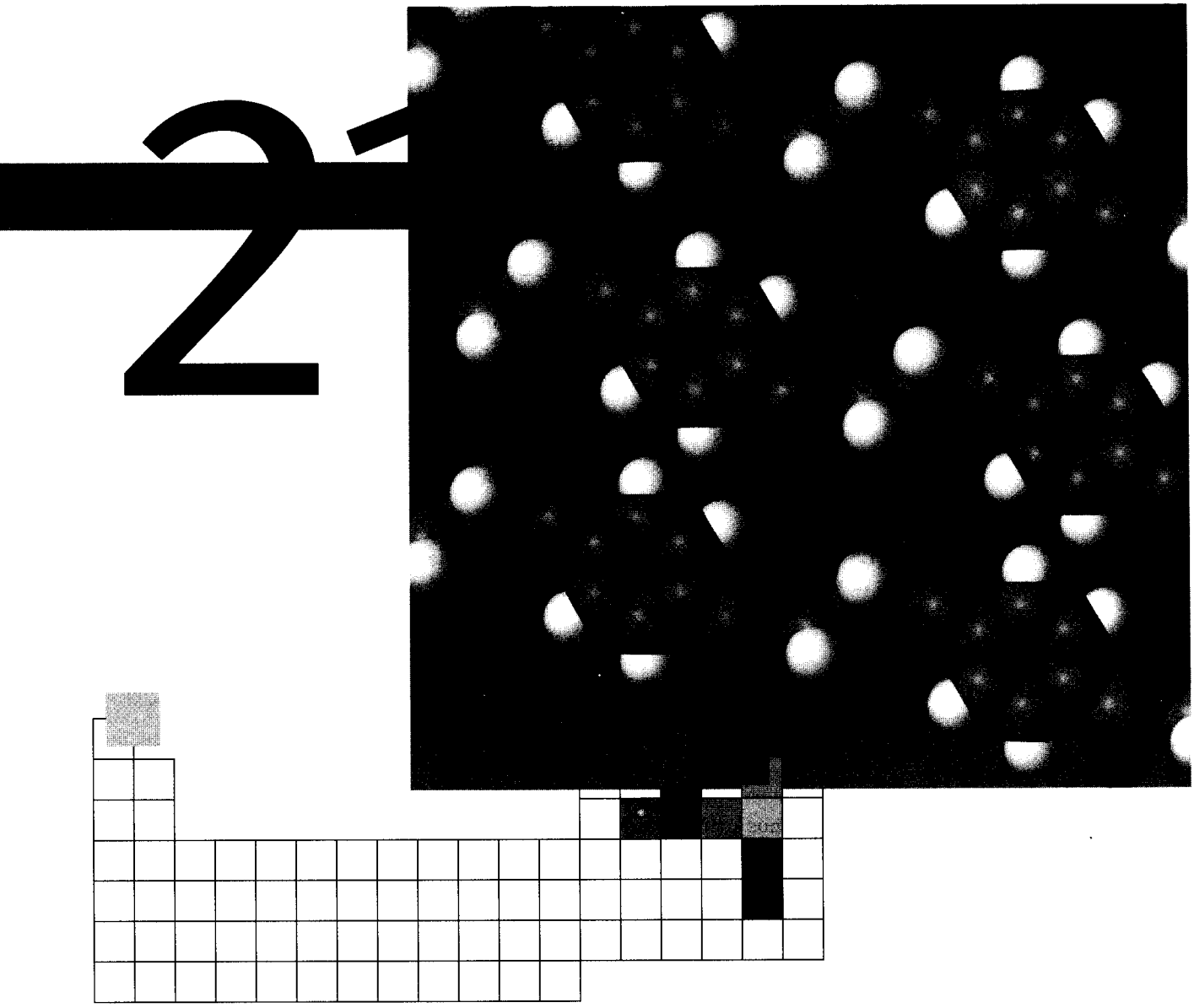
Proponga un mecanismo para la reacción siguiente. (Véase la Sec. 21.3.)



20.51 Los ácidos carboxílicos que tienen un segundo grupo carbonilo separado por dos átomos pierde CO_2 (*se descarboxila*) por medio de un ion intermediario enolato cuando se trata con una base. Escriba el mecanismo de esta reacción de descarboxilación utilizando flechas curvas para mostrar el flujo de electrones en cada etapa. (Véase la Sec. 22.8.)



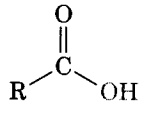
Ion enolato



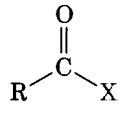
Derivados de ácidos carboxílicos y reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo

Los **derivados de ácidos carboxílicos** se relacionan muy de cerca con los ácidos carboxílicos, explicados en el capítulo anterior. Son compuestos en que el grupo acilo se ha enlazado con un átomo o un sustituyente electronegativo —que puede actuar como un grupo saliente en una reacción de sustitución—. Se cono-

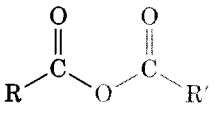
cen muchas clases de derivados de ácido, pero sólo nos referiremos a cuatro de los más comunes: *halogenuros de ácido, anhídridos de ácido, ésteres* y *amidas*. También explicaremos los *nitrilos*, un tipo de compuesto estrechamente relacionado con los ácidos carboxílicos.



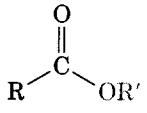
Ácido carboxílico



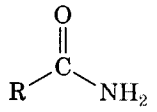
Halogenuro de ácido (X = F, Cl, Br, I)



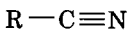
Anhídrido de ácido



Éster

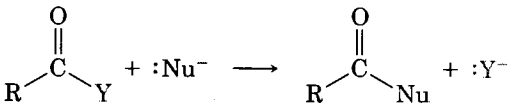


Amida



Nitrilo

La química de todos los derivados es similar y está dominada por una reacción: la reacción de sustitución nucleofílica en el acilo que vimos en "Introducción a los compuestos carbonilo":

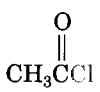


Aprendamos primero un poco más acerca de los derivados de ácido antes de explorar la química de las reacciones de sustitución en el acilo.

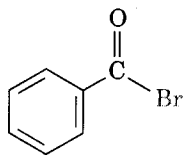
21.1 Nomenclatura de los derivados de los ácidos carboxílicos y nitrilos

Halogenuros de ácido: RCOX

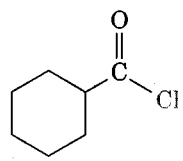
Los halogenuros de ácido se nombran indicando el halogenuro y después se identifica el grupo acilo al que se ha unido. El nombre del grupo acilo se deriva del nombre del ácido carboxílico y reemplaza la terminación *-oico* con *-oílo*, o la terminación *ácido -carboxílico* con *-carbonilo*. Por ejemplo:



Cloruro de acetilo (del ácido acético)



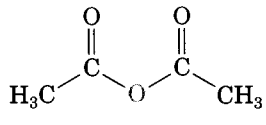
Bromuro de benzoílo (del ácido benzoico)



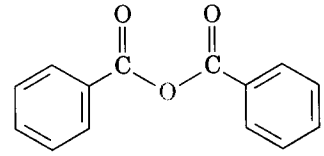
Cloruro de ciclohexanocarbonilo (del ácido ciclohexanocarboxílico)

Anhídridos de ácido: RCO_2COR'

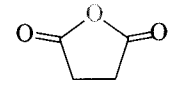
Los anhídridos simétricos de los ácidos monocarboxílicos no sustituidos y los anhídridos cíclicos de ácidos dicarboxílicos se denominan cambiando la palabra *ácido* por el término *anhídrido:*



Anhídrido acético

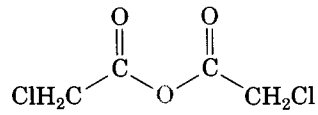


Anhídrido benzoico



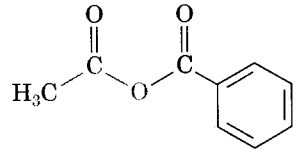
Anhídrido succínico

Para denominar los anhídridos que derivan de ácidos monocarboxílicos sustituidos se añade el prefijo *bis-* (que significa *dos*) al nombre del ácido:



Anhídrido bis(cloroacético)

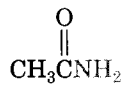
Los anhídridos asimétricos —los que se preparan a partir de dos ácidos carboxílicos diferentes— se nombran citando los dos ácidos en forma alfabética:



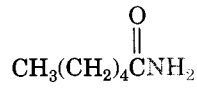
Anhídrido acético benzoico

Amidas: $RCONH_2$

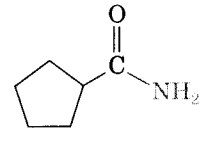
Las amidas con un grupo $-NH_2$ no sustituido se nombran sustituyendo las terminaciones *-oico* o *-ico* con *-amida* y suprimiendo la denominación de *ácido*; otra opción es reemplazar *-carboxílico* con *-carboxamida* y suprimir la palabra *ácido*. Por ejemplo:



Acetamida (del ácido acético)

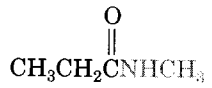


Hexanamida (del ácido hexanoico)

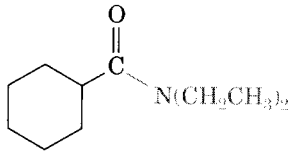


Ciclopentanocarboxamida (del ácido ciclopentanocarboxílico)

Si después se sustituye el átomo de nitrógeno, el compuesto se nombra identificando primero los grupos sustituyentes y luego la amida progenitora. La letra *N* precede al nombre de los sustituyentes para resaltar que están unidos directamente al nitrógeno.



N-metil**propanamida**



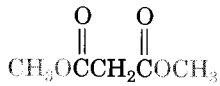
N,N-Dietil**ciclohexanocarboxamida**

Ésteres: RCO_2R'

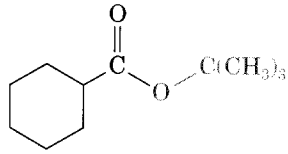
Para denominar los ésteres, se identifica el ácido carboxílico, se suprime la palabra ácido, se cambia la terminación *-ico* por *-ato* y se identifica el grupo alquilo unido al oxígeno:



Acetato de etilo (el éster etílico del ácido acético)



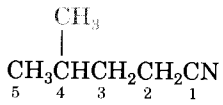
Malonato dimetílico (el éster dimetílico del ácido malónico)



Ciclohexanocarboxilato de *ter*-butilo (el éster *ter-butálico* del ácido ciclohexanocarboxílico)

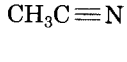
Nitrilos: RC≡N

Los compuestos que contienen el grupo funcional –C≡N se llaman **nitrilos.** Los nitrilos sencillos, de cadena abierta se nombran añadiendo el sufijo *-nitrilo* al nombre del alcano y denominando C1 al carbono del nitrilo:

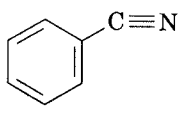


4-metil**pentanonitrilo**

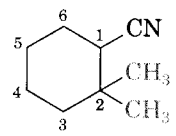
Los nitrilos más complejos reciben su nombre como derivados de los ácidos carboxílicos. Para esto se cambian las terminaciones *-ico* u *-oico* por *-onitrilo*, se elimina la denominación ácido o se sustituye *–carboxílico* con *-carbonitrilo*. El átomo de carbono del nitrilo está unido al C1, pero en este sistema ese carbono no se numera.



Acetonitrilo (del ácido acético)



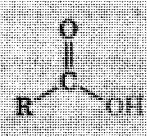
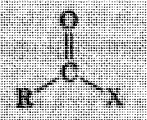
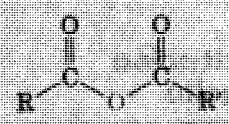
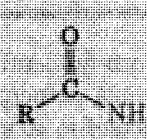
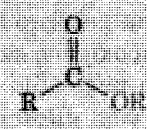
Benzonitrilo (del ácido benzoico)



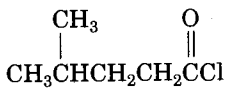
2,2-Dimetil**ciclohexanocarbonitrilo (del ácido 2,2-dimetilciclohexanocarboxílico)**

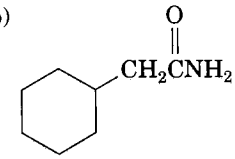
En la tabla 21.1 se encuentra un resumen de las reglas de nomenclatura para los derivados de los ácidos carboxílicos.

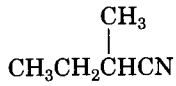
TABLA 21.1 Nomenclatura de los derivados de ácidos carboxílicos y nitrilos

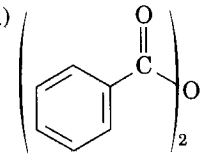
Grupo funcional	Estructura	Nombre final
Ácido carboxílico		*ácido -oico (–ácido carboxílico)*
Halogenuro de ácido		*halogenuro -oílo (halogenuro de carbonilo)*
Anhídrido de ácido		*anhídrido*
Amida		*-amida (carboxamida)*
Éster		*-ato (carboxilato)*
Nitrilo		*-onitrilo -(carbonitrilo)*

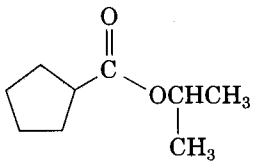
Problema 21.1 Dé los nombres IUPAC para las sustancias siguientes:

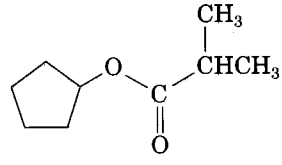
(a) 

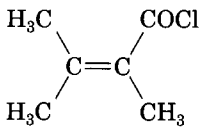
(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

(g) $H_2C{=}CHCH_2CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ (h) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CN}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ (i) 

Problema 21.2 Dibuje las estructuras que corresponden a los nombres siguientes:

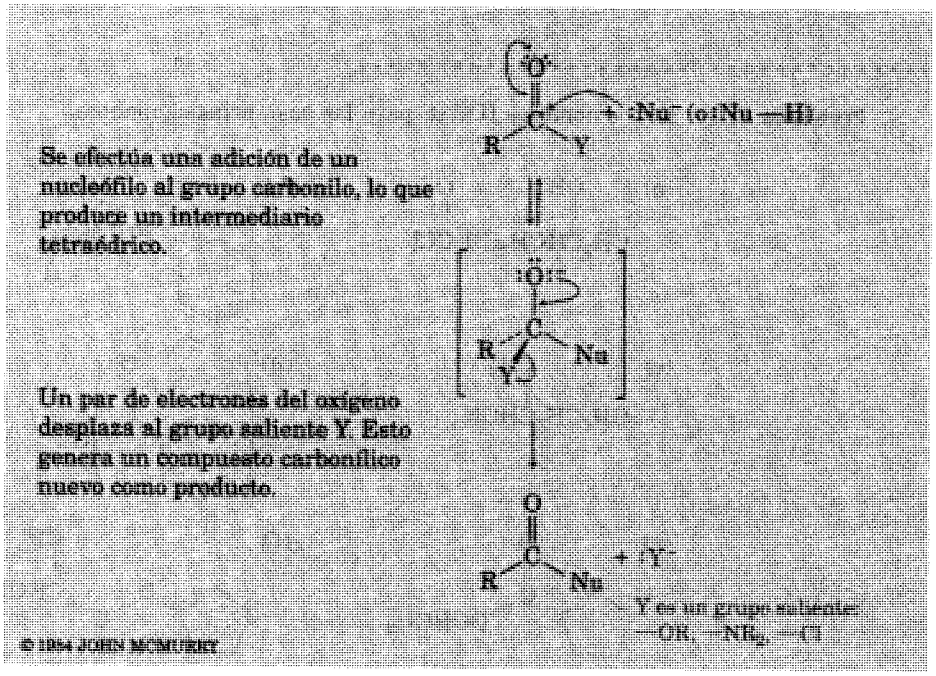
(a) 2-pentenonitrilo
(b) *N*-etil-*N*-metilbutanamida
(c) cloruro de 2,4-dimetilpentanoílo
(d) 1-metilciclohexanocarboxilato de metilo
(e) 3-oxopentanoato de etilo
(f) Anhídrido bis(*p*-bromobenzoico)
(g) Anhídrido fórmico propanoico
(h) Bromuro de *cis*-2-metilciclopentanocarbonilo

21.2 Reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo

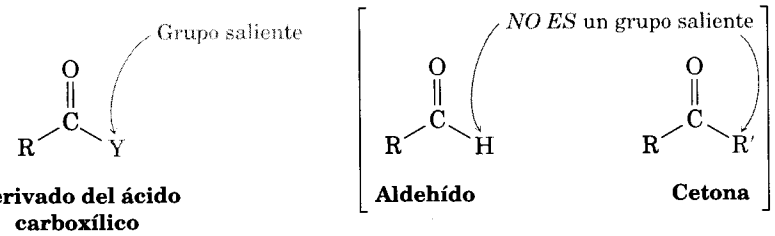
La adición de un nucleófilo a un enlace C=O polar es el paso clave en tres de las cuatro reacciones principales del grupo carbonilo. En el capítulo 19 vimos que cuando un nucleófilo se suma a un aldehído o cetona, el intermediario tetraédrico que se forma primero se puede protonar para dar un alcohol; también es posible eliminar el oxígeno carbonílico y originar un enlace C=Nu nuevo. Sin embargo, cuando un nucleófilo se añade a un derivado de ácido carboxílico, se lleva a cabo una reacción diferente. El intermediario tetraédrico que se había formado elimina uno de los dos sustituyentes enlazados en un inicio al carbono carbonílico, lo que genera una sustitución nucleofílica neta al acilo (Fig. 21.1).

FIGURA 21.1 ▼

Mecanismo general de una reacción nucleofílica de sustitución en el acilo.

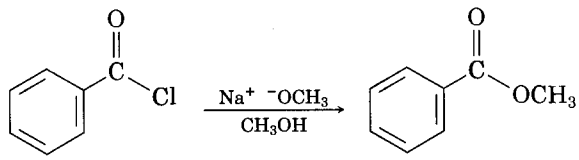


La diferencia en el comportamiento entre aldehídos/cetonas y los derivados de los ácidos carboxílicos obedece a su estructura. Dichos derivados tienen un carbono acilo enlazado a un grupo –Y potencialmente saliente. Tan pronto como se forma el intermediario tetraédrico, es expulsado el grupo saliente y se genera un compuesto carbonílico nuevo. Los aldehídos y cetonas no tienen ese grupo saliente, lo que explica por qué no experimentan esa sustitución.



Como se muestra en la figura 21.1, el efecto neto de la secuencia adición/eliminación es una sustitución debida al ataque nucleofílico al grupo –Y enlazado al carbono acílico en un principio. Así, la reacción general parece similar a la clase de sustitución nucleofílica que ocurre en una reacción S_N2 (Sec. 11.4), pero los *mecanismos* de ambas son diferentes por completo. Una reacción S_N2 ocurre en un paso mediante un desplazamiento debido al ataque lateral del grupo saliente; una sustitución nucleofílica del acilo comprende dos pasos y un intermediario tetraédrico.

Problema 21.3 Proponga un mecanismo para la reacción nucleofílica de sustitución al acilo siguiente; use flechas curvas para indicar el flujo de electrones en cada etapa.

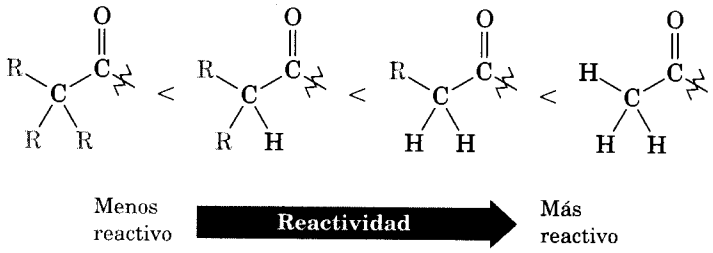


Reactividad relativa de los derivados de ácidos carboxílicos

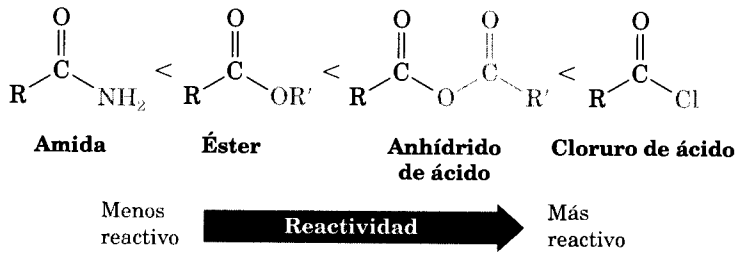
Tanto la etapa de adición como la etapa de eliminación pueden afectar la velocidad general de una reacción de sustitución nucleofílica de acilo, pero la primera suele ser la limitante de la velocidad, Por tanto, cualquier factor que facilite el ataque del grupo carbonilo por un nucleófilo favorece la reacción.

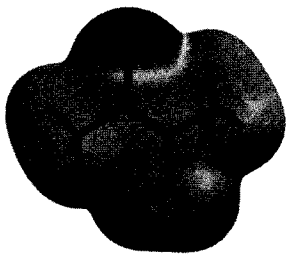
Los factores estéricos y electrónicos son importantes para determinar la reactividad. Estéricamente, entre una serie de derivados de ácido similares encontramos que los grupos carbonilo sin impedimento, accesibles, reaccionan con nucleófilos más rápido que los grupos con obstáculos estéricos. Por ejemplo, el

cloruro de acetilo, CH_3COCl, es mucho más reactivo que el cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo, $(CH_3)_3CCOCl$. El orden de reactividad es:



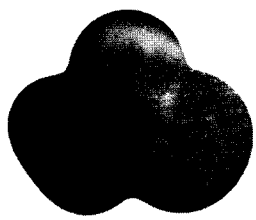
Desde un punto de vista electrónico, los derivados de ácido fuertemente polarizados reaccionan con más facilidad que los menos polares. Como consecuencia, los cloruros de ácido son más reactivos que los ésteres y éstos que las amidas, debido a que el cloro electronegativo polariza con más fuerza al grupo carbonilo que cualquier grupo alcoxi o amino. Estas diferencias de polaridad se pueden advertir en los mapas de potencial electrostático como los de *N,N*-dimetilacetamida y del cloruro de acetilo que se muestran abajo. El carbono carbonílico es menos positivo y reactivo en la amida que en el cloruro de ácido.





$CH_3CN(CH_3)_2$

***N,N*-dimetilacetamida**



CH_3CCl

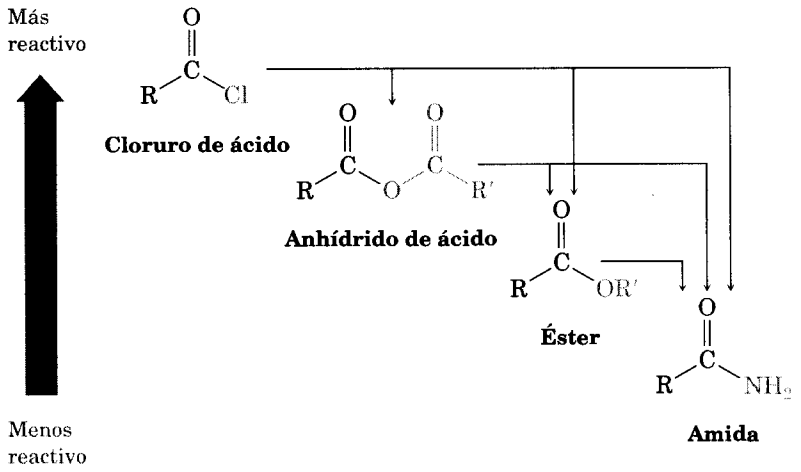
Cloruro de acetilo

La forma en la cual varios sustituyentes afectan la polarización de un grupo carbonilo es similar al modo en que afectan la reactividad de un anillo aromático para la sustitución electrofílica (Sec. 16.6). Por ejemplo, un sustituyente cloro inductivamente *atrae* electrones de un grupo acilo. En forma similar los sustituyentes amino y metoxi *donan* electrones a los grupos acilo por resonancia igual que lo hacen a los anillos aromáticos.

Una consecuencia importante del orden de reactividad observado es *que usualmente es posible transformar un derivado de ácido más reactivo en otro menos reactivo.* Como vamos a estudiar en las secciones siguientes, los cloruros de ácido se pueden convertir directamente en anhídridos, ésteres y amidas, pero la conversión directa de amidas en ésteres, anhídridos o cloruros de ácido no es posible. Si recordamos el orden de reactividad, tenemos un medio de seguir la ruta de numerosas reacciones. En la figura 21.2 se muestran las clases de transformaciones que se pueden efectuar.

FIGURA 21.2 ▼

Interconversión de derivados de ácidos carboxílicos. Un derivado de ácido más reactivo se puede convertir en uno menos reactivo, no a la inversa.



Otra consecuencia de la diferencia de reactividad entre los derivados de ácido carboxílico es que sólo los ésteres y las amidas suelen hallarse en la naturaleza. Los halogenuros de ácido y los anhídridos de ácido experimentan un rápido ataque nucleofílico del agua, por lo que no pueden existir en los organismos vivos. Sin embargo, ésteres y amidas tienen la estabilidad suficiente para presentarse ampliamente. Todas las moléculas de proteína, por ejemplo, contienen grupos funcionales amido.

Problema 21.4 Jerarquice los compuestos en cada uno de los conjuntos siguientes según la posible reactividad que presenten ante la sustitución nucleofílica de acilo:

(a) CH_3CCl, CH_3COCH_3, CH_3CNH_2

(b) CH_3COCH_3, $CH_3COCH_2CCl_3$, $CH_3COCH(CF_3)_2$

Problema 21.5 El trifluoroacetato de metilo, CF_3COOCH_3, es más reactivo que el acetato de metilo, CH_3COOCH_3, en las reacciones de sustitución nucleofílica de acilo. Explique el motivo.

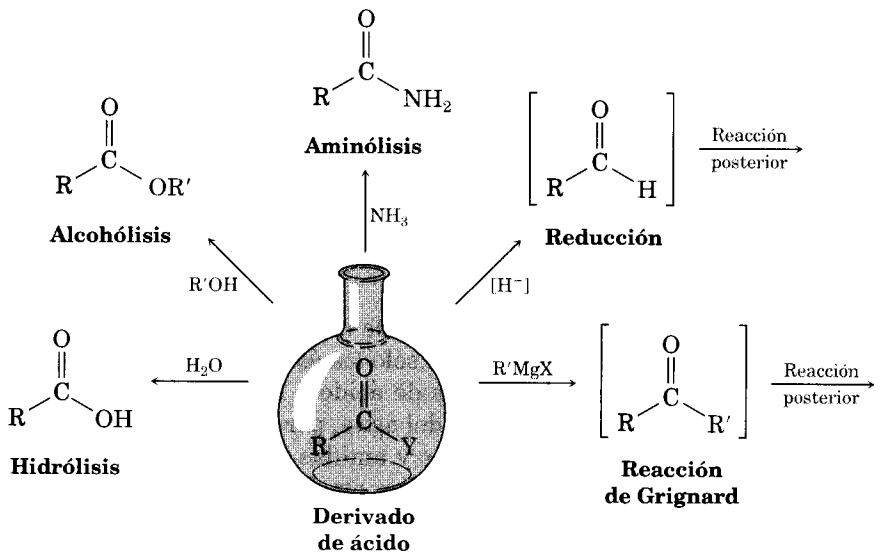
Clases de sustituciones nucleofílicas de acilo

Al estudiar la química de los derivados de ácido en las secciones que vienen, encontraremos que hay grandes similitudes entre los varios tipos de compuestos. Nos interesan mucho las reacciones de algunos pocos nucleófilos y tenemos que pueden ocurrir las mismas clases de reacciones (Fig. 21.3).

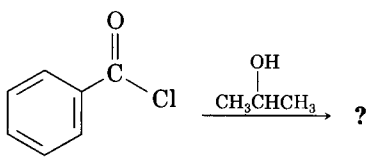
- **Hidrólisis:** reacción con agua para dar un ácido carboxílico
- **Alcohólisis:** reacción con un alcohol para producir un éster
- **Aminólisis:** reacción con amoniaco o una amina para originar una amida.
- **Reducción:** reacción con un agente reductor hidruro para generar un aldehído o un alcohol
- **Reacción de Grignard:** reacción con un reactivo organometálico para dar una cetona o un alcohol

FIGURA 21.3 ▼

Algunas reacciones generales de los derivados del ácido carboxílico.



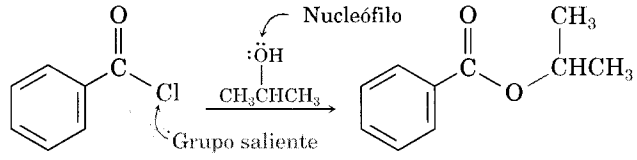
Problema de práctica 21.1 Pronostique el producto de la reacción sustitución nucleofílica de acilo siguiente del cloruro de benzoílo con 2-propanol:



Cloruro de benzoílo

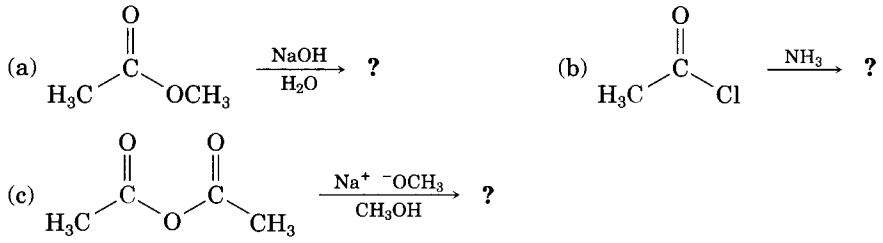
Estrategia Una sustitución nucleofílica de acilo comprende el reemplazo de un nucleófilo con un grupo saliente en un derivado de ácido carboxílico. Identifique el grupo saliente (Cl^- en el caso de un cloruro de ácido) y el nucleófilo (un alcohol en este caso); reemplace uno por otro. El producto es benzoato de isopropilo.

Solución

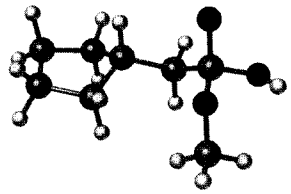


Cloruro de Benzoílo **Benzoato de isopropilo**

Problema 21.6 Pronostique el producto de cada una de estas reacciones nucleofílicas de sustitución de acilo:



Problema 21.7 La estructura siguiente representa un ion alcóxido, intermediario tetraédrico formado por la suma de un nucleófilo a un derivado de ácido carboxílico. Identifique el nucleófilo, el grupo saliente, el derivado de ácido de partida y el producto final.

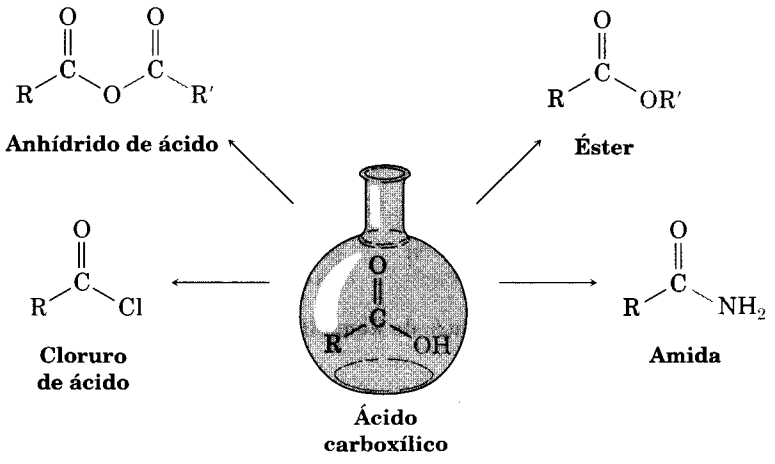


21.3 Reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo de los ácidos carboxílicos

Entre las reacciones más importantes de los ácidos carboxílicos están las que convierten el grupo carboxilo en derivado de un ácido mediante una sustitución nucleofílica del acilo. Los cloruros de ácido, anhídridos, ésteres y amidas se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos (Fig. 21.4).

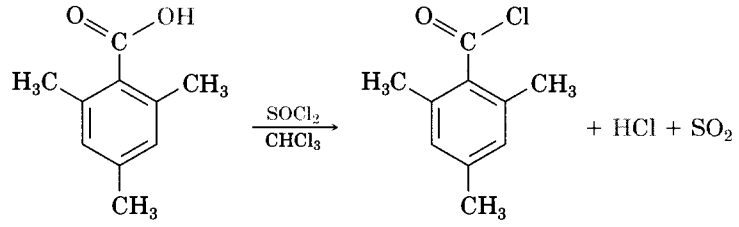
FIGURA 21.4 ▼

Algunas reacciones de sustitución nucleofílica de acilo de ácidos carboxílicos.



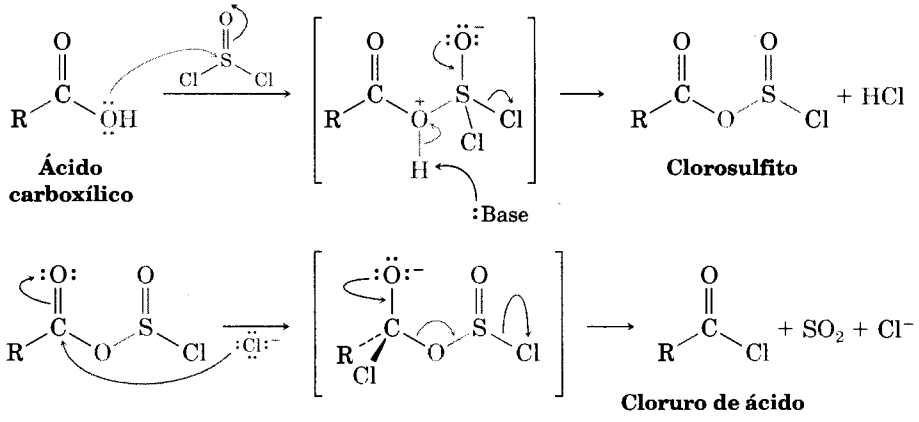
Conversión de ácidos carboxílicos en cloruro de ácido ($RCO_2H \longrightarrow RCOCl$)

Los ácidos carboxílicos se convierten en cloruros de ácido tratándolos con cloruro de tionilo ($SOCl_2$):



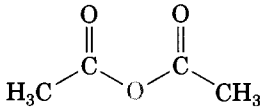
Ácido 2,4,6-trimetilbenzoico **Cloruro de 2,4,6-trimetilbenzoílo (90%)**

La reacción se efectúa siguiendo una vía de sustitución nucleofílica del acilo en que el ácido carboxílico primero se convierte en un intermedio *clorosulfito* reactivo, que luego es atacado por un ion cloruro nucleofílico.



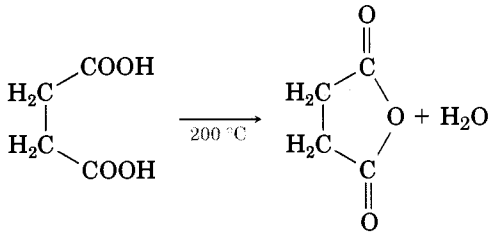
Conversión de ácidos carboxílicos en anhídridos de ácido ($RCO_2H \longrightarrow RCO_2COR'$)

Los anhídridos de ácido derivan de dos moléculas de ácido carboxílico, de las que se elimina un equivalente de ácido mediante calentamiento. Sin embargo los anhídridos acíclicos son difíciles de preparar directamente a partir de los ácidos correspondientes y nada más suele usarse el anhídrido acético.



Anhídrido acético

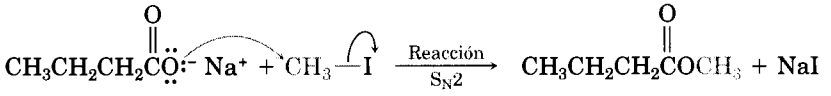
Los anhídridos cíclicos con anillos de cinco o seis miembros se obtienen por deshidratación de los diácidos a temperatura alta.



Ácido succínico **Anhídrido succínico**

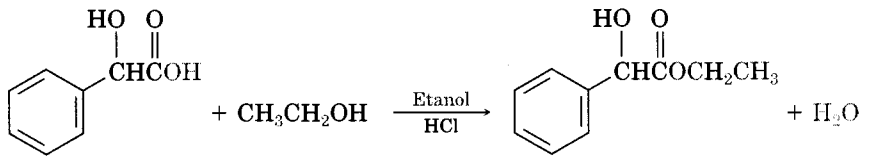
Conversión de ácidos carboxílicos en ésteres ($RCO_2H \longrightarrow RCO_2R'$)

Quizá la reacción más importante de los ácidos carboxílicos sea su conversión en ésteres. Hay muchos métodos para efectuarla, incluyendo la reacción S_N2 de un anión carboxilato con un halogenuro de alquilo primario (Sec. 11.5).



Butanoato de sodio **Butanoato de metilo, un éster (97%)**

Los ésteres se pueden sintetizar también por medio de una reacción de sustitución nucleofílica de acilo de un ácido carboxílico con un alcohol. Fisher y Spier descubrieron en 1895 que se producen ésteres con sólo calentar un ácido carboxílico en una solución alcohólica que contenga una pequeña cantidad de un ácido fuerte como catalizador. Se obtienen buenos resultados de la esterificación de Fischer, pero la necesidad de utilizar demasiado alcohol como disolvente limita el método a la síntesis de ésteres metílicos, etílicos y propílicos.

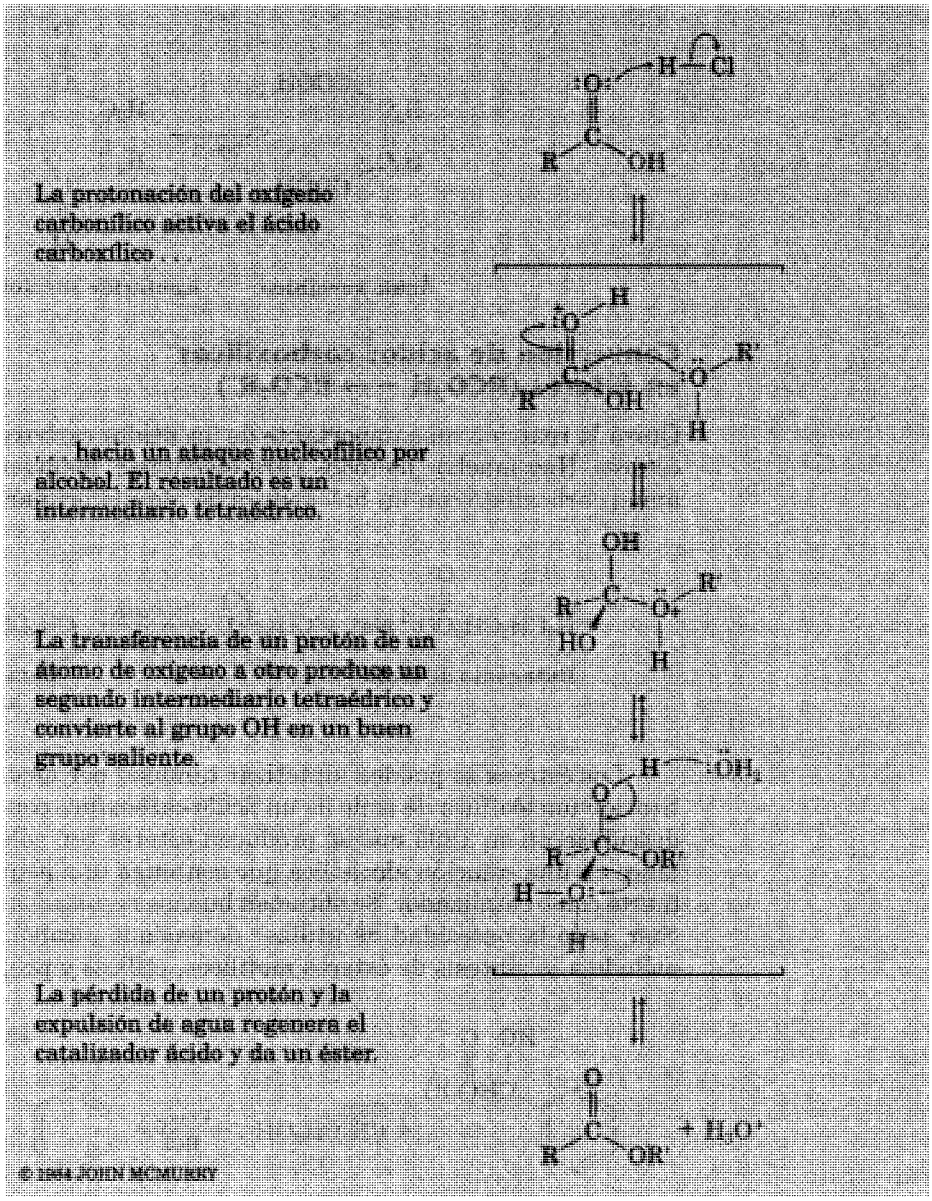


Ácido mandélico **Mandelato de etilo (86%)**

La reacción de esterificación de Fischer es una sustitución nucleofílica de acilo realizada en condiciones ácidas (Fig. 21.5). Los alcoholes neutros no atacan a los ácidos carboxílicos porque éstos no tienen la suficiente capacidad de reacción; pero se pueden volver mucho más reactivos en presencia de un ácido fuerte como el HCl o el H_2SO_4. El ácido mineral protona el átomo de oxígeno del grupo carbonilo. Esto proporciona una carga positiva al ácido carboxílico y lo vuelve mucho más reactivo al ataque nucleofílico del alcohol. La pérdida posterior de agua del intermediario tetraédrico origina el éster.

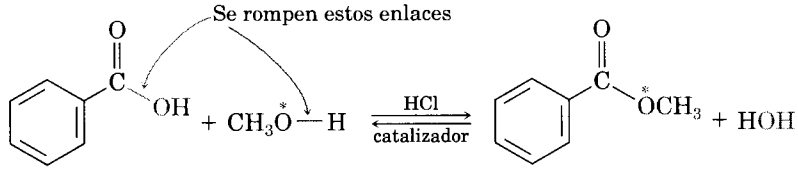
FIGURA 21.5 ▼

Mecanismo de la esterificación de Fischer. La reacción es una sustitución nucleofílica de acilo, catalizada con ácido de un ácido carboxílico.



El efecto neto de la esterificación de Fischer es la sustitución de un grupo –OH por OR'. Todos los pasos son reversibles y la reacción se puede llevar a cabo en cualquier dirección escogiendo las condiciones de reacción. La formación del éster es favorecida cuando se utiliza una gran cantidad de alcohol como disolvente; la formación de ácido carboxílico resulta favorecida cuando hay demasiada agua.

Una de las mejores pruebas del mecanismo ilustrado en la figura 21.5 se encuentra en los experimentos realizados con isótopos marcados. Cuando el metanol marcado con ^{18}O reacciona con ácido benzoico, el benzoato de metilo que se produce se encuentra marcado con ^{18}O y el agua producida no lo está. Así, vemos que el enlace C–OH del ácido carboxílico se rompe en la reacción —no el enlace CO–H— al igual que el enlace RO–H del alcohol, en lugar del enlace R–OH.

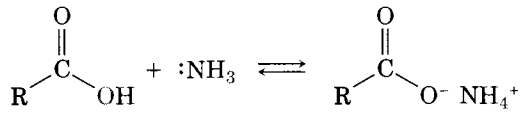


Problema 21.8 Muestre cómo preparar los ésteres siguientes:
a) acetato de butilo b) butanoato de metilo

Problema 21.9 Si el ácido 5-hidroxipentanoico se trata con un catalizador ácido, se presenta una esterificación intramolecular. ¿Cuál es la estructura del producto? (*Intramolecular* significa dentro de la misma molécula.)

Conversión de ácidos carboxílicos en amidas ($RCO_2H \longrightarrow RCONH_2$)

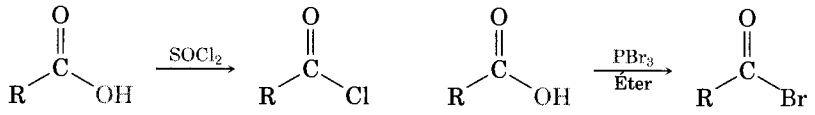
Las amidas son difíciles de preparar mediante la reacción directa de los ácidos carboxílicos con aminas, debido a que estas últimas son bases que convierten los grupos ácido carboxílico en sus aniones carboxilato. Puesto que el anión carboxilato tiene una carga negativa, no lo puede atacar un nucleófilo. Veremos un método más adecuado para preparar amidas a partir de ácidos en la sección 26.10 en relación con la síntesis de proteínas a partir de los aminoácidos.



21.4 Química de los halogenuros de ácido

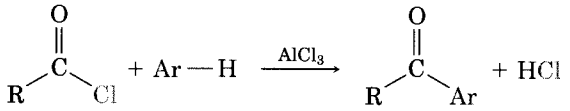
Preparación de halogenuros de ácido

Los cloruros de ácido se preparan a partir de los ácidos carboxílicos con cloruro de tionilo ($SOCl_2$), como vimos en la sección anterior. La reacción de un ácido carboxílico con tribromuro de fósforo (PBr_3) produce bromuro de ácido.



Reacciones de los halogenuros de ácido

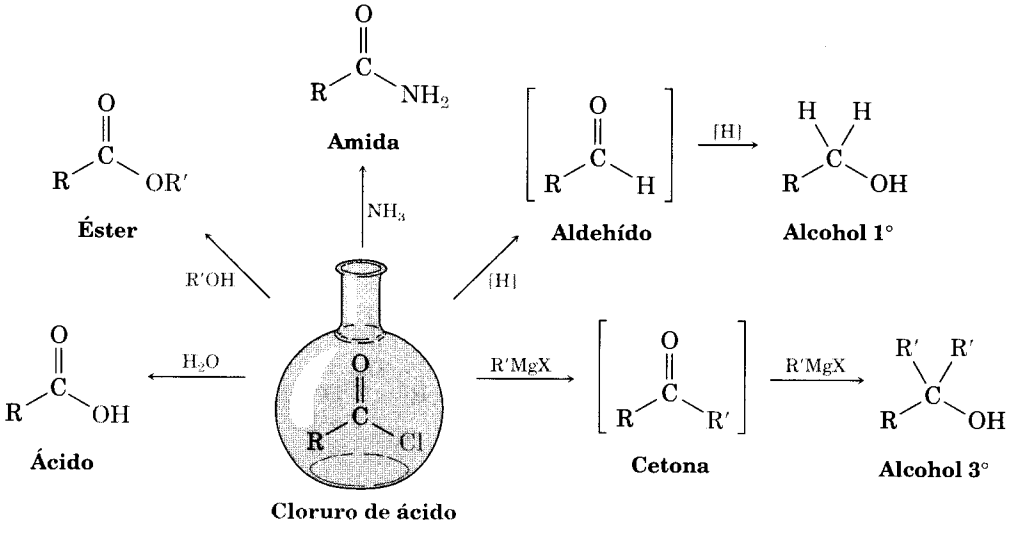
Los halogenuros de ácido están entre los derivados de ácidos carboxílicos más reactivos y pueden convertirse en muchas otras clases de compuestos. Por ejemplo, ya hemos visto el valor de los cloruros de ácido en la preparación de cetonas alquil aromáticas por medio de la reacción de acilación de Friedel-Crafts (Sec. 16.4).



La mayor parte de las reacciones de un halogenuro de ácido se efectúa por el mecanismo de una sustitución nucleofílica de acilo. Como se ilustra en la figura 21.6, el halógeno se puede sustituir con –OH para dar un ácido, con –OR para producir un éster o con $-NH_2$ para generar una amida. Además, la reducción de un cloruro de ácido produce un alcohol primario, y la reacción con un reactivo de Grignard, un alcohol terciario. Aunque las reacciones que hemos explicado en esta sección sólo se refieren a los cloruros de ácido, también ocurren con otros halogenuros de ácido.

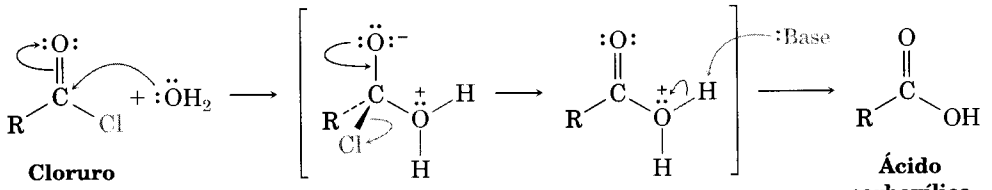
FIGURA 21.6 ▼

Algunas reacciones de sustitución nucleofílica del acilo de los cloruros de ácido.



Hidrólisis: conversión de halogenuros de ácidos en ácidos (RCOX ⟶ RCO_2H) Los cloruros de ácido reaccionan con agua para dar ácidos carboxílicos. La reacción de hidrólisis es un proceso típico de una sustitución nucleofílica del

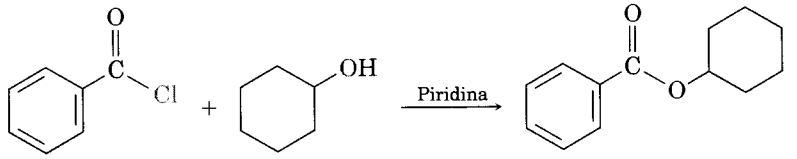
acilo y se inicia con el ataque del agua sobre el grupo carbonilo del cloruro de ácido. El intermediario tetraédrico pierde Cl^- y H^+, y el producto es ácido carboxílico más HCl.



Cloruro de ácido **Ácido carboxílico**

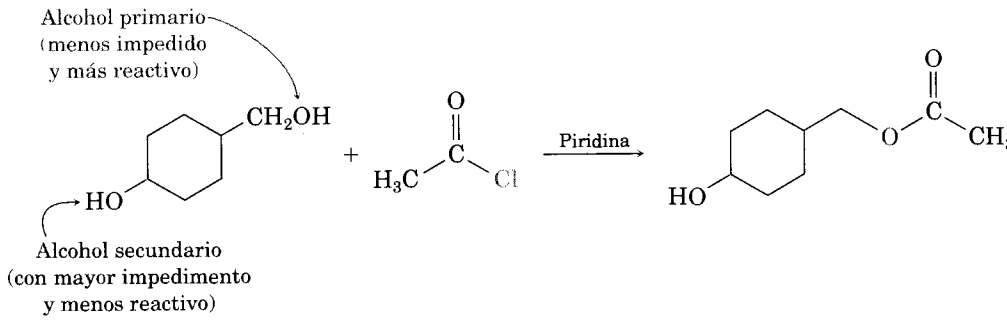
Dado que durante la hidrólisis se genera HCl, es frecuente efectuar la reacción en presencia de una base —por ejemplo de piridina o de NaOH— para eliminar el HCl y evitar la presencia de reacciones laterales.

Alcohólisis: conversión de halogenuros de ácido en ésteres ($RCOX \longrightarrow RCO_2R'$) Los cloruros de ácido reaccionan con los alcoholes y generan ésteres en un proceso análogo a la reacción con agua en que originan ácidos. Como en el caso de la hidrólisis, las reacciones suelen manifestarse en presencia de piridina o de NaOH para que reaccionen con el HCl formado.



Cloruro de Benzoílo **Ciclohexanol** **Benzoato de ciclohexilo (97%)**

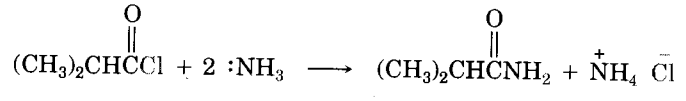
El impedimento estérico afecta de manera considerable la reacción de un alcohol con un cloruro de ácido. Los grupos voluminosos, en cualquiera de los dos reactivos, retardan la reacción debido al orden de reactividad entre los alcoholes de primario > secundario > terciario. Como resultado de este orden, con frecuencia es posible esterificar de manera selectiva un alcohol sin impedimento en presencia de uno que tiene un impedimento mayor. Esto puede ser importante en síntesis complejas donde algunas veces es necesario distinguir entre grupos funcionales similares. Por ejemplo,



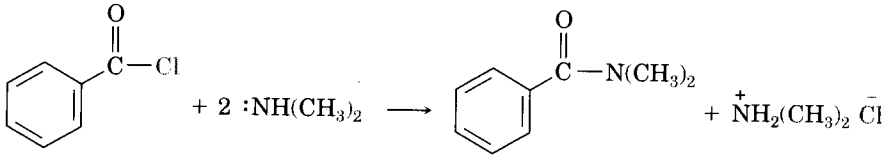
Problema 21.10 ¿Cómo puede preparar los siguientes ésteres utilizando una reacción de sustitución nucleofílica del acilo de un cloruro de ácido?
(a) $CH_3CH_2COOCH_3$ (b) $CH_3COOCH_2CH_3$ (c) Benzoato de etilo

Problema 21.11 ¿Cuál método escogería si quisiera preparar benzoato de ciclohexilo: esterificación de Fischer o reacción de un cloruro de ácido con un alcohol? Explique el motivo.

Aminólisis: conversión de halogenuros de ácido en amidas: ($RCOX \longrightarrow RCONH_2$) Los cloruros de ácido reaccionan rápidamente con amoniaco y aminas para dar amidas con buen rendimiento. Se pueden usar aminas primarias o secundarias, pero no aminas trisustituidas (R_3N).

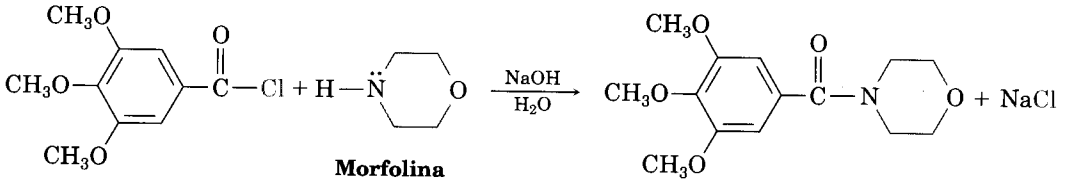


Cloruro de 2-metilpropanoílo **2-metilpropanamida (83%)**



Cloruro de benzoílo ***N,N*-dimetilbenzamida (92%)**

Puesto que durante la reacción se forma HCl, se deben utilizar dos equivalentes de la amina. Un equivalente reacciona con el cloruro de ácido y el otro con el subproducto HCl para formar una sal de cloruro de amonio. Sin embargo, si el componente amino es costoso, es frecuente que la síntesis de la amida se efectúe usando un equivalente de la amina más otro de una base de poco valor, por ejemplo NaOH. Por ejemplo, el sedante trimetozina se prepara industrialmente a partir de la reacción del cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo con la amina morfolina en presencia de un equivalente de NaOH.

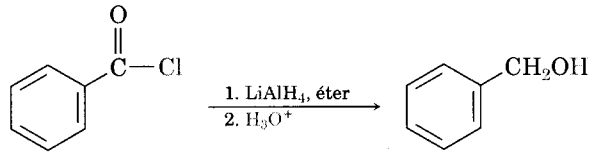


Cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo **Morfolina** **Trimetocina (una amida)**

Problema 21.12 Escriba el mecanismo de la reacción antes mostrada entre el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo y la morfolina para formar trimetocina. Utilice flechas curvas a fin de indicar el flujo de electrones en cada etapa.

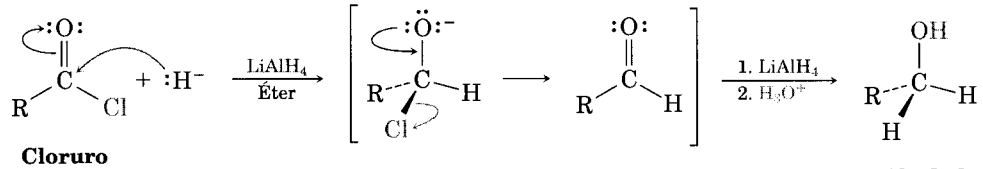
Problema 21.13 ¿Cómo puede preparar las amidas siguientes usando un cloruro de ácido y una amina o amoniaco?
(a) $CH_3CH_2CONHCH_3$ (b) *N,N*-dietilbenzamida
(c) Propanamida

Reducción: conversión de halogenuros de ácido en alcoholes (RCOX ⟶ RCH_2OH) Los cloruros de ácido se reducen con $LiAlH_4$ y forman alcoholes primarios. Sin embargo, esta reacción tiene poco potencial práctico porque suele ser más fácil obtener los ácidos carboxílicos progenitores y se pueden reducir con $LiAlH_4$ para dar alcoholes.



Cloruro de benzoílo **Alcohol bencílico (96%)**

La reducción ocurre a través de un mecanismo típico de sustitución nucleofílica del acilo en la cual un ion hidruro ($H:^-$)ataca al grupo carbonilo y origina un intermediario tetraédrico que expulsa Cl^-. El efecto neto es una sustitución de –Cl por –H para dar un aldehído, el cual es reducido de inmediato por el $LiAlH_4$ en una segunda etapa. El resultado es el alcohol primario.

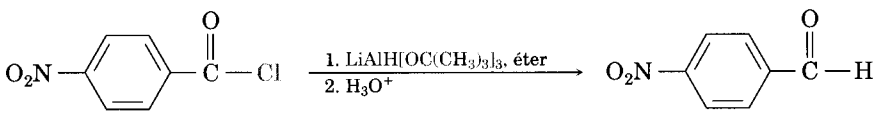


Cloruro de ácido **Aldehído (*NO se aísla*)** **Alcohol primario**

El aldehído intermedio se puede aislar con un reductor menos poderoso —por ejemplo, hidruro de tri-*ter*-butoxialumino y litio en lugar del $LiAlH_4$—. Este reactivo, que se obtiene por reacción de $LiAlH_4$ con tres equivalentes de alcohol *ter*-butílico, es particularmente efectivo para efectuar la reducción parcial de cloruros de ácido en aldehídos (Sec. 19.2).

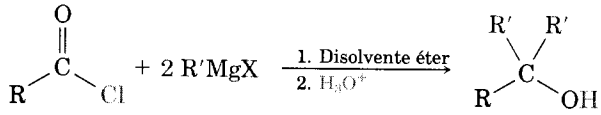
$$3\,(CH_3)_3COH + LiAlH_4 \longrightarrow Li^+\ {}^-AlH[OC(CH_3)_3]_3 + 3\,H_2$$

Hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio



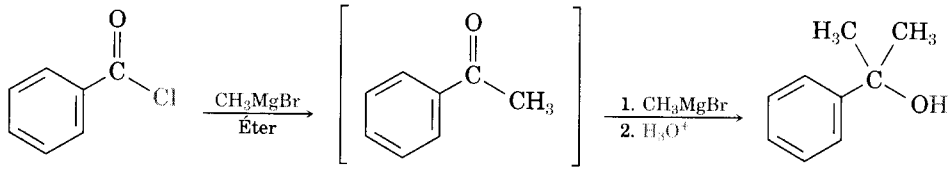
Cloruro de *p*-nitrobenzoílo ***p*-nitrobenzaldehído (81%)**

Reacción de cloruros de ácido con reactivos organometálicos Los reactivos de Grignard reaccionan con los cloruros de ácido y dan alcoholes terciarios en los cuales dos de los sustituyentes son el mismo:



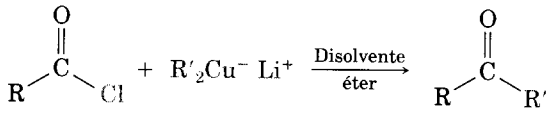
Cloruro de ácido **Alcohol 3°**

El mecanismo de esta reacción de Grignard es similar al de la reducción con $LiAlH_4$. El primer equivalente del reactivo de Grignard se suma al cloruro de ácido, la pérdida de Cl^- del intermediario tetraédrico produce una cetona, a la que se añade de inmediato un segundo equivalente del reactivo de Grignard; el producto es un alcohol.



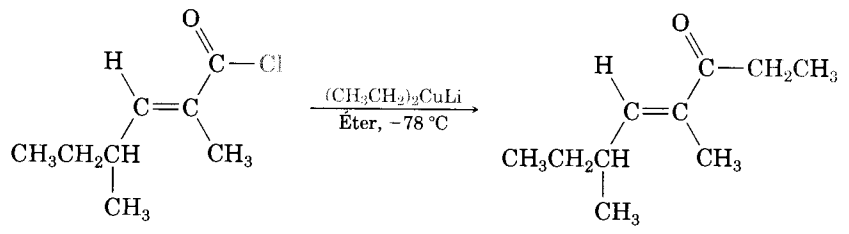
Cloruro de benzoílo **Acetofenona (*no aislada*)** **2-fenil-2-propanol (92%)**

La cetona intermediaria, formada durante la reacción de Grignard de un cloruro de ácido, usualmente no se puede aislar, debido a que la adición del segundo equivalente del reactivo de Grignard ocurre con demasiada rapidez. Sin embargo se *puede* aislar de la reacción de un cloruro de ácido con un reactivo diorganocobre (Gilman) (Sec. 19.2):



Cloruro de ácido **Reactivo de Gilman** **Cetona**

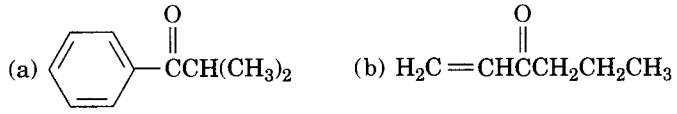
La reacción ocurre por una sustitución nucleofílica de acilo inicial sobre el cloruro de ácido por el anión diorganocobre que produce un intermediario acil diorganocobre, seguida por la pérdida de R'Cu y la formación de la cetona: RCOCl + R'_2Cu^- ⟶ $RCOCuR'_2$ ⟶ RCOR' + R'Cu. La reacción suele presentarse a −78 °C en solución en éter y, por lo general, el rendimiento es excelente. Por ejemplo, manicona, una sustancia secretada por la hormiga macho para coordinar su apareamiento, se ha sintetizado mediante la reacción de dietilcobre litio con cloruro de (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoílo:



Cloruro de 2,4-dimetil-2-hexenoílo **Manicona (92%)**

Note que el diorganocobre sólo reacciona con cloruros de ácido. Los ácidos carboxílicos, ésteres, anhídridos de ácido y amidas no reaccionan con los reactivos de diorganocobre.

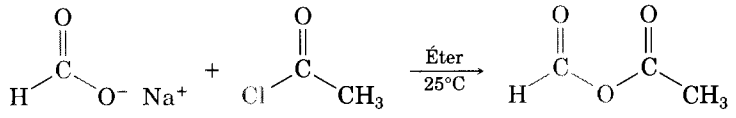
Problema 21.14 ¿Cómo prepararía estas cetonas mediante la reacción de un cloruro de ácido con un reactivo de diorganocobre?



21.5 Química de los anhídridos de ácido

Preparación de anhídridos de ácido

El método más general para preparar un anhídrido de ácido es la reacción de sustitución nucleofílica de acilo de un cloruro de ácido con un anión carboxilato. En esta forma se pueden preparar ambos anhídridos, los simétricos y los asimétricos.



Formiato de sodio **Cloruro de acetilo** **Anhídrido acético fórmico (64%)**

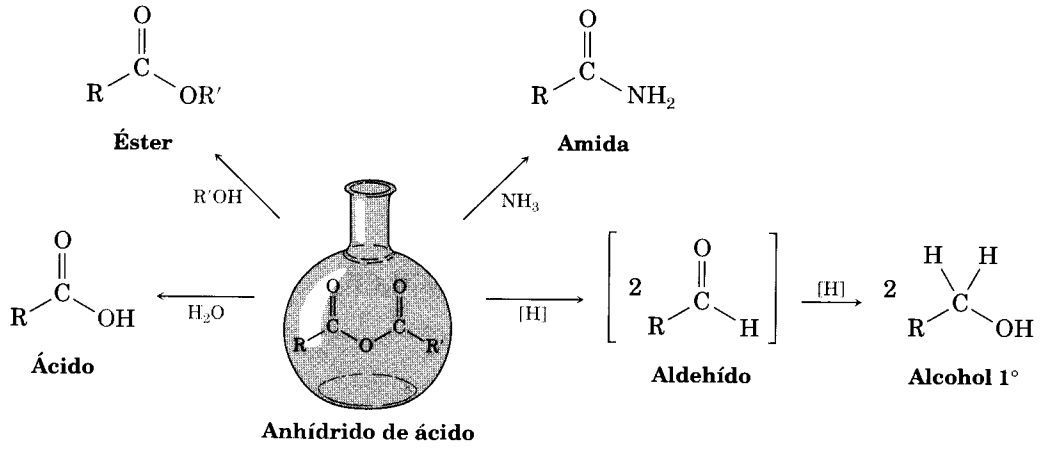
Reacciones de los anhídridos de ácido

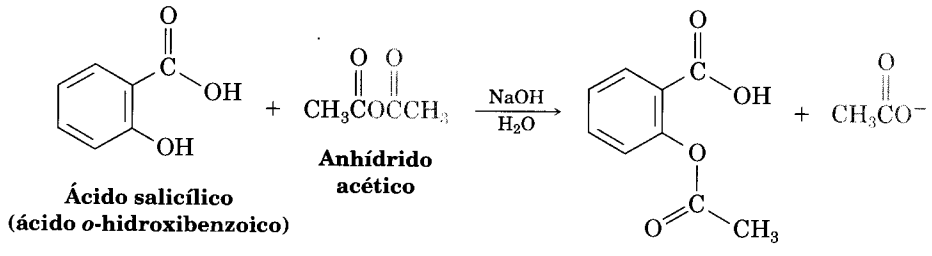
La química de los anhídridos de ácido es similar a la de los cloruros de ácido. Aunque los anhídridos reaccionan más lentamente que los cloruros de ácido, las *clases* de reacciones de los dos grupos se efectúan del mismo modo. Así, los anhídridos de ácido reaccionan con agua y forman ácidos, con alcoholes y dan ésteres, con aminas y generan amidas, y con $LiAlH_4$ y producen alcoholes primarios (Fig. 21.7).

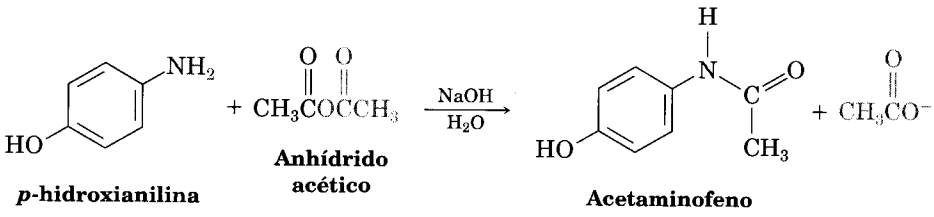
Con frecuencia el anhídrido acético se utiliza para preparar ésteres acetato a partir de alcoholes, así como acetamidas *N*-sustituidas a partir de aminas. Por ejemplo, la aspirina (ácido acetilsalicílico) se prepara comercialmente por la acetilación del ácido *o*-hidroxibenzoico (ácido salicílico) con anhídrido acético. El acetaminofeno (también conocido como acetominofén), un fármaco utilizado en analgésicos de venta libre, como el Tylenol, se prepara a partir de la reacción de la *p*-hidroxianilina con anhídrido acético. Note que resulta más probable que reaccione el grupo $-NH_2$ más nucleofílico en lugar del grupo –OH menos nucleofílico.

FIGURA 21.7 ▼

Algunas reacciones de anhídridos de ácido.







Observe en ambos ejemplos que sólo se usa la mitad de la molécula de anhídrido; la otra actúa como un grupo saliente durante la etapa de sustitución nucleofílica de acilo y produce un ion acetato como subproducto. Así, el uso de anhídridos es poco recomendable; normalmente se prefieren los cloruros de ácido para introducir sustituyentes acilo diferentes, no sólo grupos acetilo.

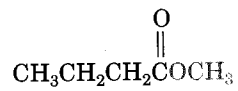
Problema 21.15 ¿Qué producto esperaría de la reacción de un equivalente de metanol con un anhídrido cíclico, por ejemplo el anhídrido ftálico (anhídrido 1,2-bencenodicarboxílico)? ¿Cuál es el destino de la segunda "mitad" del anhídrido en este caso?

Problema 21.16 Escriba el mecanismo de la reacción anterior entre *p*-hidroxianilina y anhídrido acético para preparar acetaminofeno.

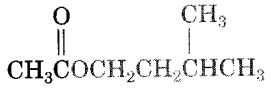
Problema 21.17 ¿Por qué se requiere un equivalente de base —como NaOH— para que la reacción entre una amina y un anhídrido se complete?

21.6 Química de los ésteres

Los ésteres están entre los compuestos naturales más diseminados. Muchos ésteres sencillos son líquidos de olor agradable que originan los olores fragantes de los frutos y las flores. Por ejemplo, el butanoato de metilo se encuentra en el aceite de piña y el acetato de isopropilo es un constituyente del aceite de plátano. El enlace éster también se halla en las grasas animales y en muchas moléculas de importancia biológica.



Butanoato de metilo (de las piñas)

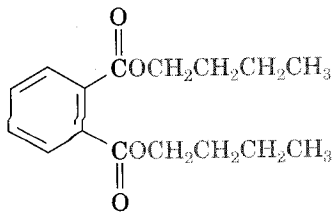


Acetato de isopentilo (de los plátanos)



Grasa (cadenas con R = C_{11-17})

La industria química utiliza ésteres para una diversidad de propósitos. El acetato de etilo, por ejemplo, es un disolvente común en los removedores de barnices de uñas; los ftalatos de dialquilo se emplean en los llamados *plastificantes*, para conservar los polímeros y evitar que se vuelvan quebradizos.

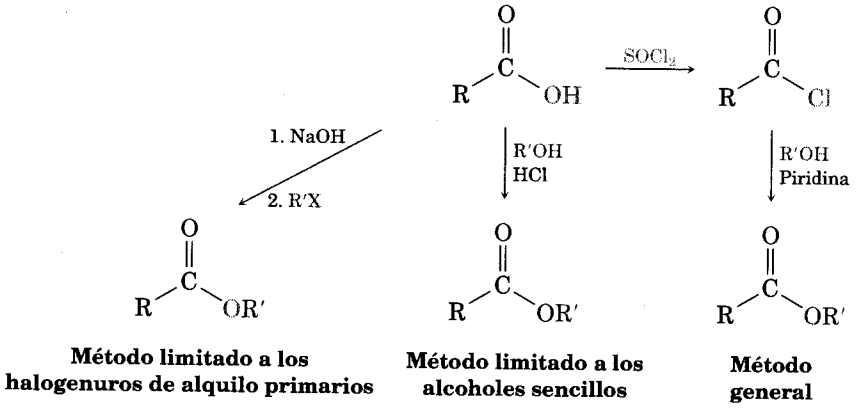


Ftalato dibutílico (un plastificante)

Preparación de ésteres

Los ésteres suelen prepararse a partir de ácidos carboxílicos siguiendo los métodos explicados. Así, los ácidos carboxílicos se convierten directamente en ésteres por una reacción S_N2 de un ion carboxilato con un halogenuro de alquilo primario o por esterificación de Fischer de un ácido carboxílico con alcohol en presen-

cia de un catalizador mineral ácido. Además, los cloruros de ácido se convierten en ésteres tratándolos con un alcohol en presencia de una base (Sec. 21.4).

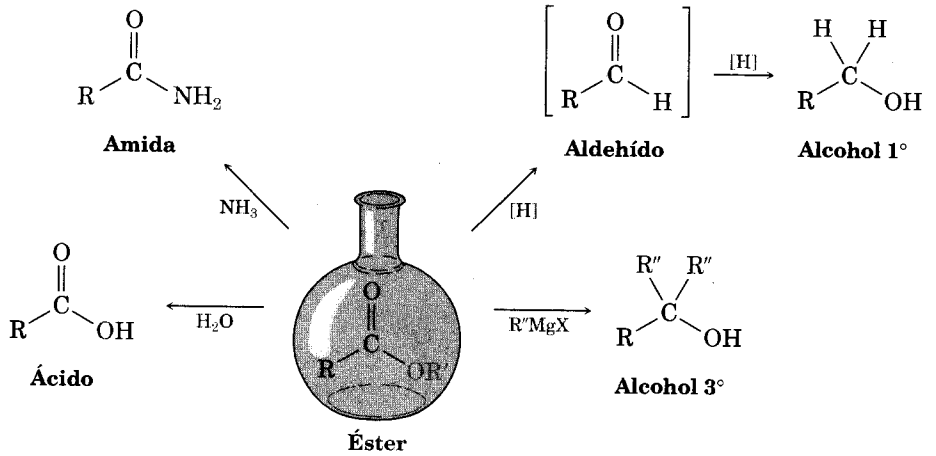


Reacciones de los ésteres

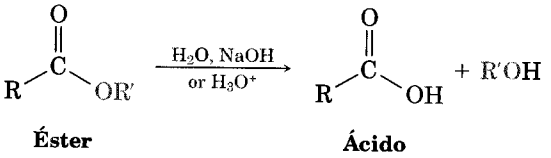
Los ésteres presentan las mismas clases de reacciones que hemos visto en otros derivados de ácido carboxílico, pero son menos reactivos hacia los nucleófilos que los cloruros de ácido y los anhídridos. En la figura 21.8 se muestran algunas de sus reacciones generales, las cuales son aplicables por igual a los ésteres acíclicos o cíclicos, llamados **lactonas**.

FIGURA 21.8 ▼

Algunas reacciones de ésteres.



Hidrólisis: conversión de ésteres en ácidos carboxílicos ($RCO_2R' \longrightarrow RCO_2H$) Los ésteres son hidrolizados, sea por una base acuosa o por un ácido acuoso, y producen ácidos carboxílicos más alcoholes:



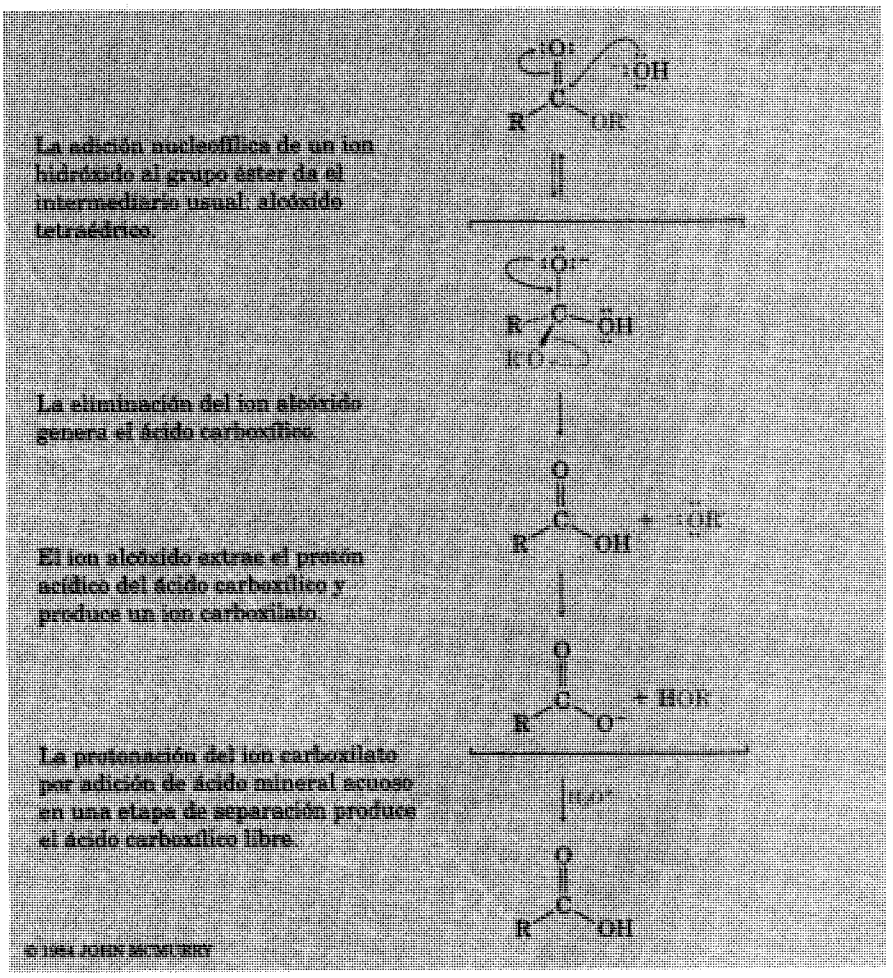
La hidrólisis de los ésteres en solución básica se llama **saponificación**, debido a la palabra en latín *sapo*, que significa "jabón". Como vimos en la sección 27.2, la ebullición de grasas animales con extracto de cenizas de madera para elaborar jabón es también una saponificación, debido a que las cenizas contienen bases y las grasas tienen enlaces éster.

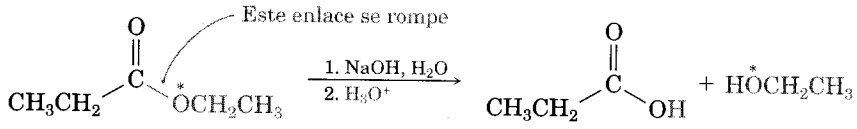
La hidrólisis de los ésteres se efectúa por medio de las vías de sustitución nucleofílica de acilo que se ilustran en la figura 21.9, en la cual el ion hidróxido es el nucleófilo que se añade al grupo carbonilo éster y esto da un intermediario tetraédrico. La pérdida de ion alcóxido produce un ácido carboxílico, el cual es desprotonado para generar el ion carboxilato. La adición de HCl acuoso en una etapa separada posterior a la saponificación protona el ion carboxilato y produce ácido carboxílico.

Este mecanismo se basa en estudios de marcado con isótopos. Cuando el propanoato de etilo marcado con ^{18}O en el oxígeno semejante al éter se hidroliza con NaOH acuoso, el ^{18}O marcado nada más se encuentra en el producto etanol (p. 868). Ninguno de los átomos marcados permanece con el ácido propanoico, lo cual indica que la saponificación se efectúa por la ruptura del enlace C–OR′, en lugar del enlace CO–R′.

FIGURA 21.9 ▼

Mecanismo de la hidrólisis de un éster inducida por una base (saponificación).

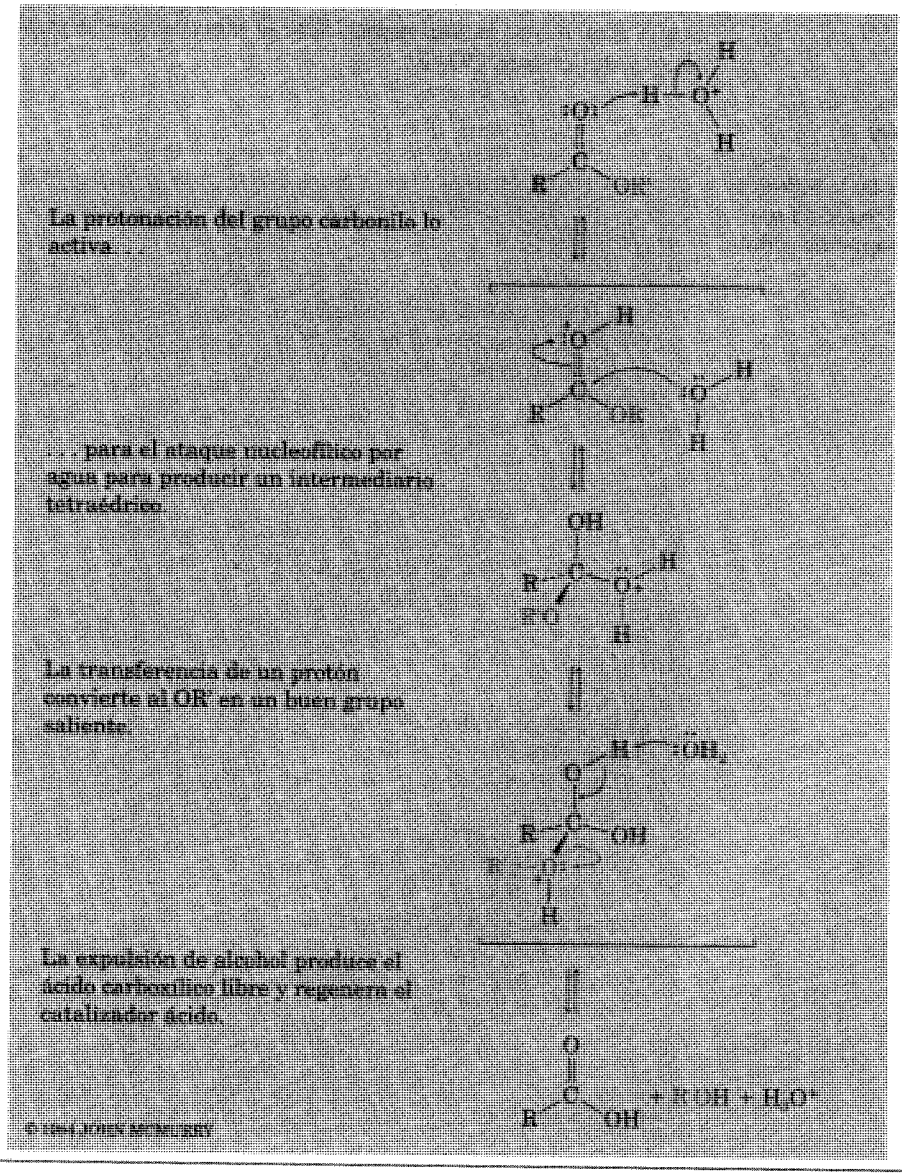




La hidrólisis de los ésteres catalizada con ácido se puede efectuar usando más de un mecanismo, según la estructura del sustrato. Sin embargo, la vía usual es la inversa de la reacción de esterificación de Fischer (Sec. 21.3). Primero se activa el éster hacia el ataque nucleofílico por protonación del átomo de oxígeno carbonílico, con lo que ocurre el ataque nucleofílico con agua. La transferencia de un protón y la eliminación del alcohol produce el ácido carboxílico (Fig. 21.10). Debido a que la reacción de hidrólisis es la inversa de la reacción de esterificación, la figura 21.10 es la inversa de la figura 21.5.

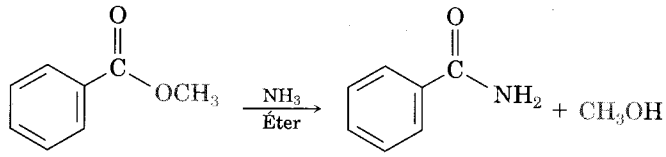
FIGURA 21.10 ▼

Mecanismo de la hidrólisis de un éster catalizada con ácido. La reacción hacia delante es una hidrólisis; la reacción inversa es la esterificación de Fischer, por lo que resulta la inversa de la figura 21.5



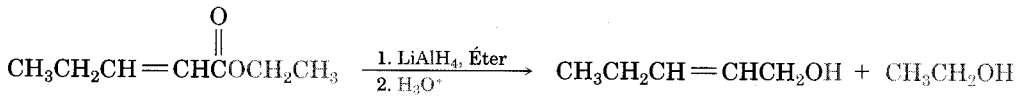
Problema 21.18 ¿Por qué la saponificación de un éster es irreversible? En otras palabras, ¿por qué el tratamiento de un ácido carboxílico con un ion alcóxido no produce un éster?

Aminólisis: conversión de ésteres en amidas ($RCO_2R' \longrightarrow RCONH_2$) Los ésteres reaccionan con amoniaco y aminas para producir amidas. Sin embargo, la reacción no es muy utilizada porque es más fácil partir de un cloruro de ácido (Sec. 21.4).

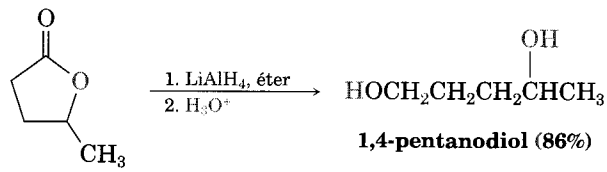


Benzoato de metilo **Benzamida**

Reducción: conversión de ésteres en alcoholes ($RCO_2R' \longrightarrow RCH_2OH$) Los ésteres se reducen con facilidad tratándolos con $LiAlH_4$. Esto produce alcoholes primarios (Sec. 17.5).

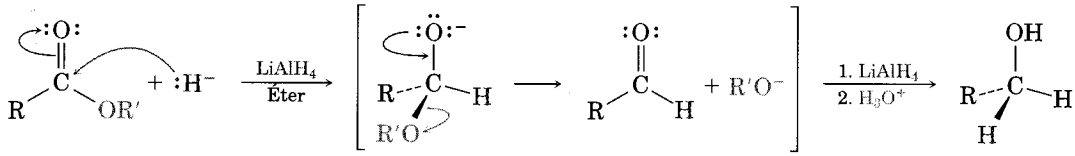


2-pentenoato de etilo **2-penteno-1-ol (91%)**



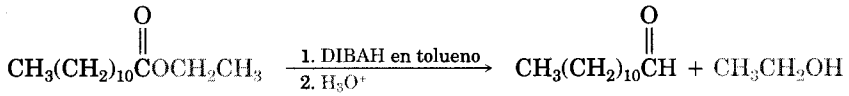
Lactona **1,4-pentanodiol (86%)**

El mecanismo de reducción de un éster (o de una lactona) es similar al de la reducción de un cloruro de ácido. Primero hay una adición de un ion hidruro al grupo carbonilo, seguida por la eliminación de un ion alcóxido para dar un aldehído. La reducción posterior del aldehído produce un alcohol primario.



Alcohol primario

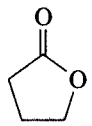
El aldehído intermediario se puede aislar con un equivalente de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH) como agente reductor en lugar de $LiAlH_4$. La reacción se puede realizar a –78 °C para evitar la reducción posterior al alcohol.



Dodecanoato de etilo **Dodecanal (88%)**

en donde DIBAH = $[(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH$

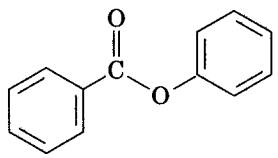
Problema 21.19 ¿Qué producto esperaría de la reacción de la butirolactona con DIBAH a –78 °C?



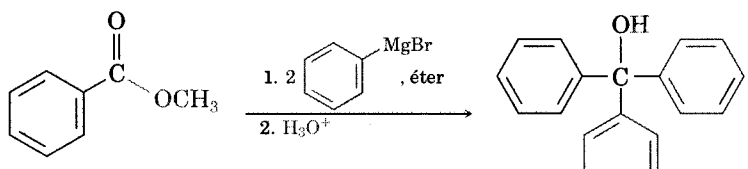
Butirolactona

Problema 21.20 Muestre los productos que se obtendrían por reducción de los ésteres siguientes con $LiAlH_4$:

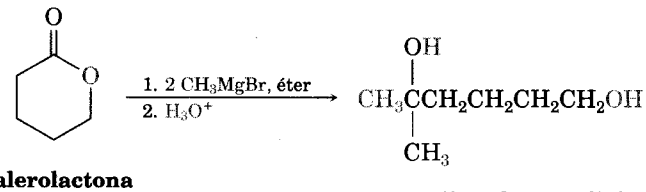
(a) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)COCH_3$

(b) 

Reacción de ésteres con reactivos de Grignard Los ésteres y las lactonas reaccionan con dos equivalentes de un reactivo de Grignard y producen un alcohol terciario en el cual dos de los sustituyentes son idénticos (Sec. 17.6). La reacción se efectúa siguiendo el mecanismo usual de sustitución nucleofílica que da una cetona intermediaria, la cual reacciona después con el reactivo de Grignard y produce el alcohol terciario.



Benzoato de metilo **Trifenilmetanol (96%)**



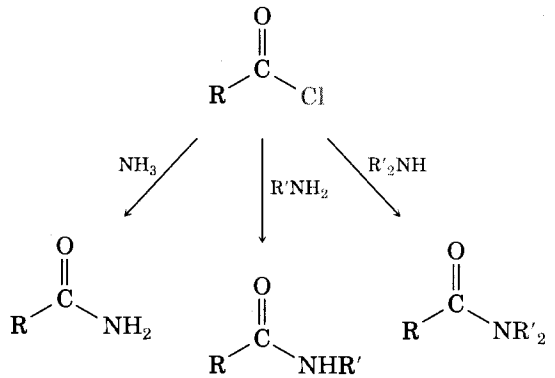
Valerolactona **5-metil-1,5-hexanodiol**

Problema 21.21 ¿De qué éster y de qué reactivo de Grignard debe partir para preparar los alcoholes siguientes?
(a) 2-fenil-2-propanol (b) 1,1-difeniletanol (c) 3-etil-3-heptanol

21.7 Química de las amidas

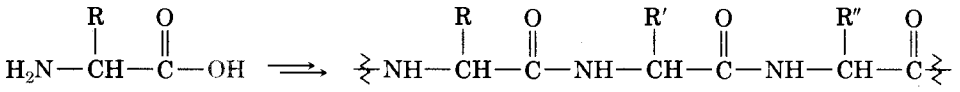
Preparación de amidas

Usualmente las amidas se preparan por medio de la reacción de un cloruro de ácido con una amina (Sec. 21.4). El amoniaco, las aminas monosustituidas y las aminas disustituidas producen esta reacción.



Reacciones de amidas

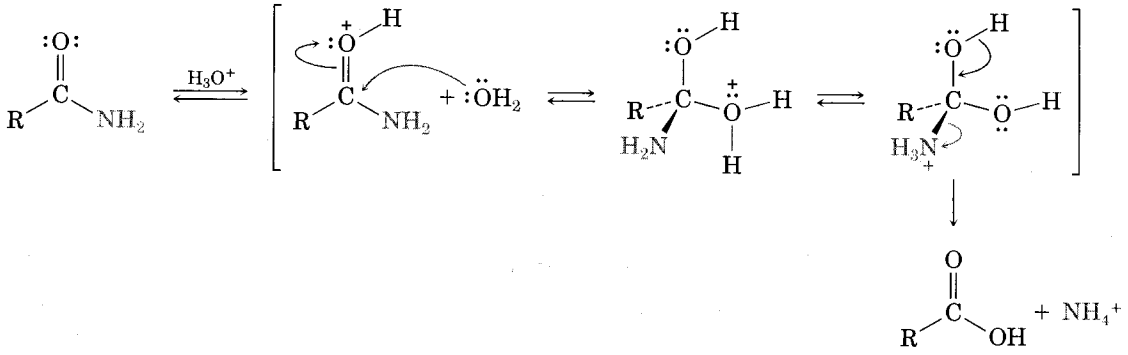
Hidrólisis: conversión de amidas en ácidos carboxílicos ($RCONH_2 \longrightarrow RCOOH$) Las amidas son mucho menos reactivas que los cloruros de ácido, los anhídridos de ácido y los ésteres. Por ejemplo, en el capítulo 26 vimos que el enlace amida es tan estable que sirve como la unidad básica que constituye a las proteínas.



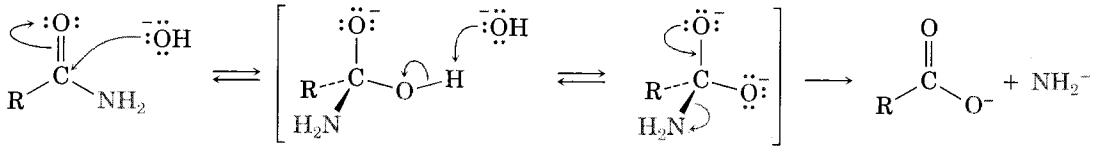
Aminoácidos **Proteína (una poliamida)**

La hidrólisis de las amidas genera ácidos carboxílicos y aminas por calentamiento, ya sea en ácido o base acuoso. Las condiciones que se requieren para dicha hidrólisis son más estrictas que las referentes a la hidrólisis de los cloruros de ácido o los ésteres, pero los mecanismos son similares. La reacción de hidrólisis ácida se efectúa por adición nucleofílica del agua a la amida protonada, seguida por pérdida de amoniaco. La hidrólisis básica se efectúa por la suma nucleofílica del OH^- al grupo carbonilo de la amida, seguida por una desprotonación del grupo –OH y la eliminación del ion amido ($^-NH_2$).

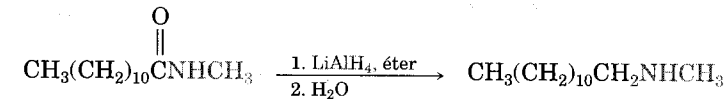
Hidrólisis ácida



Hidrólisis básica

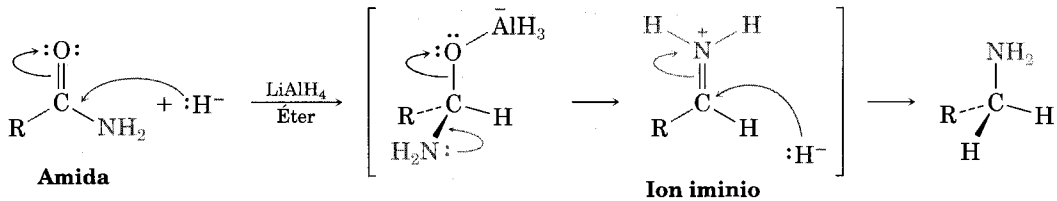


Reducción: conversión de amidas en aminas ($RCONH_2 \longrightarrow RCH_2NH_2$) Como otros derivados del ácido carboxílico, las amidas se pueden reducir con $LiAlH_4$. Sin embargo, el producto de la reducción no es un alcohol, sino una *amina*. El efecto neto de la reducción de una amida es convertir el grupo carbonilo de la amida en un grupo metileno ($C{=}O \longrightarrow CH_2$). Esta clase de reacción es específica de las amidas y no se presenta con otros derivados de ácido carboxílico.

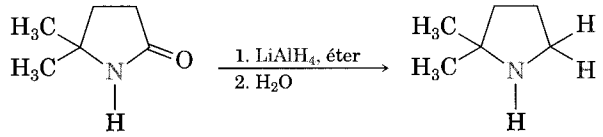


***N*-metildodecanamida** **Dodecilmetilamina (95%)**

La reducción de las amidas se realiza mediante la adición nucleofílica del ion hidruro del grupo carbonilo de la amida, seguida por la expulsión del átomo de *oxígeno* como un anión eliminado para dar un ion iminio intermedio. A continuación, el $LiAlH_4$ reduce el ion iminio intermedio y resulta la amina.

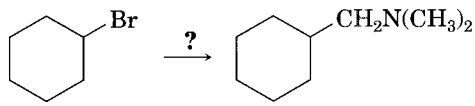


La reducción con hidruro de litio y aluminio tiene la misma efectividad con ambas clases de amidas, acíclicas y cíclicas, o **lactamas**. La reducción de una lactama es un buen método para preparar una amina cíclica.



Problema 21.22 ¿Cómo puede convertir *N*-etilbenzamida en cada uno de los productos siguientes?
(a) Ácido benzoico
(b) Alcohol bencílico
(c) $C_6H_5CH_2NHCH_2CH_3$

Problema 21.23 ¿Cómo usaría la reacción de una amida con $LiAlH_4$ como paso clave para pasar de bromociclohexano a (*N,N*-dimetilaminometil)ciclohexano? Escriba todos los pasos en la secuencia de reacciones.



21.8 Química de los nitrilos

La analogía entre nitrilos y ácidos carboxílicos radica en que ambos tienen un átomo de carbono de triple enlace con un átomo electronegativo, además de un enlace π. Así, las reacciones de los nitrilos y de los derivados de ácido carboxílico son similares.

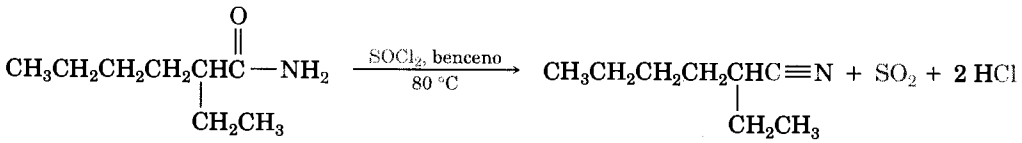


Preparación de nitrilos

El método más sencillo para elaborar nitrilo es una reacción S_N2 de CN^- con un halogenuro de alquilo primario, como explicamos en la sección 20.6. Las restricciones estéricas usuales de S_N2 a la síntesis de nitrilos α–insustituidos, RCH_2CN, limitan este método.

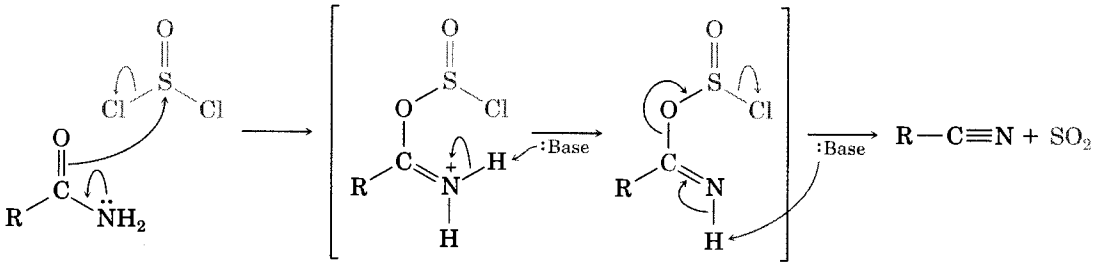
$$RCH_2Br + Na^+ CN^- \xrightarrow[\text{reacción}]{S_N2} RCH_2CN + NaBr$$

Otro método para la preparación de nitrilos es la deshidratación de una amida primaria. Es frecuente utilizar el cloruro de tionilo en la reacción, aunque también trabajan otros deshidratantes como el $POCl_3$ y el anhídrido acético.



2-etilhexanamida **2-etilhexanonitrilo (94%)**

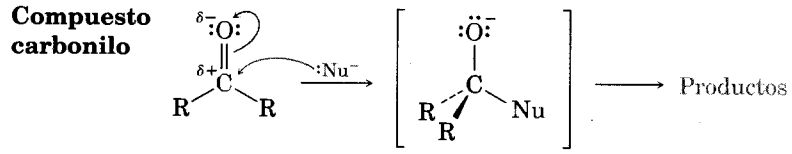
La deshidratación se debe a una reacción inicial del $SOCl_2$ sobre el átomo de oxígeno de la amida, seguida por una reacción de eliminación semejante a E2.



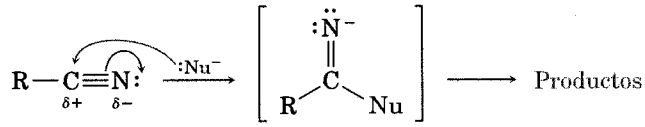
Ambos métodos de síntesis de nitrilos —desplazamiento S_N2 por CN^- sobre un halogenuro de alquilo y una deshidratación de la amida— son útiles, pero la síntesis a partir de las amidas es más general porque no está restringida por el impedimento estérico.

Reacciones de nitrilos

La química de los nitrilos es similar en muchos aspectos a la química de los compuestos carbonilo. Al igual que en los grupos carbonilo, un grupo nitrilo está fuertemente polarizado y vuelve electrofílico al átomo de carbono. Por consiguiente, los nucleófilos atacan a los nitrilos, con lo que aparecen aniones imina con hibridación sp^2 en una reacción análoga a la formación de un ion alcóxido con hibridación sp^3 a partir de la adición nucleofílica a un grupo carbonilo.



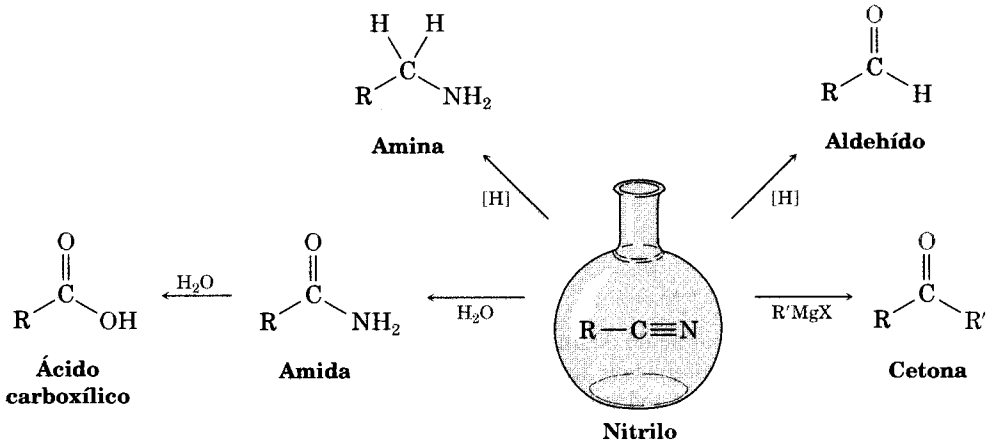
Nitrilo



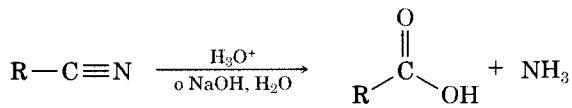
Entre las reacciones importantes de los nitrilos están la hidrólisis, la reducción y la reacción de Grignard para producir cetonas (Fig. 21.11).

FIGURA 21.11 ▼

Algunas reacciones de los nitrilos.



Hidrólisis: conversión de nitrilos en ácidos carboxílicos (RCN ⟶ RCO_2H)
Los nitrilos se hidrolizan con soluciones ácidas o básicas y producen ácidos carboxílicos más amoniaco o una amina:

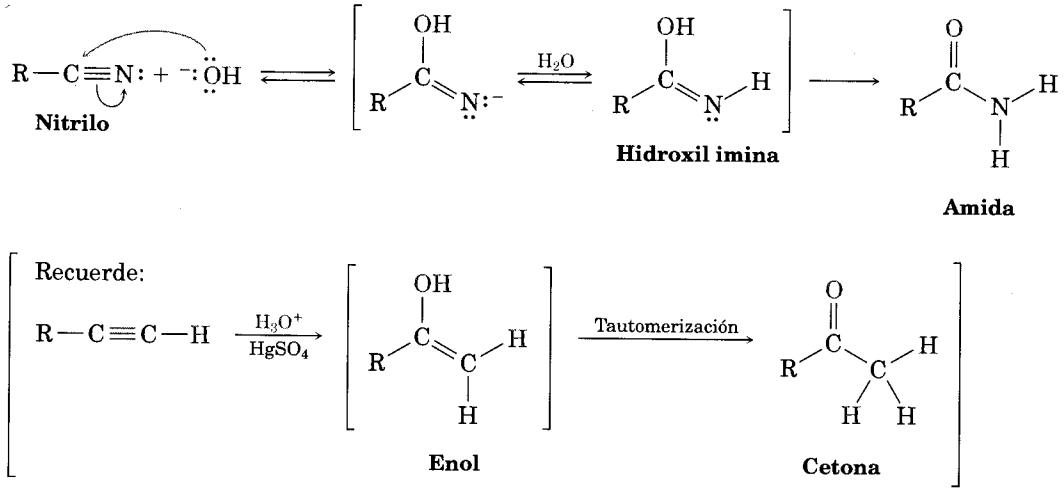


El mecanismo de la hidrólisis básica incluye la adición nucleofílica de un ion hidróxido al enlace C≡N polar de un modo análogo a la suma nucleofílica al enlace polar C=O. En seguida, la hidroxi imina formada se isomeriza a una amida en una etapa similar a la isomerización de enol a cetona (Sec. 8.5). Una hidrólisis posterior de la amida, como se explicó en la sección anterior, produce el ácido carboxílico (Fig. 21.12).

Las condiciones necesarias para la hidrólisis alcalina de un nitrilo son estrictas (KOH, 200°C), de suerte que algunas veces se puede aislar la amida intermedia si se usan condiciones moderadas.

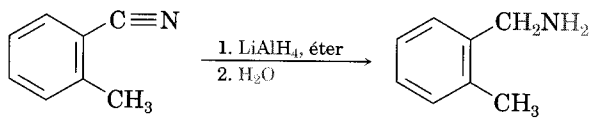
FIGURA 21.12 ▼

Mecanismo de la hidrólisis básica de un nitrilo para producir una amida, la cual es hidrolizada después como ácido carboxílico.



Problema 21.24 La hidrólisis catalizada por ácido de un nitrilo es similar a la hidrólisis de una amida y se efectúa mediante una protonación inicial del átomo de nitrógeno, seguida por adición nucleofílica de agua. Escriba todos los pasos comprendidos en la hidrólisis acídica de un nitrilo para dar un ácido carboxílico; use flechas curvas a fin de representar el flujo de electrones en cada etapa.

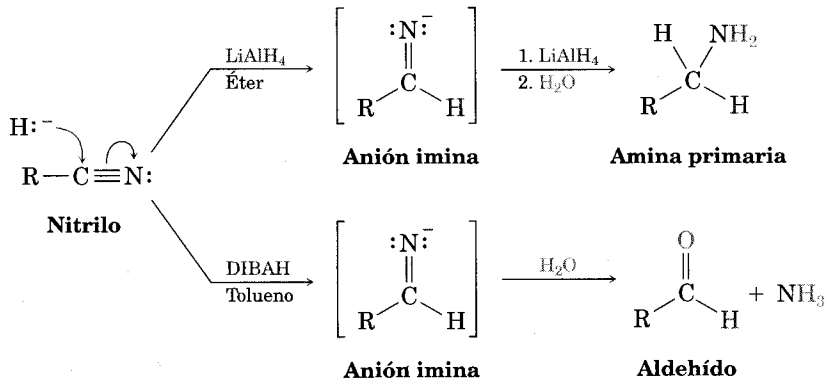
Reducción: conversión de nitrilos en aminas y aldehídos La reducción de un nitrilo con $LiAlH_4$ da una buena cantidad de amina primaria (esto es, tiene un rendimiento alto), por ejemplo:



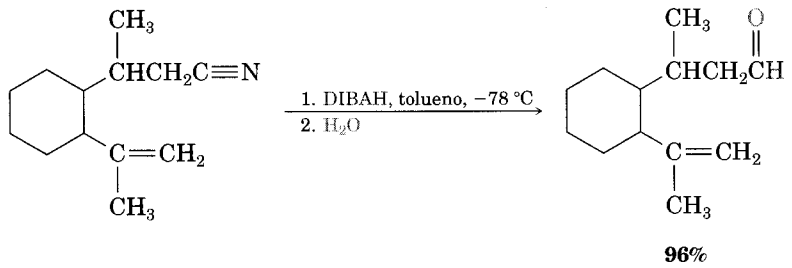
***o*-Metilbenzonitrilo** ***o*-Metilbencilamina (88%)**

La reacción ocurre por la adición nucleofílica de un ion hidruro al enlace polar C≡N, la cual produce un anión imina que experimenta después la suma de un segundo equivalente de hidruro. Sin embargo, si se utiliza un agente reductor menos poderoso —como DIBAH—, no se efectúa la segunda adición del hidruro y la imina intermedia se puede hidrolizar añadiendo agua a fin de producir un alde-

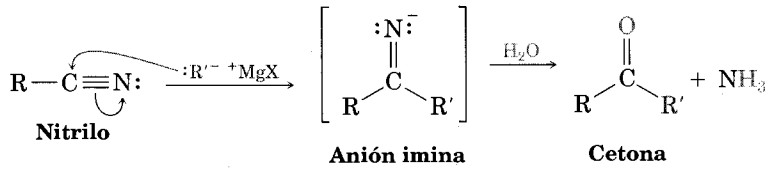
hído. El resultado general —conversión de un nitrilo en un aldehído— es similar a la conversión de éster en aldehído que vimos en la sección 21.6.



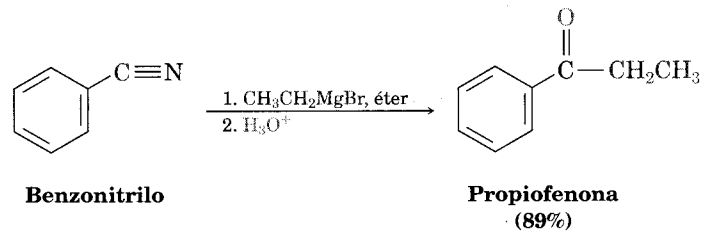
Por ejemplo:



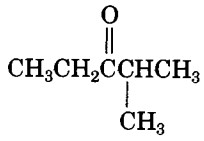
Reacción de nitrilos con reactivos organometálicos Se añade un reactivo de Grignard a un nitrilo y se obtiene un anión imina intermedio que se puede hidrolizar añadiendo agua para producir una cetona:



La reacción es similar a la reducción de un nitrilo con DIBAH para dar un aldehído, excepto que el nucleófilo atacante es un carbanión ($R:^-$) en vez de un ion hidruro. Por ejemplo:



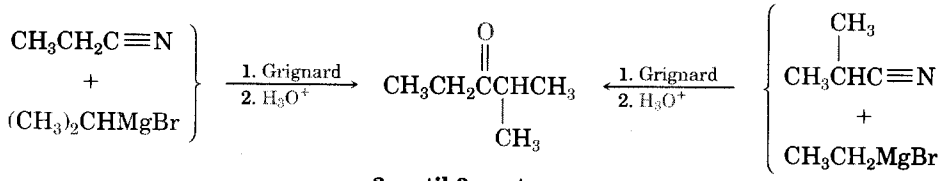
Problema de práctica 21.2 ¿Cómo puede preparar 2-metil-3-pentanona a partir de un nitrilo?



2-metil-3-pentanona

Estrategia A partir de la reacción entre un reactivo de Grignard y un nitrilo con el carbono del C≡N que se convierte en carbono carbonílico, resulta una cetona. Identifique los dos grupos unidos al átomo de carbono del carbonilo en el producto. Uno viene del reactivo de Grignard, y el otro, del nitrilo.

Solución Hay dos posibilidades:



2-metil-3-pentanona

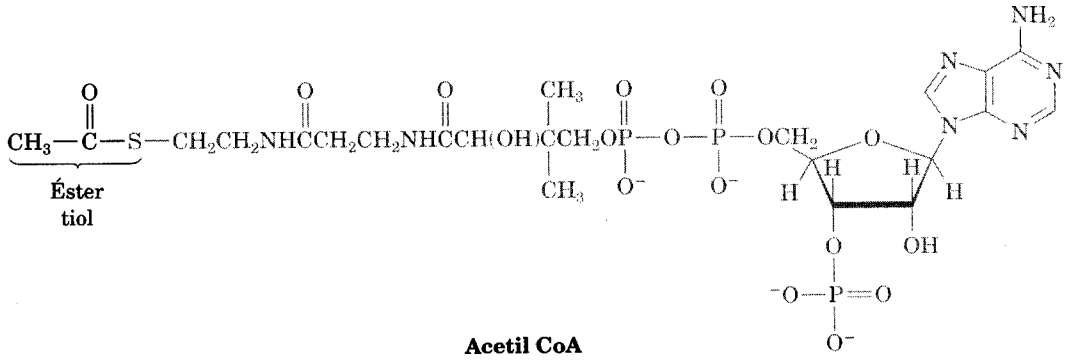
Problema 21.25 ¿Cómo puede preparar cada uno de los compuestos carbonílicos que siguen a partir de un nitrilo?
(a) $CH_3CH_2COCH_2CH_3$ (b) $(CH_3)_2CHCHO$ (c) Acetofenona

Problema 21.26 ¿Cómo prepararía 1-fenil-2-butanona a partir de bromuro de bencilo, $C_6H_5CH_2Br$? Se necesita más de una etapa.

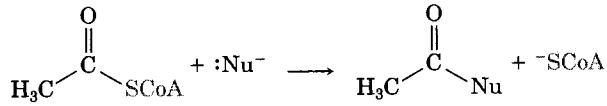
21.9 Ésteres tiol: derivados biológicos de ácidos carboxílicos

La sustitución nucleofílica del acilo se efectúa en los organismos vivos igual que en el laboratorio; en ambos casos se aplican los mismos principios. Sin embargo, la naturaleza usa a menudo un **éster tiol, RCOSR′** como el derivado del ácido, ya que su reactividad es intermedia entre la un anhídrido de ácido y la de un éster. Los ésteres tiol no son tan reactivos como los anhídridos, pero lo son más que los ésteres típicos para el ataque nucleofílico.

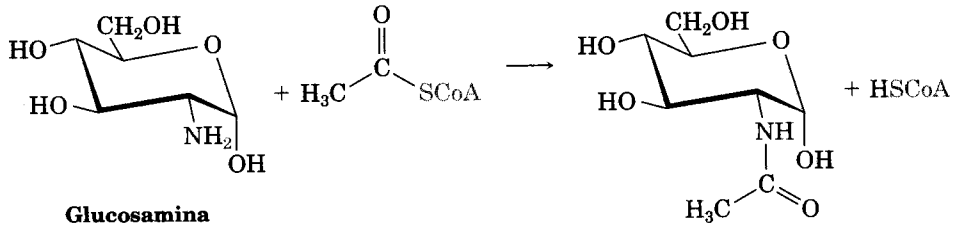
La **acetil coenzima A** (abreviada usualmente **acetil CoA**) es el éster tiol más común en la naturaleza. Se trata de una molécula mucho más compleja que el cloruro de acetilo o el anhídrido acético, aunque sirve para los mismos fines que estos reactivos más sencillos. La naturaleza utiliza acetil CoA como agente acilante reactivo en las reacciones de sustitución nucleofílica de acilo.



Acetil CoA



Como un ejemplo de cómo se usa la acetil CoA en la naturaleza, la *N*-acetilglucosamina, un constituyente importante de las membranas de superficie en las células de los mamíferos, se sintetiza a través de una reacción de aminólisis entre la glucosamina y la acetil CoA. Veremos algunas reacciones de la acetil CoA con más detalle en el capítulo 29.

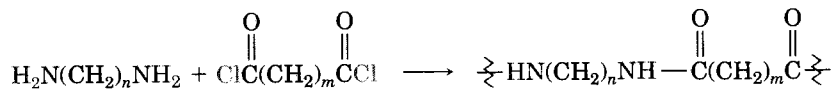


Glucosamina (una amina)

***N*-acetilglucosamina (una amida)**

21.10 Poliamidas y poliésteres: polímeros que crecen en etapas

Cuando una amina reacciona con un cloruro de ácido, resulta una amida (Sec. 21.4) ¿Qué sucedería si se dejara reaccionar una *diamina* y un *cloruro de diácido*? Cada sustancia podría formar *dos* enlaces amida, enlazando más y más moléculas hasta generar una **poliamida** gigante. De igual modo, la reacción de un diol con un diácido puede dar origen a un **poliéster**.



Diamina **Cloruro de diácido** **Poliamida (nailon)**

$$\underset{\text{Diol}}{HO(CH_2)_nOH} + \underset{\text{Diácido}}{HOC(CH_2)_mCOH} \longrightarrow \underset{\text{Poliéster}}{\text{—O(CH}_2)_n\text{O—C(CH}_2)_m\text{C—}} + H_2O$$

Los polímeros de alqueno y de dieno que se explicaron en las secciones 7.10 y 14.7 se denominan **polímeros de crecimiento en cadena** porque se producen por reacciones en cadena. Un iniciador se suma a un enlace C=C y da un intermedio reactivo, el cual se añade a una segunda molécula de alqueno y produce otro intermedio, que se adiciona a una tercera molécula y así sucesivamente. En cambio, se dice que las poliamidas y los poliésteres son **polímeros que crecen en etapas** porque cada enlace en el polímero se forma independientemente de los otros. Se ha fabricado un gran número de estos últimos polímeros; algunos de los más importantes se encuentran en la tabla 21.2.



Wallace Hume Carothers

Wallace Hume Carothers (1896-1937) nació en Burlington, Iowa, en 1896, y recibió su doctorado en la Universidad de Illinois en 1924 con Roger Adams. Empezó su carrera docente ocupando brevemente diversos puestos en la enseñanza en las universidades de Dakota del Sur, Illinois y Harvard, la cual dejó para irse a la Compañía Du Pont en 1928, donde encabezó su nuevo programa de investigación química sobre polímeros. Una prolongada lucha contra la depresión lo llevó al suicidio después de solamente nueve años en Du Pont.

Poliamidas (nailons)

El mejor conocido de los polímeros que crecen en etapas son las poliamidas o nailons, preparados por primera vez por Wallace Carothers, en la Compañía Du Pont, mediante el calentamiento de una diamina con un diácido. Por ejemplo, el nailon 66 se prepara por medio de la reacción del ácido adípico con hexametilendiamina a 280°C. La designación "66" indica el número de átomos de carbono en la diamina (el primer 6) y en el diácido (el segundo 6).

$$\underset{\text{Ácido adípico}}{HOCCH_2CH_2CH_2CH_2COH} + \underset{\text{Hexametilendiamina}}{H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2}$$

$$\downarrow \text{Calor}$$

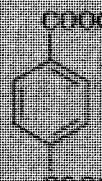
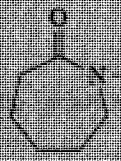
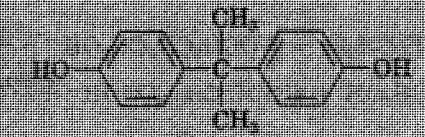
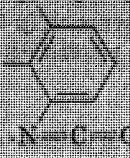
$$\underset{\text{Nailon 66}}{\text{—CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C—NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH—}}_n + 2n\ H_2O$$

El nailon se usa en aplicaciones de ingeniería y en la fabricación de fibras. Una combinación de alta fuerza al impacto y resistencia a la abrasión hace que el nailon se utilice en una amplia variedad de aplicaciones, desde ropa hasta cuerdas para llantas y sogas de Perlon para el montañismo.

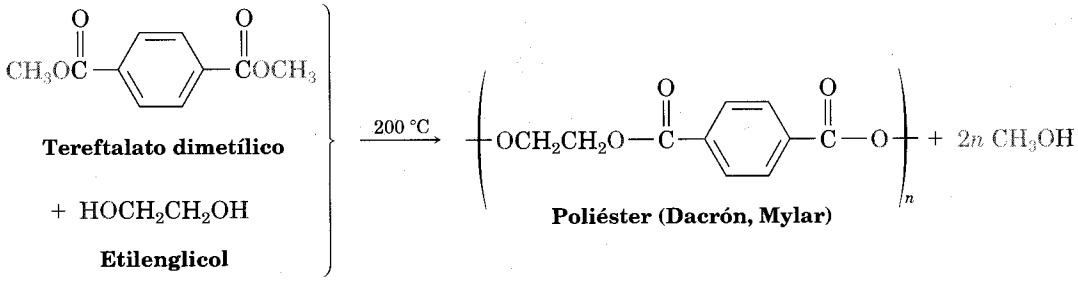
Poliésteres

El poliéster más usado se fabrica mediante la reacción entre el tereftalato de dimetilo y el etilenglicol. El producto se usa con el nombre registrado de Dacrón en la elaboración de fibras para ropas y cuerdas para llantas, y con el nombre de

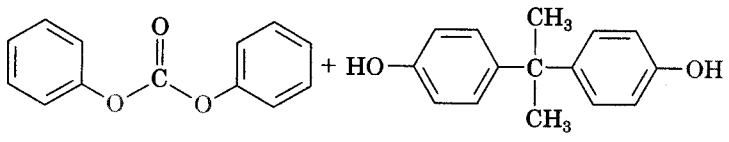
TABLA 21.2 Algunos polímeros que crecen en etapas comunes y sus usos

Nombre del monómero	Fórmula	Nombre registrado o común del polímero	Usos
Hexametilendiamina	$H_2N(CH_2)_6NH_2$	Nailon 66	Fibras, ropa, cuerdas para llantas, cojinetes
Ácido adípico	$HOOC(CH_2)_4COOH$		
Etilenglicol	$HOCH_2CH_2OH$	Dacrón, Terileno, Mylar	Fibras, ropa, cuerdas para llantas, películas
Tereftalato dimetílico			
Caprolactama		Nailon 6, Perlon	Fibras, artículos moldeados grandes
Bisfenol A		Lexán, policarbonato	Artículos moldeados, bastidores de maquinaria
Carbonato difenílico	$C_6H_5OCOOC_6H_5$		
Poli(2-buteno-1,4-diol)	$HO(CH_2CH{=}CHCH_2O)_nH$	Poliuretano, Spandex	Espumas, fibras, recubrimientos
Tolueno-2,6-diisocianato			

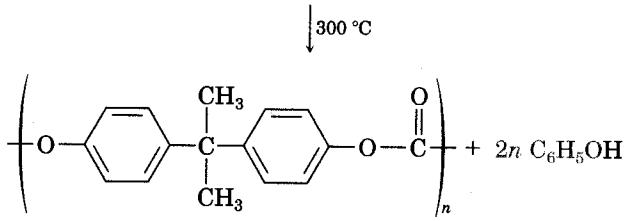
Mylar en la fabricación de cintas para grabar. La resistencia a la tensión de la película de poli(tereftalato de etileno) es casi igual a la del acero.



Lexán, un policarbonato preparado a partir de carbonato de difenilo y bisfenol A, es otro poliéster valioso en términos comerciales. Lexán tiene una resistencia al impacto inusualmente elevada, que lo vuelve muy útil en bastidores para maquinaria, teléfonos y cascos de seguridad para ciclistas.

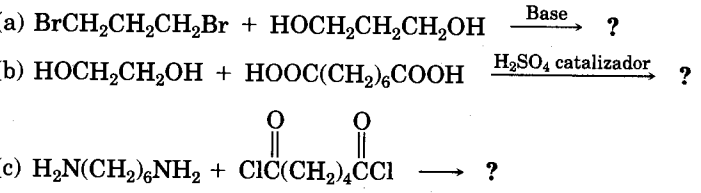


Carbonato de difenilo **Bisfenol A**



Lexán

Problema 21.27 Dibuje las estructuras de los polímeros que crecen en etapas que podrían obtenerse de las reacciones siguientes:



Problema 21.28 Kevlar, un polímero de nailon preparado mediante la reacción del ácido 1,4-bencenodicarboxílico (ácido tereftálico) con 1,4-diaminobenceno (*p*-fenilendiamina), es tan resistente que se puede usar para fabricar chalecos a prueba de balas. Dibuje la estructura de un segmento de Kevlar.

Problema 21.29 Trace la estructura del polímero que esperaría obtener de la reacción de tereftalato dimetílico con un triol —por ejemplo, glicerol—. ¿Qué estructura característica tiene este polímero que no existe en el dacrón? ¿Cómo piensa que esta característica afecta las propiedades del polímero?

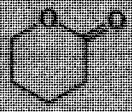
21.11 Espectroscopia de derivados de ácidos carboxílicos y nitrilos

Espectroscopia en el infrarrojo

Todos los compuestos que contienen carbonilo tienen absorciones intensas en el IR en el intervalo de 1650-1850 cm^{-1}. Como se aprecia en la tabla 21.3, la posición exacta de la absorción informa acerca de la clase específica del grupo carbonilo. Con fines de comparación, en la tabla se incluyen las absorciones al IR de

aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos, más las cifras para los derivados del ácido carboxílico y nitrilos.

TABLA 21.3 Absorciones en el infrarrojo de algunos compuestos carbonilos y nitrilos

Tipo de carbonilo	Ejemplo	Absorción del carbonilo en el infrarrojo (cm^{-1})
Cloruro de ácido alifático	Cloruro de acetilo	1810
Cloruro de ácido aromático	Cloruro de Benzoilo	1770
Anhídrido de ácido alifático	Anhídrido acético	1820, 1760
Éster alifático	Acetato de etilo	1735
Éster aromático	Benzoato de etilo	1720
Lactona de anillo de seis miembros		1735
Amida alifática	Acetamida	1690
Amida aromática	Benzamida	1675
Amida *N*-sustituida	*N*-Metilacetamida	1680
Amida *N,N*-disustituida	*N,N*-Dimetilacetamida	1650
Nitrilo alifático	Acetonitrilo	2250
Nitrilo aromático	Benzonitrilo	2230
Aldehído alifático	Acetaldehído	1730
Cetona alifática	Acetona	1715
Ácido carboxílico alifático	Ácido acético	1710

Los cloruros de ácido se detectan con facilidad por su absorción característica cercana a 1800 cm^{-1}. Los anhídridos de ácido se identifican porque muestran dos absorciones en la región del carboxilo, una a 1820 cm^{-1} y otra a 1760 cm^{-1}. Los ésteres se detectan por su absorción a 1735 cm^{-1}, una posición algo más elevada que para los aldehídos o las cetonas. Las amidas, en cambio, absorben cerca del extremo bajo del número de onda de la región del carbonilo y el grado de sustitución en el nitrógeno afecta la posición exacta de la banda al IR. Es fácil reconocer los nitrilos por la presencia de una absorción intensa cerca de 2250 cm^{-1}. Como pocos otros grupos funcionales absorben en esta región, la espectroscopia al IR es una excelente manera de reconocer los nitrilos.

Problema 21.30 ¿Qué clase de grupos funcionales pueden tener los compuestos que presentan las siguientes absorciones en el IR?
(a) Absorción a 1735 cm^{-1} (b) Absorción a 1810 cm^{-1}
(c) Absorciones a 2500–3300 cm^{-1} y 1710 cm^{-1}
(d) Absorción a 2250 cm^{-1} (e) Absorción a 1715 cm^{-1}

Problema 21.31 Proponga estructuras para los compuestos que tienen las fórmulas y absorciones en el IR siguientes:

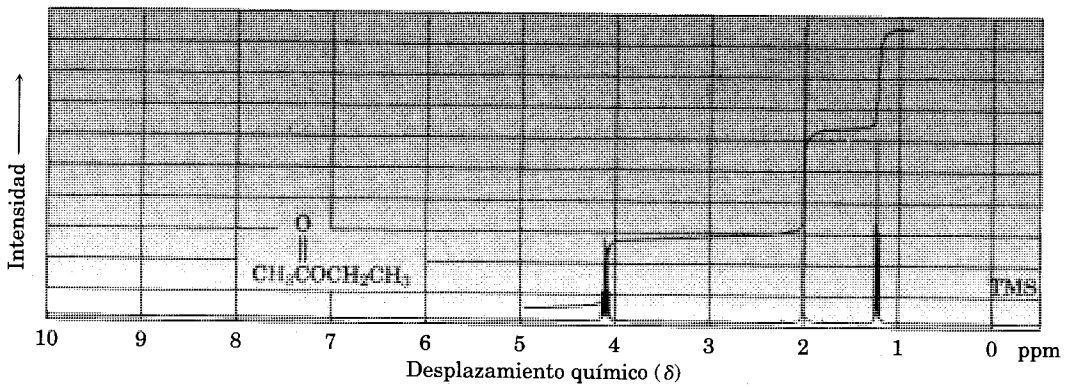
(a) C_3H_5N, 2250 cm^{-1}
(b) $C_6H_{12}O_2$, 1735 cm^{-1}
(c) C_4H_9NO, 1650 cm^{-1}
(d) C_4H_5ClO, 1780 cm^{-1}

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los hidrógenos en el carbono siguiente a un grupo carbonilo están ligeramente desprotegidos y absorben cerca de 2 δ en el espectro ^1H RMN. Sin embargo, la naturaleza exacta de la naturaleza del grupo carbonilo no se puede determinar por ^1H RMN, debido a que todos los derivados de ácido absorben en el mismo intervalo. En la figura 21.13 se ilustra el espectro de ^1H RMN del acetato de etilo.

FIGURA 21.13 ▼

Espectro de RMN protónica del acetato de etilo.



Aunque la ^{13}C RMN ayuda a determinar la presencia o ausencia de un grupo carbonilo en una molécula cuya estructura se desconoce, es difícil obtener una información precisa acerca de la naturaleza de dicho grupo. Los aldehídos y cetonas absorben cerca de 200 δ, mientras que los átomos de carbono del carbonilo de varios derivados de ácido lo hacen en el intervalo de 160-180 δ (tabla 21.4).

TABLA 21.4 Absorciones ^{13}C RMN en algunos compuestos carbonílicos

Compuesto	Absorción (δ)	Compuesto	Absorción (δ)
Ácido acético	177.5	Anhídrido acético	166.9
Acetato de etilo	170.7	Acetonitrilo	117.4
Cloruro de acetilo	170.3	Acetona	205.6
Acetamida	172.6	Acetaldehído	201.0

QUÍMICA EN ACCIÓN

Antibióticos β-lactámicos

El valor del trabajo duro y el pensamiento lógico no se debe subestimar, aunque la buena suerte también interviene en la mayor parte de los verdaderos descubrimientos científicos. Lo que se ha llamado el "ejemplo supremo [de la suerte] en toda la historia científica" ocurrió a finales del verano de 1928 cuando el bacteriólogo escocés Alexander Fleming se fue de vacaciones y dejó en su laboratorio una placa de cultivo recientemente inoculada con la bacteria *Staphylococcus aureus*.

Mientras estaba fuera, ocurrió una cadena extraordinaria de hechos. Primero, nueve días de frío disminuyeron la temperatura del laboratorio hasta el punto en que el *Staphylococcus* de la placa no se pudo desarrollar. Durante ese tiempo se habían desarrollado en el piso esporas del moho *Penicillium notatum*, que fueron arrastradas al interior del laboratorio y aterrizaron en la placa de cultivo. Entonces hubo un aumento en la temperatura y tanto el *Staphylococcus* como el *Penicillium* empezaron a desarrollarse. Al regresar de sus vacaciones, Fleming desechó la placa y la puso en una bandeja con antiséptico, con la intención de esterilizarla. Evidentemente, la placa no se hundió lo suficiente en el antiséptico, porque cuando el bacteriólogo le dirigió una ojeada pocos días después, lo que vio cambió el curso de la historia humana: notó que el moho *Penicillium* parecía disolver las colonias de *Staphylococci* al desarrollarse.

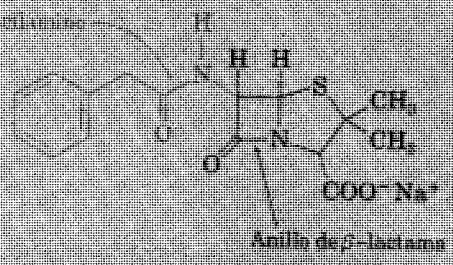
Fleming consideró que el moho *Penicillium* producía una sustancia química que mataba a la bacteria *Staphylococcus* y tardó varios años intentando aislarla. Finalmente, en 1939, el patólogo australiano Howard Florey y el refugiado alemán Ernst Chain lograron separar la sustancia activa, llamada *penicilina*. Pronto se pudo demostrar la capacidad dramática de la penicilina para curar infecciones en ratones y poco después se realizaron pruebas exitosas en seres humanos. Hacia 1943, la penicilina se producía a gran escala para uso militar y en 1944 ya se utilizaba en la población civil. Fleming, Florey y Chain compartieron el Premio Nobel 1945 en medicina.

Ahora llamada bencilpenicilina, o penicilina G, la primera sustancia descubierta por Fleming no es sino parte de una amplia clase de los antibióticos β-lactámicos, compuestos por un anillo lactama (amida cíclica) de cuatro miembros. El anillo de lactama de cuatro miembros está fusionado a un anillo de cinco miembros que contiene azufre, en tanto que el átomo de carbono adyacente que sigue al grupo carbonilo de la lactama está unido a un sustituyente acilamino RCONH−. Esta cadena lateral acilamino se puede variar en el laboratorio para proporcionar cientos de análogos de la penicilina con perfiles diferentes de actividad biológica. Por ejemplo, la ampicilina tiene un sustituyente α-aminofenil acetamido [$C_6H_5CH(NH_2)CONH-$].



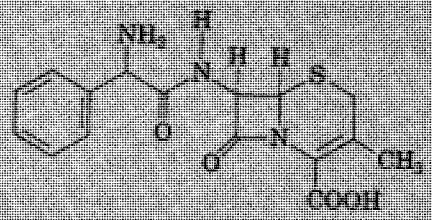
Moho de *Penicillium* creciendo en una caja de petri.

(continúa) ▶



Bencilpenicilina (penicilina G)

Las *cefalosporinas* se relacionan muy de cerca con las penicilinas. Se trata de un grupo de antibióticos β-lactámicos que poseen un anillo insaturado, de seis miembros, que contiene azufre. La Cefalexina, comercializada con el nombre registrado de Keflex, es un ejemplo. Por lo general tienen una actividad antibacteriana mucho mayor que las penicilinas, en especial contra cepas de bacterias resistentes.



Cefalexina (una cefalosporina)

La actividad biológica de penicilinas y cefalosporinas se debe a la presencia del anillo de β-lactama sometido a una fuerte tensión, el cual reacciona y desactiva a la enzima transpeptidasa, indispensable para sintetizar y reparar las paredes bacterianas. Con la pared incompleta o debilitada, la célula bacteriana se rompe y muere.

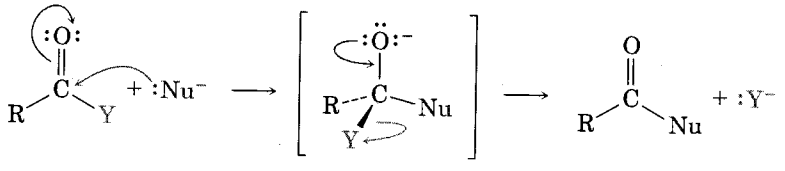
Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

acetilcoenzima A (acetil CoA), 878
amida ($RCONH_2$), 845
anhídrido de ácido (RCO_2COR'), 845
derivado de ácido carboxílico, 843
éster (RCO_2R'), 846
éster tiol (RCOSR'), 877S
esterificación de Fischer, 855
halogenuro de ácido (RCOX), 844

Los ácidos carboxílicos se pueden transformar en una diversidad de **derivados de ácido,** en los cuales otro sustituyente reemplaza al grupo –OH del carboxilo. Los más comunes de tales derivados son los **halogenuros de ácido, anhídridos de ácido, ésteres** y **amidas.**

La **reacción de sustitución nucleofílica del acilo** domina en la química de los derivados de ácido carboxílico. El mecanismo de esta sustitución comprende la adición de un nucleófilo al grupo polar carbonilo del derivado de ácido, seguida por la expulsión de un grupo saliente del intermediario tetraédrico.



donde Y = F, Cl, Br, I (halogenuro de ácido); OR (éster); OCOR (anhídrido) o NH_2 (amida)

lactama, 873
lactona, 866
nailon, 850
nitrilo (RC≡N), 846
poliamida, 879
polímero que crece en etapas, 880
polímeros de crecimiento en cadena, 880
saponificación, 867
sustitución nucleofílica del acilo, 844

La reactividad de un derivado de ácido hacia la sustitución depende tanto del ambiente estérico cerca del grupo carbonilo como de la naturaleza electrónica del sustituyente, Y. El orden de reactividad es:

Halogenuro de ácido > Anhídrido de ácido > Éster > **Amida**

Las reacciones más comunes de los derivados de ácido carboxílico son la sustitución por agua (*hidrólisis*), que produce un ácido; por un alcohol (*alcohólisis*), la cual origina un éster; por una amina (*aminólisis*), que da lugar a una amida; por un ion hidruro, cuyo resultado es un alcohol (*reducción*), y por un reactivo organometálico, que genera un alcohol (*reacción de Grignard*).

Los **nitrilos** presentan adición nucleofílica al enlace polar C≡N en la misma forma que los compuestos carbonilo. Las reacciones más importantes de los nitrilos son su hidrólisis a ácidos carboxílicos, reducción a aminas primarias, reducción parcial a aldehídos y reacción con reactivos organometálicos para producir cetonas.

La naturaleza usa las reacciones de sustitución nucleofílica de acilos en la biosíntesis de muchas moléculas, donde emplea **ésteres tiol** para ese propósito. La **acetil coenzima A (acetil CoA)** es un éster tiol complejo que se utiliza en los sistemas de los seres vivos para acetilar aminas y alcoholes.

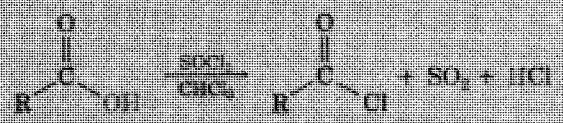
Los **polímeros que crecen en etapas** —por ejemplo, las poliamidas y los poliésteres— se preparan a partir de reacciones entre moléculas bifuncionales. Las **poliamidas (nailons)** se forman por crecimiento en etapas debido a la polimerización entre un diácido y una diamina; los **poliésteres** se forman a partir de un diácido y un diol.

La espectroscopia en el infrarrojo es una valiosa herramienta para el análisis estructural de los derivados de ácido. Los cloruros de ácido, los anhídridos, los ésteres, las amidas y los nitrilos muestran absorciones características en el infrarrojo que sirven para reconocer estos grupos funcionales cuando se encuentran en compuestos desconocidos.

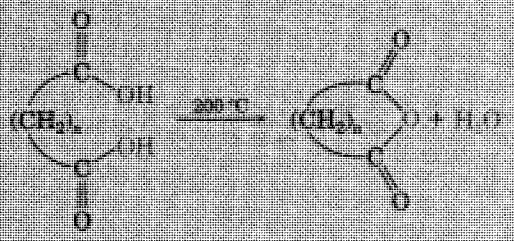
Resumen de reacciones

1. Reacciones de ácidos carboxílicos (Sec. 21.3)

(a) Conversión en cloruros de ácido



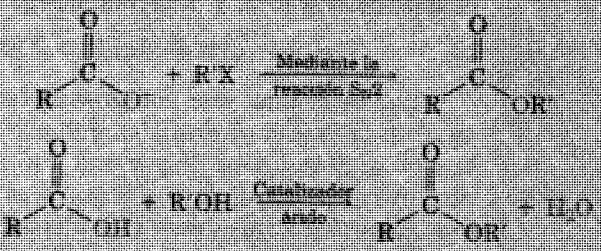
(b) Conversión en anhídridos de ácido cíclico



donde $n = 2$ o 3

(continúa) ▶

(c) Conversión en ésteres



2. Reacciones de los cloruros de ácido (Sec. 21.4)

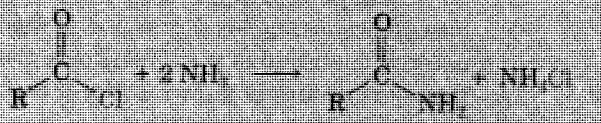
(a) Hidrólisis para producir ácidos



(b) Alcohólisis para producir ésteres



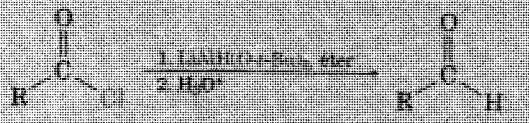
(c) Aminólisis para dar amidas



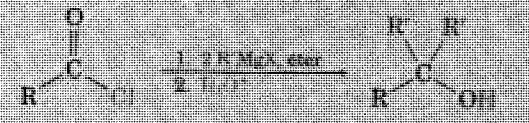
(d) Reducción para producir alcoholes primarios



(e) Reducción parcial para producir aldehídos



(f) Reacción de Grignard para producir alcoholes terciarios



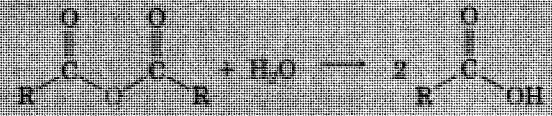
(g) Reacción con diorganocobre para producir cetonas



(continúa) ▶

3. Reacciones de anhídridos de ácido (Sec. 21.5)

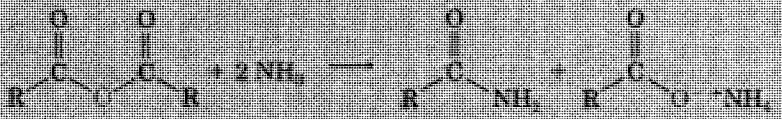
(a) Hidrólisis para producir ácidos



(b) Alcohólisis para producir ésteres



(c) Aminólisis para producir amidas



(d) Reducción para producir alcoholes primarios

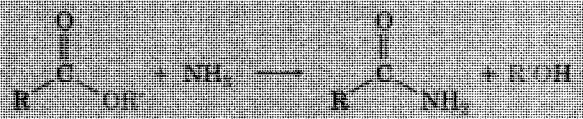


4. Reacciones de ésteres y lactonas (Sec. 21.6)

(a) Hidrólisis para producir ácidos



(b) Aminólisis para producir amidas



(c) Reducción para producir alcoholes



(d) Reducción parcial para producir aldehídos



(continúa) ▶

(e) Reacción de Grignard para producir alcoholes terciarios



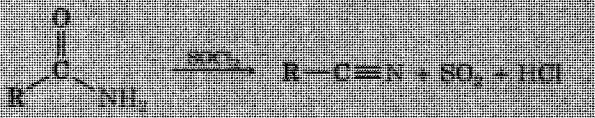
5. Reacciones de amidas y lactamas
(a) Hidrólisis para producir ácidos (Sec. 21.7)



(b) Reducción para producir aminas (Sec. 21.7)



(c) Deshidratación de amidas primarias para producir nitrilos (Sec. 21.8)



6. Reacciones de nitrilos (Sec. 21.8)
(a) Hidrólisis para producir ácidos carboxílicos



(b) Hidrólisis parcial para producir amidas



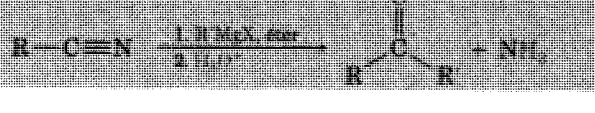
(c) Reducción para producir aminas primarias



(d) Reducción parcial para producir aldehídos



(e) Reacción con los reactivos de Grignard para producir cetonas

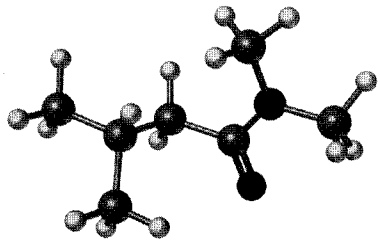


Visualización de la química

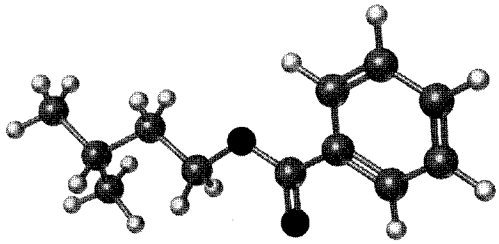
(Los problemas 21.1 a 21.31 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

21.32 Denomine los compuestos siguientes:

(a)

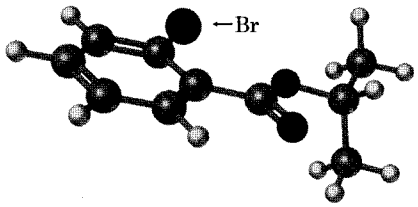


(b)

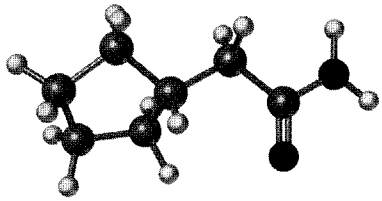


21.33 ¿Cómo podría preparar los compuestos siguientes a partir de un ácido carboxílico apropiado y algunos otros reactivos necesarios? (negro = O.)

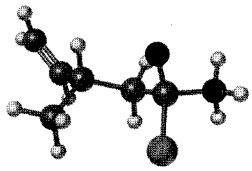
(a)



(b)



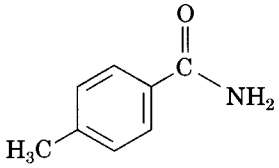
21.34 La estructura siguiente representa un ion alcóxido intermediario tetraédrico, que se formó por la adición de un nucleófilo a un derivado del ácido carboxílico. Identifique al nucleófilo, al grupo saliente, al derivado de ácido del que se partió y el producto final.



Problemas adicionales

21.35 Dé los nombres IUPAC de los compuestos siguientes:

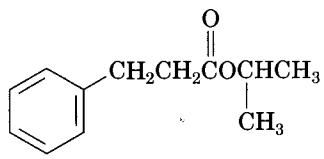
(a)



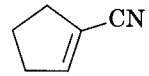
(b) $CH_3CH_2CH(CH_2CH_3)CH{=}CHCN$

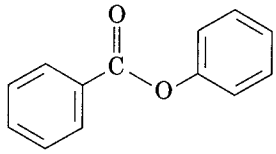
(c) $CH_3OCCH_2CH_2COCH_3$ (con O sobre cada C)

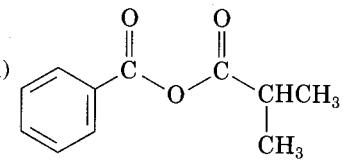
(d)



(e) $CH_3CHCH_2CNHCH_3$ (Br, O)

(f) 

(g) 

(h) 

21.36 Dibuje las estructuras que corresponden a estos nombres:
(a) *p*-bromofenilacetamida (b) *m*-benzoilbenzonitrilo
(c) 2,2-dimetilhexanamida (d) Ciclohexanocarboxilato de ciclohexilo
(e) 2-ciclobutenocarbonitrilo (f) Dicloruro de 2-propilbutanodioílo

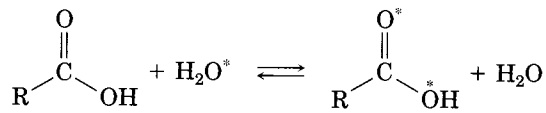
21.37 Dibuje y denomine los compuestos que concuerden con las descripciones siguientes:
(a) Tres cloruros de ácido que tengan la fórmula C_6H_9ClO
(b) Tres amidas con tienen la fórmula $C_7H_{11}NO$
(c) Tres nitrilos que posean la fórmula C_5H_7N

21.38 Se ha encontrado el siguiente orden de reactividad para la saponificación de acetatos de alquilo con NaOH acuoso. Explique el motivo.

$$CH_3CO_2CH_3 > CH_3CO_2CH_2CH_3 > CH_3CO_2CH(CH_3)_2 > CH_3CO_2C(CH_3)_3$$

21.39 Explique el comentario respecto de la inutilidad de intentar la esterificación de Fisher del ácido 2,4,6-trimetilbenzoico con metanol y HCl. No se obtiene éster alguno y el ácido se recupera inalterado. ¿Qué método alterno de esterificación podría funcionar?

21.40 Cuando un ácido carboxílico se disuelve en agua marcada isotópicamente, el átomo marcado se incorpora con rapidez a los *dos* oxígenos del ácido carboxílico. Explique el motivo.

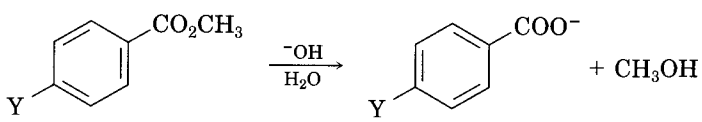


21.41 Sugiera algunos métodos para preparar acetofenona (fenilmetil cetona) a partir de los compuestos siguientes:
(a) Benceno (b) Bromobenceno (c) Benzoato de metilo
(d) Benzonitrilo (e) Estireno

21.42 Se ha encontrado el siguiente orden de reactividad para la hidrólisis básica de benzoatos de metilo *p*-sustituidos:

$$Y = NO_2 > Br > H > CH_3 > OCH_3$$

¿Cómo puede explicar este orden de reactividad? ¿Qué lugar puede esperar para Y = C≡N, Y = CHO y Y = NH_2 en esta lista?



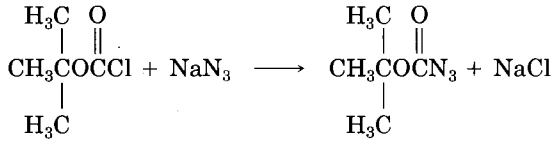
21.43 ¿Cómo prepararía los compuestos siguientes a partir del ácido butanoico?

(a) 1-butanol (b) Butanal (c) 1-bromobutano
(d) Pentanonitrilo (e) 1-buteno (f) *N*-metilpentanamida
(g) 2-hexanona (h) Butilbenceno

21.44 ¿Qué producto espera obtener de la reacción de Grignard con demasiado bromuro de fenilmagnesio y carbonato dimetílico, $CH_3OCOOCH_3$?

21.45 Cuando el benzoato de *etilo* se calienta en metanol que contiene una pequeña cantidad de HCl, se forma benzoato de *metilo*. Proponga un mecanismo para la reacción.

21.46 La azida de *ter*-butoxicarbonilo, un reactivo que se utiliza en la síntesis de proteínas, se prepara tratando el cloruro de *ter*-butoxicarbonilo con azida de sodio. Proponga un mecanismo para esta reacción.



21.47 Pronostique el producto, si lo hay, de la reacción entre el cloruro de propanoílo y los reactivos siguientes:

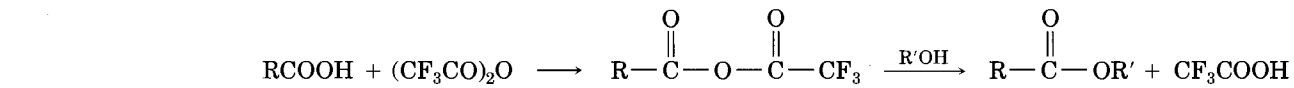
(a) $(C_6H_5)_2CuLi$ en éter (b) $LiAlH_4$, después H_3O^+ (c) CH_3MgBr, después H_3O^+
(d) $Li(O\text{-}t\text{-}Bu)_3AlH$ (e) H_3O^+ (f) Ciclohexanol
(g) Anilina (h) $CH_3COO^{-+}Na$

21.48 Responda el problema 21.47 para la reacción de los reactivos de la lista con propanoato de metilo.

21.49 Conteste el problema 21.47 para la reacción de los reactivos de la lista con propanamida y con propanonitrilo.

21.50 En la sección 21.6 dijimos que los estudios de los mecanismos de la hidrólisis de ésteres se han realizado utilizando propanoato de etilo marcado con ^{18}O en el oxígeno semejante a éter. Suponga que el ácido acético marcado con ^{18}O es la única fuente de oxígeno isotópico y proponga una síntesis del propanoato de etilo marcado.

21.51 El tratamiento de un ácido carboxílico con anhídrido trifluoroacético lleva a un anhídrido asimétrico, que reacciona rápidamente con alcohol para dar un éster:



(a) Proponga un mecanismo para la formación del anhídrido asimétrico.
(b) ¿Por qué el anhídrido asimétrico es extraordinariamente reactivo?
(c) ¿Por qué el anhídrido asimétrico reacciona en la forma indicada en vez de producir éster trifluoroacetato y ácido carboxílico?

21.52 ¿Cómo convertiría pentanonitrilo en las sustancias siguientes? Se puede necesitar más de un paso.

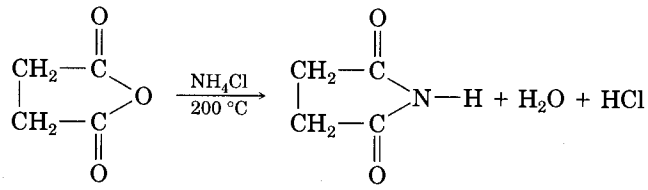
(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ (b) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$
(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ (d) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH(OH)CH_3$
(e) $CH_3CH_2CH_2CH_2CHO$

21.53 Enumere las formas de transformar ciclohexanol en ciclohexanocarbaldehído (trate de que sean al menos cuatro).

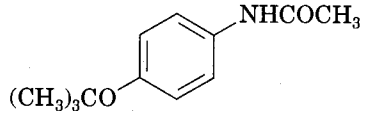
21.54 Un método para preparar la 1,6-hexanodiamina necesaria para fabricar el nailon parte de 1,3-butadieno. ¿Cómo lograría esta síntesis?

$$H_2C{=}CHCH{=}CH_2 \xrightarrow{?} H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$$

21.55 El anhídrido succínico produce succinimida cuando se calienta con cloruro de amonio a 200 °C. Proponga un mecanismo para esta reacción. ¿Por qué supone que se necesite esta alta temperatura?

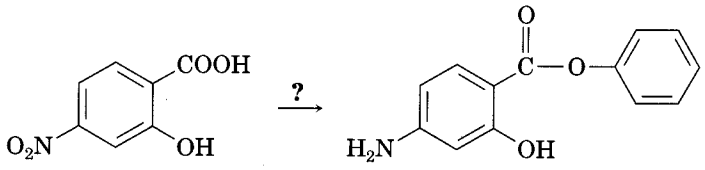


21.56 La butacetina es un agente analgésico (para eliminar el dolor) que se sintetiza comercialmente a partir de *p*-fluoronitrobenceno. Proponga una síntesis.



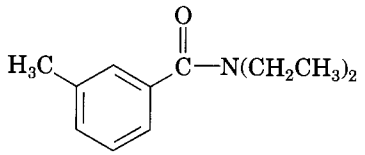
Butacetina

21.57 El 4-aminosalicilato de fenilo es un fármaco antituberculoso. Proponga una síntesis de este compuesto partiendo de ácido 4-nitrosalicílico.



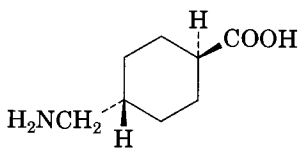
Ácido 4-nitrosalicílico **4-aminosalicilato de fenilo**

21.58 La *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) es el ingrediente activo en muchas preparaciones usadas como repelentes de insectos. ¿Cómo podría sintetizarla a partir de *m*-bromotolueno?



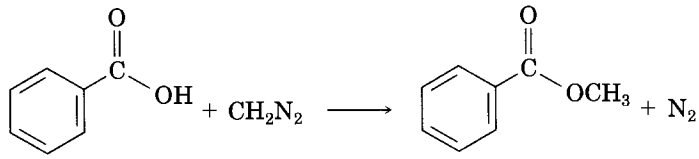
***N,N*-Dietil-*m*-toluamida**

21.59 El ácido tranexámico es un fármaco útil contra la coagulación de la sangre, se prepara comercialmente a partir de *p*-metilbenzonitrilo. Formule las etapas que se deben usar en la síntesis. (No se preocupe por los isómeros cis-trans. El calentamiento a 300°C los interconvierte.)



Ácido tranexámico

21.60 Un método muy socorrido para preparar ésteres metílicos es la reacción de ácidos carboxílicos con diazometano, CH_2N_2:



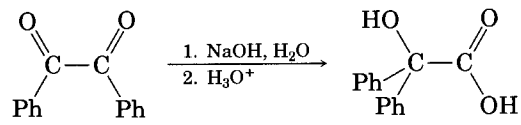
Ácido benzoico **Diazometano** **Benzoato de metilo (100%)**

La reacción se efectúa en dos etapas: 1) el ácido carboxílico protona el diazometano y se produce el ion metildiazonio, $CH_3N_2^+$, más un ion carboxilato, y 2) reacción del ion carboxilato con $CH_3N_2^+$.

(a) Dibuje dos estructuras en resonancia del diazometano que expliquen la etapa 1.

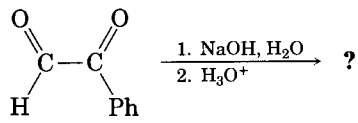
(b) ¿Qué clase de reacción ocurre en la etapa 2?

21.61 La reacción siguiente, llamada *rearreglo del ácido bencílico,* tiene lugar debido a las reacciones típicas del grupo carbonilo. Proponga un mecanismo (Ph = fenilo)

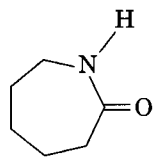


Bencilo **Ácido bencílico**

21.62 Según su respuesta al problema 21.61, ¿cuál es el producto de la reacción siguiente?

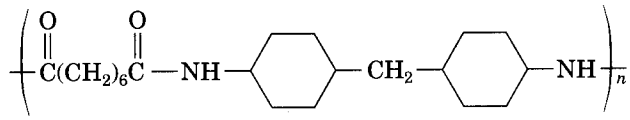


21.63 El polímero que crece en etapas *nailon 6* se prepara a partir de caprolactama. La reacción comprende la reacción inicial de la caprolactama con agua, la cual da un aminoácido intermedio de cadena abierta, luego se calienta para formar el polímero. Proponga mecanismos para ambas etapas y muestre la estructura del nailon 6.



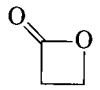
Caprolactama

21.64 *Qiana*, una fibra poliamídica con textura sedosa, tiene la estructura siguiente. ¿Cuáles son las unidades de monómeros que se usan en la síntesis de esta fibra?



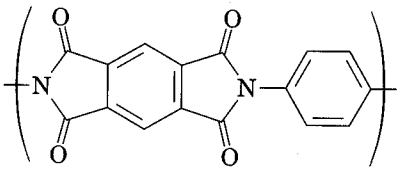
Qiana

21.65 ¿Cuál es la estructura del polímero resultante de tratar la β–propiolactona con una cantidad pequeña de ion hidróxido?



β-Propiolactona

21.66 Las poliimidas que tienen la estructura que se muestra se usan como recubrimientos de vidrio y de plásticos para mejorar su resistencia al rayado. ¿Cómo sintetizaría una poliimida? (Véase el problema 21.55.)

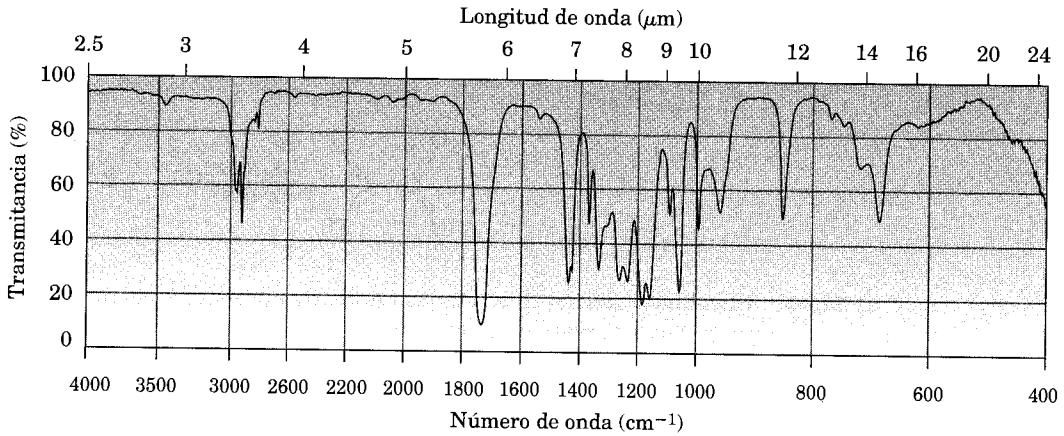


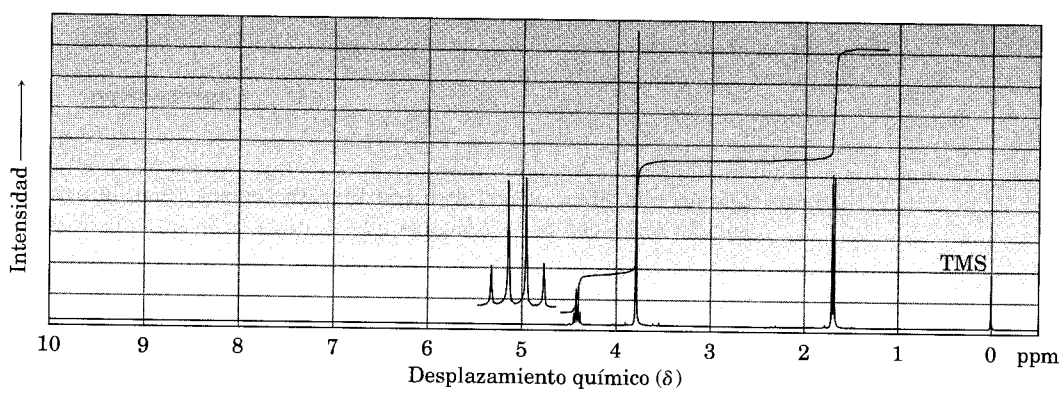
Poliimida

21.67 ¿Cómo puede distinguir espectroscópicamente entre los siguientes pares de isómeros? Diga qué diferencias espera ver.

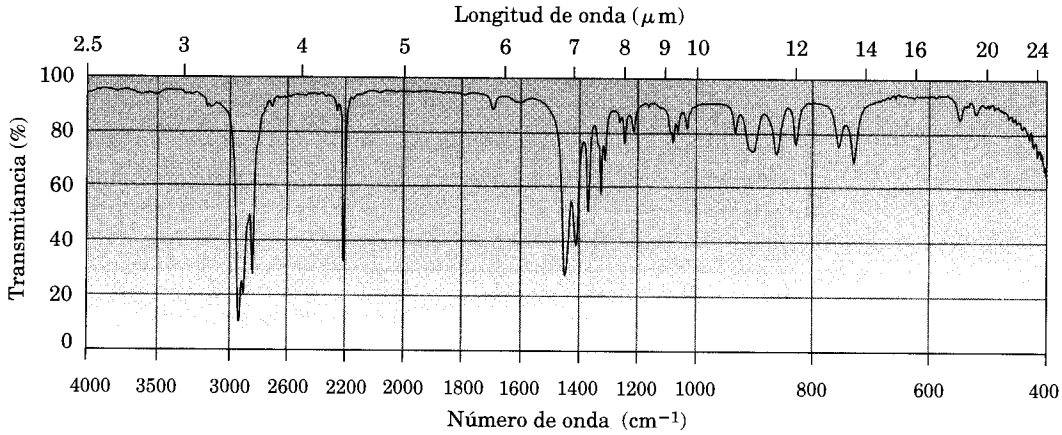
(a) *N*-metilpropanamida y *N*,*N*-dimetilacetamida
(b) 5-hidroxipentanonitrilo y ciclobutanocarboxamida
(c) Ácido 4-clorobutanoico y cloruro de 3-metoxipropanoílo
(d) Propanonato de etilo y acetato de propilo

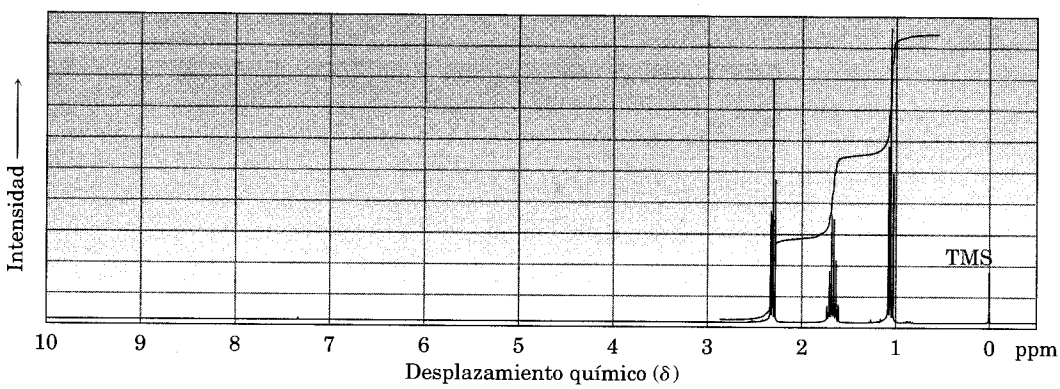
21.68 Proponga una estructura para un compuesto, $C_4H_7ClO_2$, que tenga estos espectros en el IR y ^1H RMN:



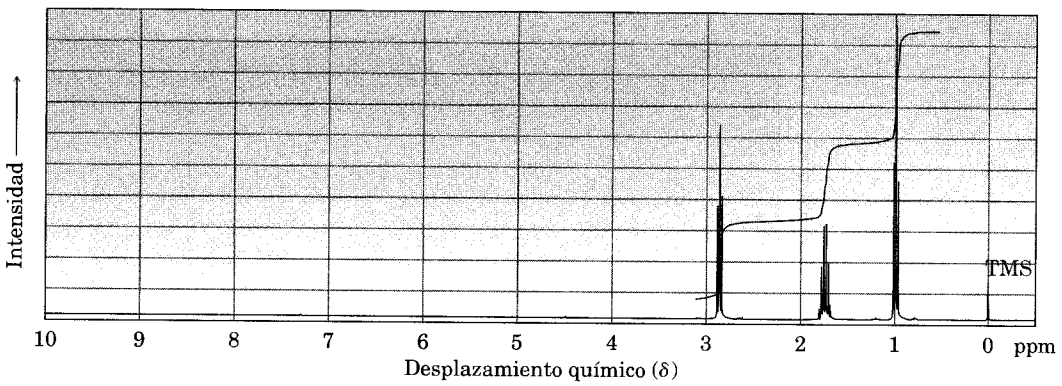


21.69 Proponga una estructura para un compuesto, C_4H_7N, que tenga estos espectros en el IR y ^1H RMN:

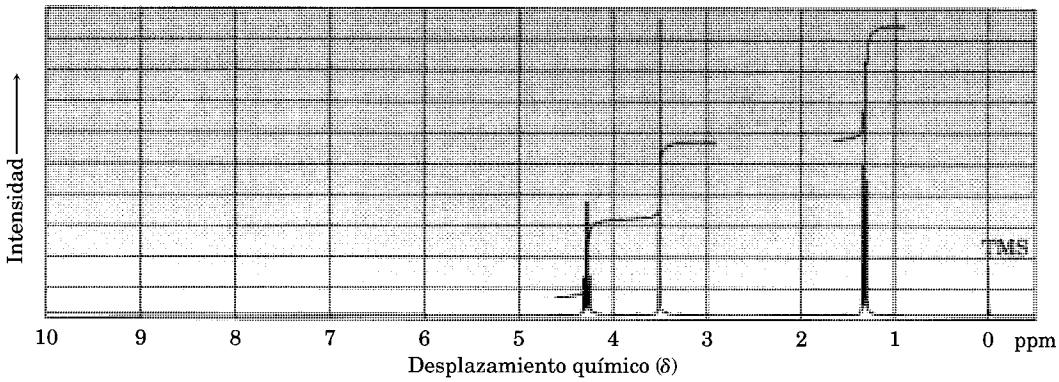




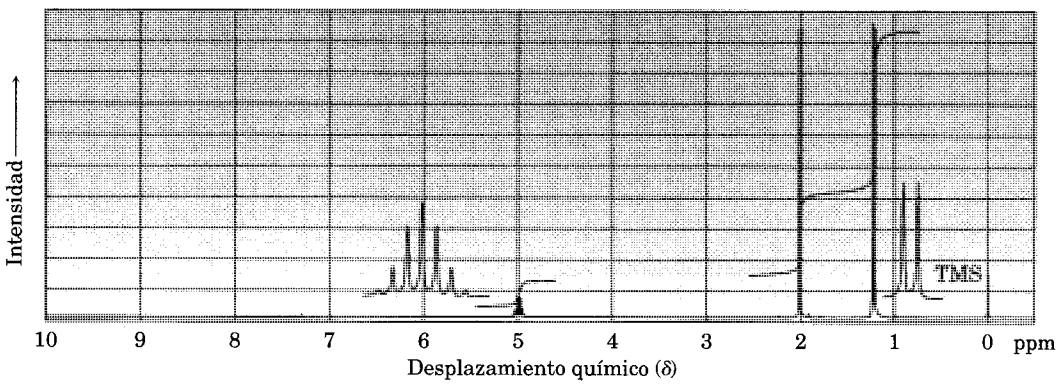
21.70 Asigne estructuras a compuestos con el espectro ^1H RMN siguiente:
(a) C_4H_7ClO
IR: 1810 cm^{-1}



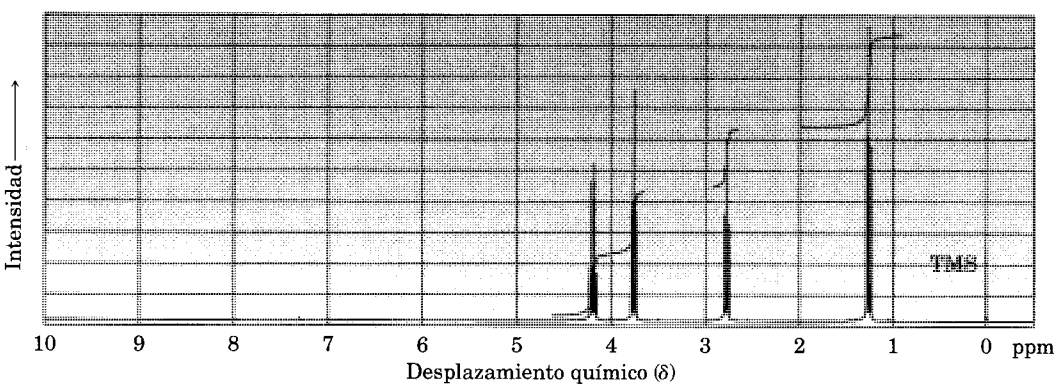
(b) $C_5H_7NO_2$
IR: 2250, 1735 cm^{-1}



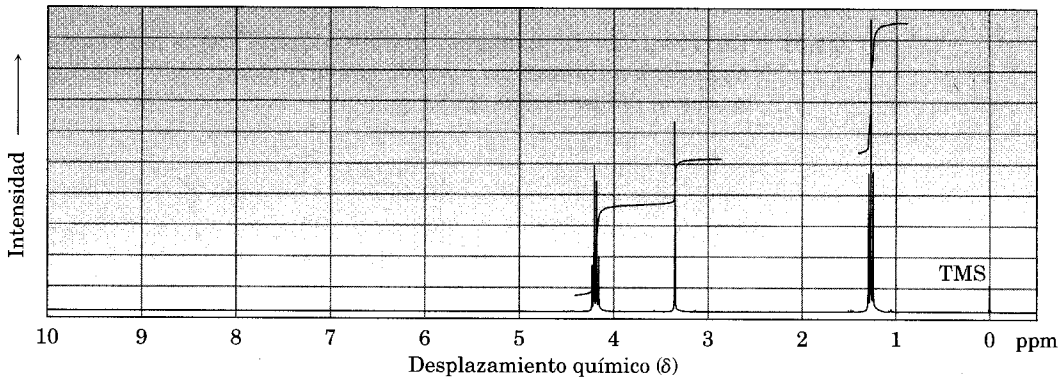
(c) $C_5H_{10}O_2$
IR: 1735 cm^{-1}



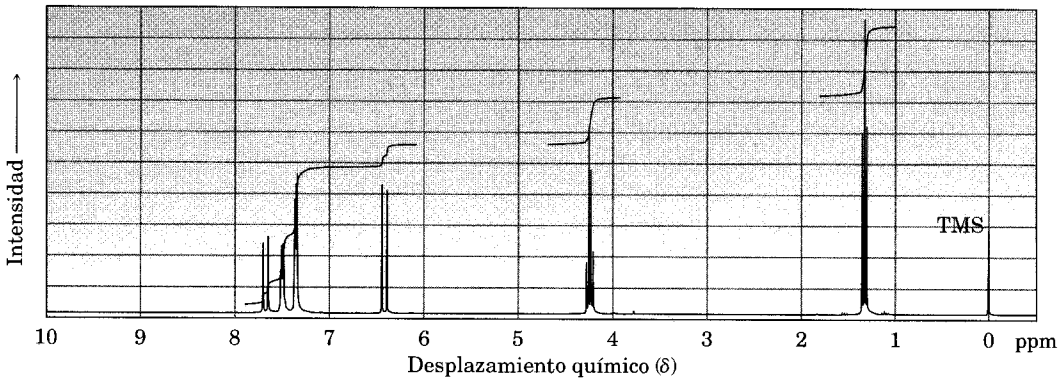
21.71 Proponga estructuras para compuestos con los espectros ^1H RMN siguientes:
(a) $C_5H_9ClO_2$
IR: 1735 cm^{-1}



(b) $C_7H_{12}O_4$
IR: 1735 cm^{-1}

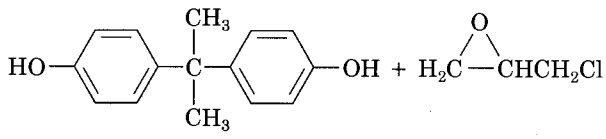


(c) $C_{11}H_{12}O_2$
IR: 1710 cm^{-1}

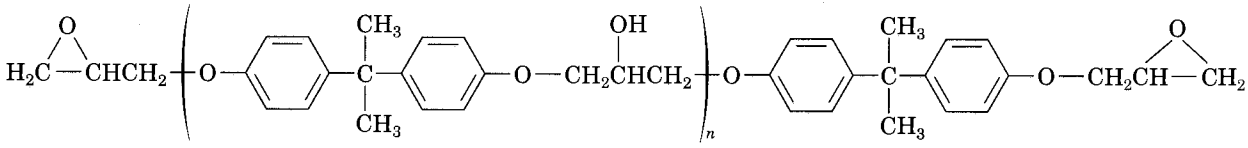


Perspectiva

21.72 Los adhesivos epoxi se preparan en dos etapas. La reacción S_N2 de la sal disódica de bisfenol A con epiclorhidrina forma un "prepolímero", el cual se "cura" tratándolo con una triamina; por ejemplo, $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$.



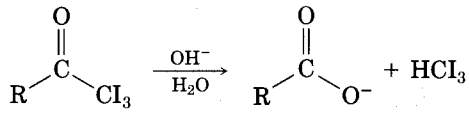
Bisfenol A **Epiclorhidrina**



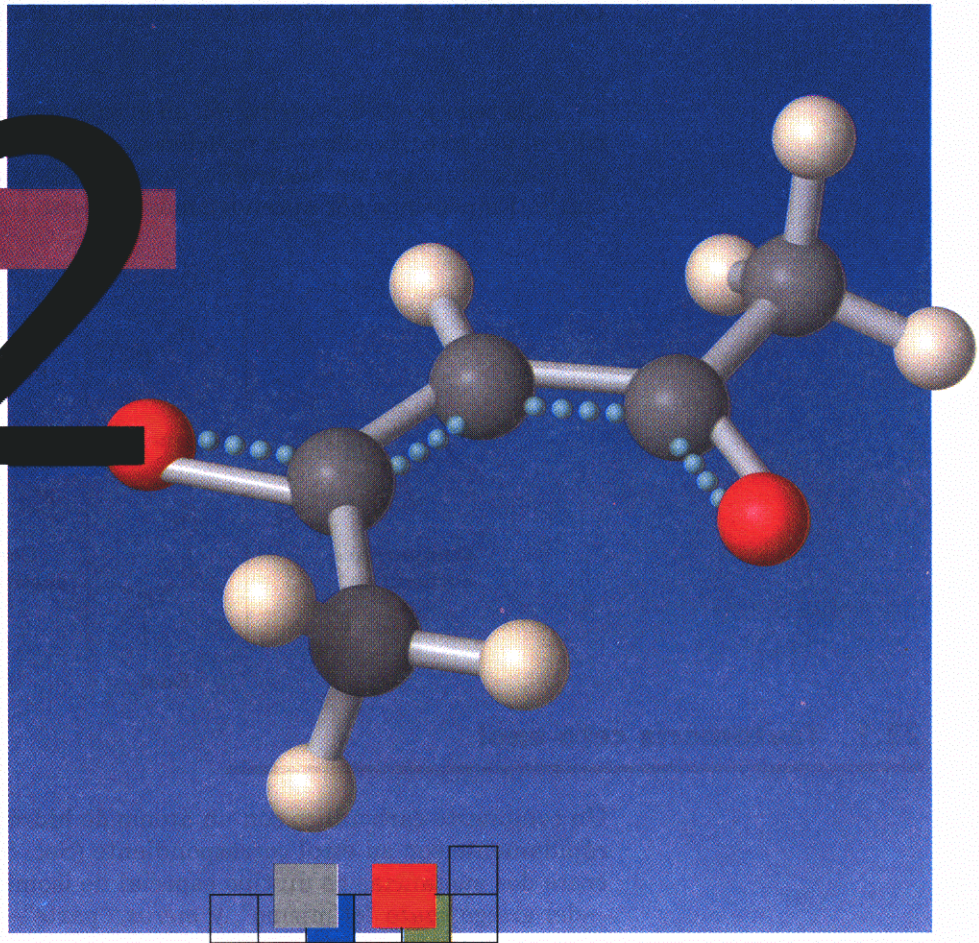
"Prepolímero"

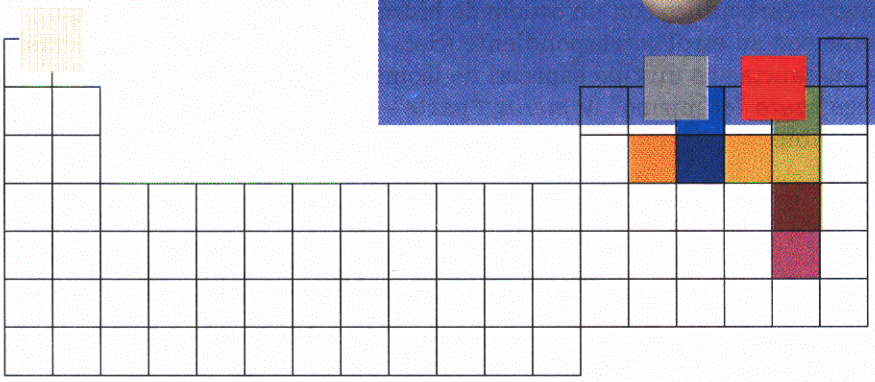
Dibuje estructuras para mostrar cómo la adición de triamina refuerza el polímero. Las aminas son buenos nucleófilos y pueden abrir anillos epóxido igual que las bases. (Véanse las Secs. 24.3 y 24.4.)

21.73 En la *reacción del yodoformo*, una triyodometil cetona reacciona con NaOH acuoso para producir un ion carboxilato y yodoformo (triyodometano). Proponga un mecanismo para esta reacción. (Véase la Sec. 22.7.)



22

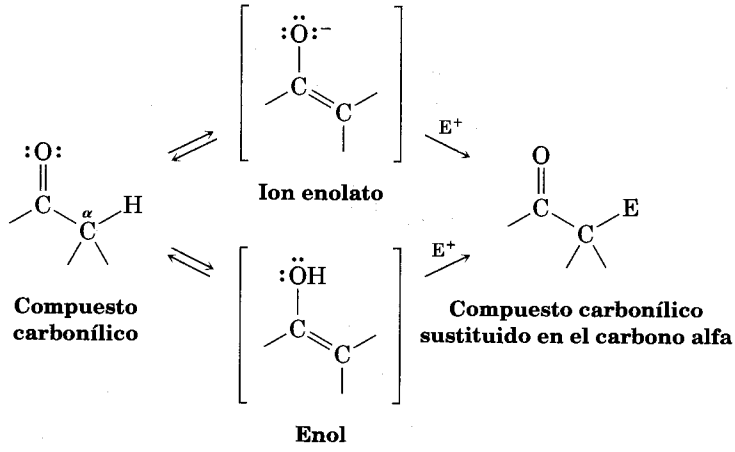




Reacciones de sustitución alfa de grupos carbonilo

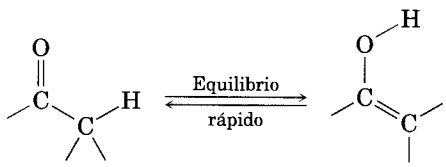
En la "Introducción a los compuestos carbonilos" (p.743) dijimos que gran parte de la química de los compuestos carbonílicos se puede explicar justamente con cuatro tipos de reacciones fundamentales: las adiciones nucleofílicas, las sustituciones nucleofílicas del grupo acilo, las sustituciones en la posición y las condensaciones del carbonilo. Ya estudiamos las características de las reacciones de adición nucleofílicas y de sustitución nucleofílica en el acilo en los tres capítulos anteriores, analicemos ahora con detalle el tercer proceso importante del grupo carbonilo: la **reacción de sustitución en el carbono α.**

Las reacciones de sustitución en el carbono alfa se efectúan en la posición *vecina* al grupo carbonilo —la posición α— y comprende el reemplazo de un átomo de hidrógeno α por un electrófilo, E, mediante un *enol* o un *ion enolato* intermediario. Empecemos por aprender más respecto a estas dos especies.



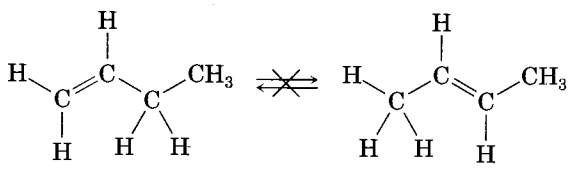
22.1 Tautomería ceto-enol

Un compuesto carbonílico con un átomo de hidrógeno en su carbono se equilibra rápidamente con su **enol** correspondiente (Sec. 8.5) Esta rápida interconversión entre dos sustancias es un tipo especial de isomería conocida como **tautomería** —del griego *tauto* "el mismo", y *meros*, "parte"—. Los isómeros individuales se llaman **tautómeros**.



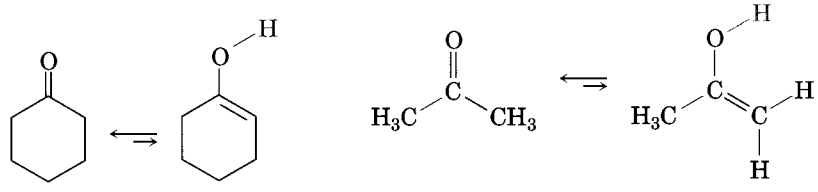
Tautómero ceto **Tautómero enol**

Note la diferencia entre los tautómeros y las formas en resonancia: los primeros son compuestos diferentes (isómeros) con estructuras distintas, mientras que las formas en resonancia son diversas representaciones de una estructura sencilla. Los *átomos* de los tautómeros se encuentran acomodados en formas diferentes, mientras que las formas en resonancia nada más difieren por la posición de los *electrones*. Observe también que los tautómeros se interconvierten *con rapidez*. Por lo tanto, los isómeros ceto y enol *son* tautómeros, no así los isómeros alqueno como 1-buteno y 2-buteno, porque la interconversión no ocurre con rapidez en circunstancias normales.



1-Buteno **2-Buteno**

La mayor parte de los compuestos carbonílicos existen en la forma ceto en equilibrio y es muy difícil aislar al enol puro. Por ejemplo, la ciclohexanona sólo contiene alrededor de 0.0001% de tautómero enol a la temperatura ambiente, y la acetona aproximadamente 0.000 000 1%. El porcentaje de tautómero enol es aún menor para los ácidos carboxílicos, ésteres y amidas. Aun cuando los enoles son difíciles de aislar y sólo existen en grado muy pequeño en equilibrio, resultan de suma importancia en mucha de la química de los compuestos carbonilo debido a que son muy reactivos.



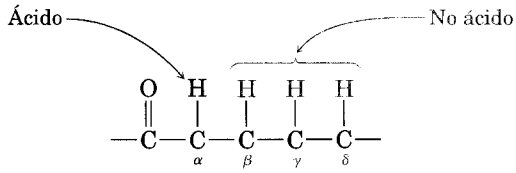
99.999 9% 0.000 1% 99.999 999 9% 0.000 000 1%

Ciclohexanona **Acetona**

Ácidos y bases catalizan la tautomería ceto–enol de los compuestos carbonílicos. La catálisis ácida se efectúa por la protonación del átomo de oxígeno carbonílico (una base de Lewis), la cual da un catión intermediario que puede perder el H^+ del carbono α y producir un enol neutro (Fig. 22.1). Esta pérdida de protón del catión intermediario es similar a lo que ocurre durante una reacción E1 cuando un carbocatión pierde H^+ y se genera un alqueno (Sec. 11.14).

La formación de un enol catalizada con una base se realiza mediante una reacción ácido–base entre el catalizador y el compuesto carbonílico. Este último actúa como un ácido prótico débil y da uno de sus hidrógenos α a la base. El anión resultante —un **ion enolato**— vuelve a protonarse y el resultado es un compuesto neutro. Dado que el ion enolato es un híbrido de dos formas en resonancia, se puede protonar en el carbono α para regenerar el tautómero ceto o en el oxígeno para dar el tautómero enol (Fig. 22.2).

Observe que solamente los hidrógenos en las posiciones α de los compuestos carbonilo son ácidos; en cambio, no lo son los hidrógenos en β, γ, δ, etc., y las bases no pueden eliminarlos. Explicaremos el comportamiento de los hidrógenos α de manera sucinta.



Problema 22.1 Dibuje estructuras para los tautómeros enol de los compuestos siguientes:
(a) Ciclopentanona (b) Cloruro de acetilo (c) Acetato de etilo
(d) Propanal (e) Ácido acético (f) Fenilacetona
(g) Acetofenona (metil fenil cetona)

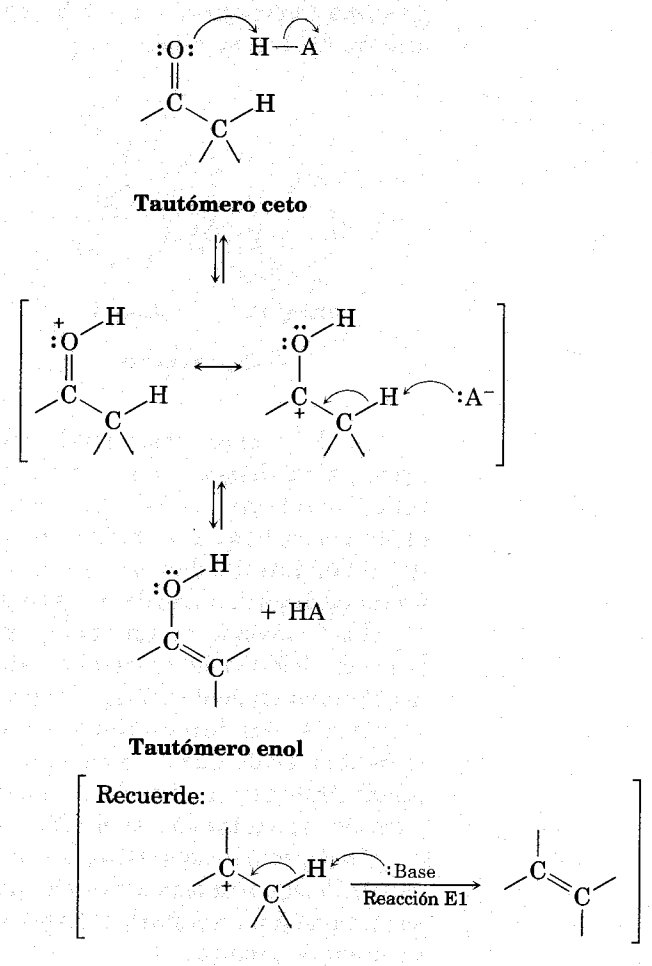
Problema 22.2 ¿Cuántos hidrógenos ácidos tiene cada una de las moléculas de la lista del problema 22.1? Identifíquelos.

FIGURA 22.1 ▼

Mecanismo de la formación de enol catalizada por un ácido. El intermediario protonado puede perder H^+, ya sea del átomo de oxígeno para regenerar el tautómero ceto o del átomo de carbono α a fin de producir el enol.

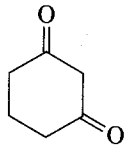
Cuando un catalizador ácido HA protona el átomo de oxígeno carbonílico, se produce un catión que se puede representar con dos estructuras en resonancia.

La pérdida del H^+ de la posición debida a la reacción con una base A^-, produce el tautómero enol y regenera al catalizador HA.



© 1999 JOHN MCMURRY

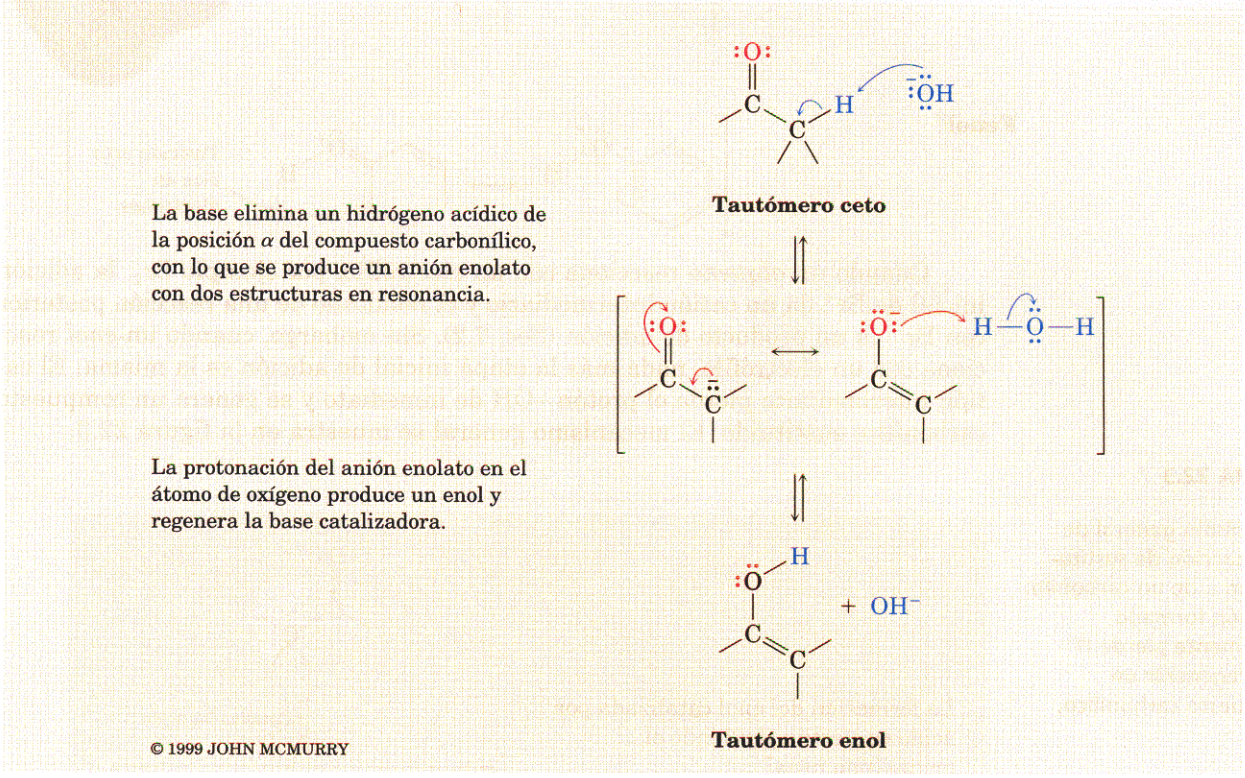
Problema 22.3 Trace estructuras para las formas monoenol de la 1,3-ciclohexanodiona. ¿Cuántas formas enol son posibles? ¿Cuál podría ser la más estable? Explique su respuesta.



1,3-Ciclohexanodiona

FIGURA 22.2 ▼

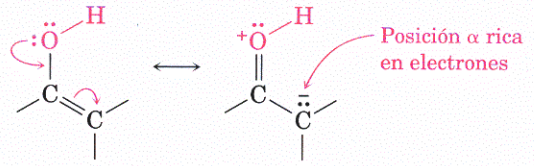
Mecanismo de la formación de enol catalizada por una base. El ion enolato intermediario, un híbrido de dos formas en resonancia, se puede protonar en el carbono para regenerar el taurómero ceto de partida o en el oxígeno a fin de dar un enol.

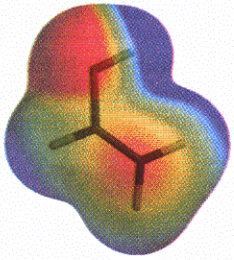


22.2 Reactividad de los enoles: mecanismo de las reacciones de sustitución alfa

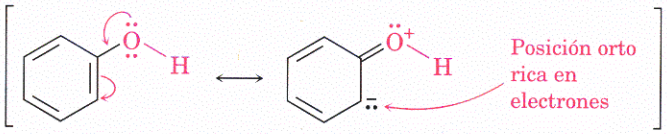
¿Qué clase de química tienen los enoles? Dado que sus dobles enlaces son ricos en electrones, se comportan como nucleófilos y reaccionan con los electrófilos en forma muy semejante a los alquenos, pero son más ricos en electrones debido a la resonancia de la donación de electrones del par de electrones sin compartir en el oxígeno y, por tanto, tienen mayor reactividad que los alquenos. (Este efecto de donación de electrones de un –OH sustituyente en un enol es una reminiscencia del efecto activante de donación de electrones de un grupo –OH en un fenol; Sec. 16.6.) En el mapa de potencial electrostático del etenol ($H_2C{=}CHOH$) que se muestra en la parte superior de la página siguiente, note que la densidad electrónica (en rojo) es mayor en el carbono α que en el carbono que lleva el oxhidrilo.

Enol





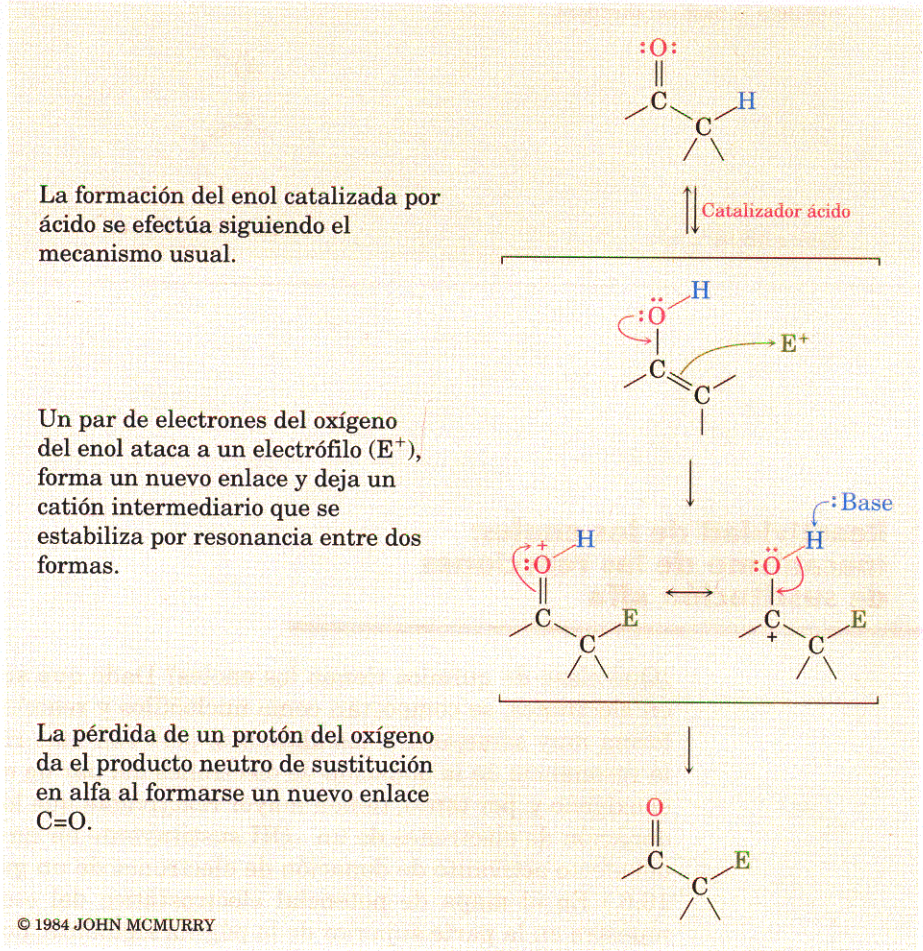
Fenol



Cuando un *alqueno* reacciona con un electrófilo, por ejemplo Br_2, la adición inicial de Br^+ da un catión intermediario y el resultado de una reacción posterior con Br^- es un producto de adición (Sec. 7.2). Sin embargo, cuando un *enol* reacciona con un electrófilo, nada más la etapa inicial de adición es la misma. El catión intermediario pierde el protón –OH de inmediato y se genera un compuesto carbonílico sustituido. El mecanismo general se muestra en la figura 22.3.

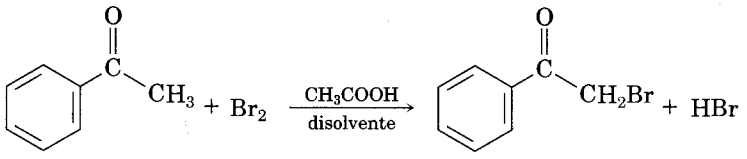
FIGURA 22.3 ▼

Mecanismo general de una reacción de sustitución en α de un carbonilo. El catión formado inicialmente pierde H^+ para regenerar un compuesto carbonílico.

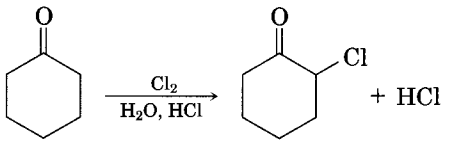


22.3 Halogenación alfa de aldehídos y cetonas

Los aldehídos y cetonas se pueden halogenar en sus posiciones α haciéndolos reaccionar con Cl_2, Br_2 o I_2 en solución ácida. El bromo en ácido acético como disolvente se utiliza con frecuencia.



Acetofenona **α-Bromoacetofenona (72%)**



Ciclohexanona **2-Clorociclohexanona (66%)**

La halogenación en α de un aldehído o cetona es una reacción típica de sustitución en α que se efectúa por la formación, catalizada por un ácido, de un enol intermediario (Fig. 22.4).

Se cuenta con evidencias abundantes que apoyan el mecanismo mostrado en la figura 22.4. Por ejemplo, la velocidad de halogenación es independiente de la identidad del halógeno. La cloración, bromación o yodación de cierto aldehído o cetona, se efectúa a la misma velocidad. Esto indica que interviene la misma etapa limitante de la velocidad y que el halógeno no participa en esta etapa.

Un dato adicional es que las halogenaciones catalizadas por ácido muestran una cinética de segundo orden y siguen la ley de la velocidad

$$\text{Velocidad de reacción} = k[\text{cetona}][H^+]$$

En otras palabras, la velocidad de halogenación sólo depende de las concentraciones de la cetona y el ácido y es independiente de la concentración del halógeno, el cual no interviene en la etapa limitante de la velocidad.

Una parte final de las pruebas proviene de experimentos de intercambio de deuterio. Si se trata un aldehído o cetona con D_3O^+ en lugar de H_3O^+, dicho elemento sustituye a los hidrógenos α ácidos. Para una cetona dada, la velocidad de intercambio de deuterio es idéntica a la velocidad de halogenación, lo cual indica la participación del mismo intermediario en ambos procesos. Ese intermediario común sólo puede ser un enol (véase el mecanismo de reacción en la parte superior de la p. 909).

FIGURA 22.4 ▼

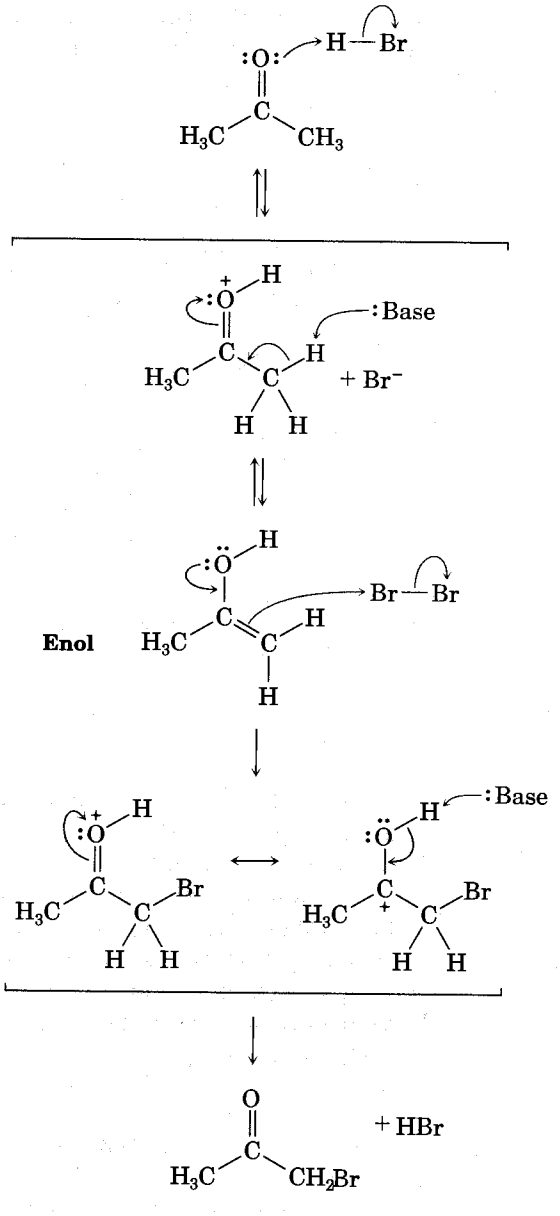
Mecanismo de bromación de la acetona catalizado con ácido.

El átomo de oxígeno del carbonilo se protona con un catalizador ácido.

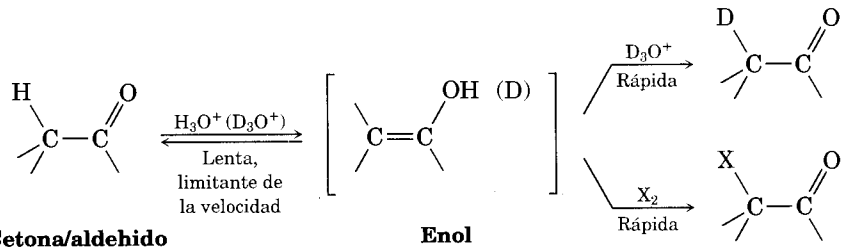
La pérdida de un protón acídico del carbono alfa se lleva a cabo por la ruta normal para producir un intermediario enol.

El par de electrones del enol ataca al bromo, dando un catión intermediario que se estabiliza por dos formas de resonancia.

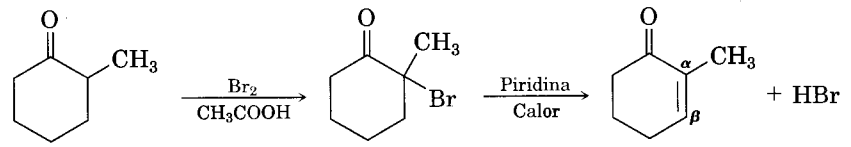
Luego la pérdida de un protón del –OH da un producto alfa-halogenado y genera más catalizador ácido.



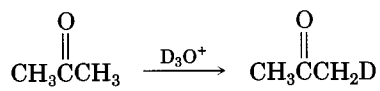
© 1984 JOHN MCMURRY



Las α-bromo cetonas son útiles en la síntesis orgánica puesto que se pueden dehidrobromar tratándolas con una base para producir las α,β-cetonas insaturadas. Por ejemplo, el rendimiento de la 2-bromo-2-metilciclohexanona en la producción de 2-metil-2-ciclo hexenona es de 62%, cuando se calienta en piridina. La reacción se realiza mediante una vía de eliminación E2 (Sec. 11.1) y es un método excelente para introducir enlaces C=C en las moléculas.



Problema 22.4 Muestre el mecanismo de deuteración de la acetona en el tratamiento con D_3O^+.

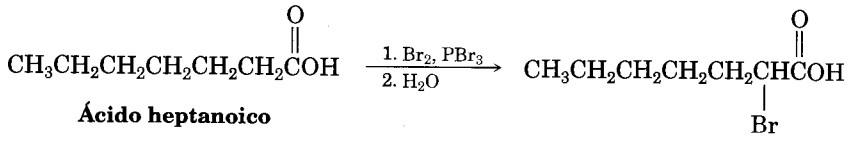


Problema 22.5 ¿Cómo puede preparar 1-penteno-3-ona a partir de 3-pentanona?

22.4 Bromación alfa de ácidos carboxílicos: reacción de Hell-Volhard-Zelinskii

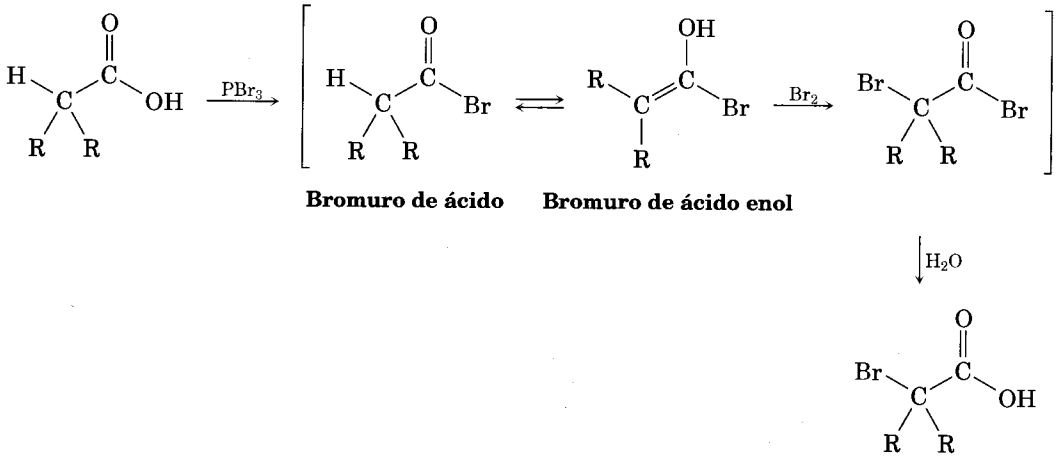
La α-bromación directa de los compuestos carbonílicos con Br_2 en ácido acético se limita a los aldehídos y cetonas porque los ácidos, ésteres y amidas no se enolizan al grado suficiente para que ocurra la halogenación. Sin embargo, los ácidos

carboxílicos se pueden bromar en con una mezcla de Br_2 y PBr_3 mediante la **reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ).**



Ácido heptanoico **Ácido 2-bromoheptanoico (90%)**

La primera etapa o paso en la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii se efectúa entre el PBr_3 y un ácido carboxílico, el resultado es un bromuro de ácido intermediario más HBr (Sec. 21.4). El HBr así formado cataliza la enolización del bromuro de ácido y el enol producido reacciona con rapidez con Br_2 en una reacción de sustitución en α. Añadir agua da como resultado la hidrólisis del bromuro de ácido α-bromado (una reacción de sustitución nucleofílica de acilo) y forma el ácido α-bromocarboxílico.



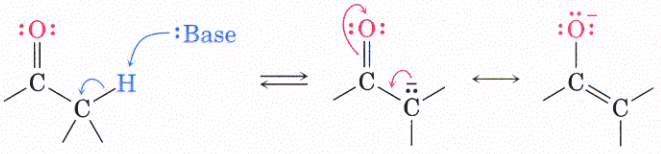
Bromuro de ácido **Bromuro de ácido enol**

El resultado general de la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii es la transformación de un ácido en un α-bromo ácido. Ahora observe que el paso clave comprende la sustitución en α de un *bromuro de ácido enol,* no de un ácido carboxílico enol. La reacción es análoga a lo que ocurre durante la bromación de una cetona.

Problema 22.6 Si en lugar de añadir agua se agrega metanol al final de la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii, en vez de un ácido se produce un éster. Muestre cómo preparar 2-bromo-3-metilpentanoato de metilo a partir de ácido 3-metilpentanoico y proponga un mecanismo para la etapa de formación del éster.

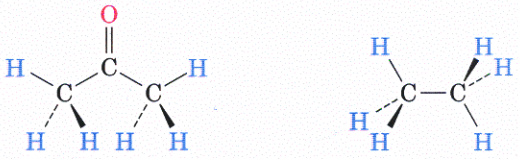
22.5 Acidez de los átomos de hidrógeno alfa: formación del ion enolato

Cuando explicamos la formación de enol catalizada por una base en la Sec. 22.1, dijimos que los compuestos carbonílicos pueden actuar como ácidos próticos débiles; esto es, una base fuerte puede extraer un hidrógeno α ácido de un compuesto carbonilo para producir un ion enolato.



Compuesto carbonílico **Ion enolato**

¿Por qué los compuestos carbonílicos son ligeramente ácidos? Si comparamos la acetona ($pK_a = 19.3$) con el etano ($pK_a \approx 60$), encontramos que la presencia de un grupo carbonilo en la vecindad incrementa la acidez de una cetona sobre la de un alcano por un factor de 10^{40}.

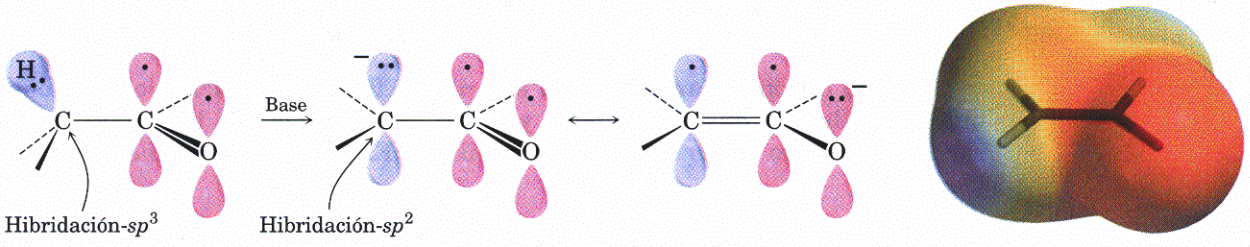


Acetona ($pK_a = 19.3$) **Etano** ($pK_a \approx 60$)

La razón de este incremento en la acidez se aprecia mejor si se observa un cuadro de orbitales del ion enolato (Fig. 22.5). La extracción de un protón de un compuesto carbonílico ocurre cuando el enlace α C–H es más o menos paralelo a los

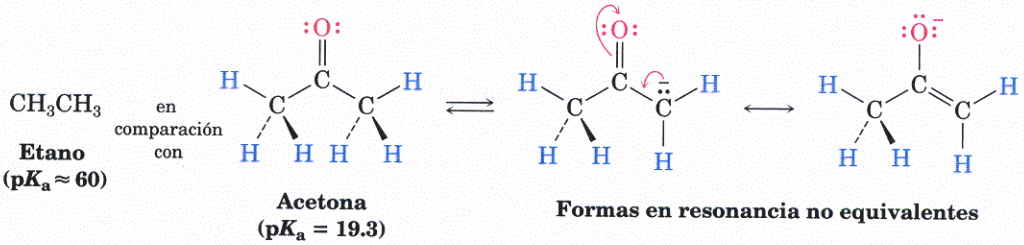
FIGURA 22.5 ▼

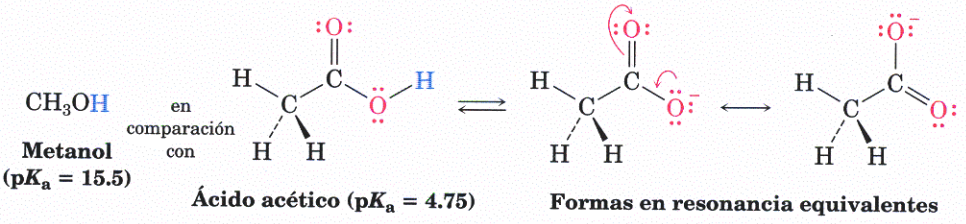
Mecanismo de la formación de un ion enolato por medio de la extracción de un protón α de un compuesto carbonílico. El ion enolato se estabiliza por resonancia y el oxígeno y el átomo de carbono α comparten la carga negativa (en rojo), como se indica en el mapa de potencial electrostático.



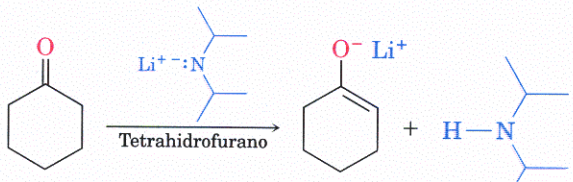
orbitales *p* del grupo carbonilo. El átomo de carbono α del ion enolato producido tiene hibridación sp^2 y tiene un orbital *p* que se traslapa con los orbitales *p* del grupo carbonilo vecino. Así, la carga negativa es compartida con el átomo electronegativo de oxígeno y el ion enolato se estabiliza por la resonancia entre las dos formas.

Los compuestos carbonílicos son más ácidos que los alcanos por la misma razón que los ácidos carboxílicos son más ácidos que los alcoholes (Sec. 20.3). En ambos casos, los aniones se estabilizan por resonancia. Los iones enolato difieren de los carboxilato en que sus dos formas de resonancia no son equivalentes —la energía en la forma con la carga negativa en el oxígeno es menor que en la forma con la carga en el carbono. A pesar de ello, el principio en que se sustenta la estabilización por resonancia es el mismo en ambos casos.





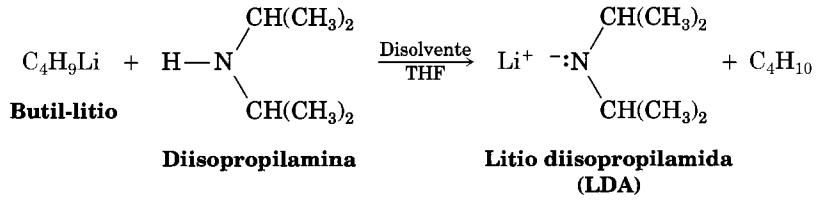
Debido a que los compuestos carbonílicos son compuestos ligeramente ácidos, se necesitan bases fuertes para la formación del ion enolato. Si se usa como base un ion alcóxido —por ejemplo, el etóxido de sodio—, la desprotonación sólo se presenta en una proporción de 0.1%, ya que la acetona es un ácido más débil que el etanol ($pK_a = 16$). Pero si utilizamos una base más poderosa, como hidruro de sodio (NaH) o litio diisopropilamida [$LiN(i\text{-}C_3H_7)_2$], el compuesto carbonílico se puede convertir por completo en su ion enolato.



El litio diisopropilamida (LDA) se prepara fácilmente haciendo reaccionar butil-litio (BuLi) y diisopropilamina y se usa mucho como una base para preparar iones enolato de compuestos carbonílicos. El LDA posee propiedades casi ideales:

- Es una base muy fuerte porque su ácido conjugado, la diisopropilamina, tiene un $pK_a \approx 40$.

- Es soluble en disolventes orgánicos como tetrahidrofurano (THF).
- Tiene impedimento estérico, de modo que no se puede añadir a los compuestos carbonílicos en reacciones nucleofílicas competitivas de adición.
- Es efectivo incluso a –78 °C.



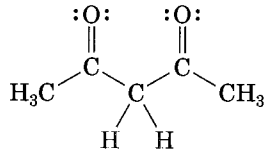
Butil-litio **Diisopropilamina** **Litio diisopropilamida (LDA)**

Muchos tipos de compuestos carbonílicos, incluyendo aldehídos, cetonas, ésteres, ácidos y amidas, se pueden convertir en iones enolato haciéndolos reaccionar con LDA. En la tabla 22.1 se enumeran los valores aproximados de pK_a de diferentes tipos de compuestos carbonílicos y se muestra cómo compararlos con los de otras sustancias ácidas que hemos visto. Note que los nitrilos también son ácidos y se pueden convertir en aniones "semejantes a enolatos".

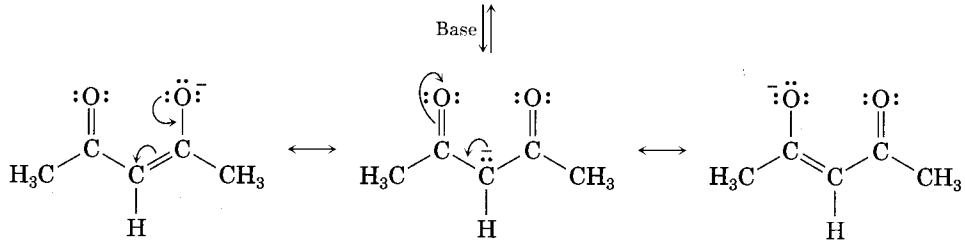
TABLA 22.1 Constantes de acidez de algunos compuestos orgánicos

Tipo de compuesto	Compuesto	pK_a
Ácido carboxílico	CH_3COOH	5
1,3-Dicetona	$CH_2(COCH_3)_2$	9
1,3-Ceto éster	$CH_3COCH_2CO_2C_2H_5$	11
1,3-Dinitrilo	$CH_2(CN)_2$	11
1,3-Diéster	$CH_2(CO_2C_2H_5)_2$	13
Alcohol	CH_3CH_2OH	16
Cloruro de ácido	CH_3COCl	16
Aldehído	CH_3CHO	17
Cetona	CH_3COCH_3	19
Éster	$CH_3CO_2C_2H_5$	25
Nitrilo	CH_3CN	25
Dialquilamida	$CH_3CON(CH_3)_2$	30
Amoniaco	NH_3	36
Dialquilamina	$HN(i\text{-}C_3H_7)_2$	40
Alquino	$HC{\equiv}CH$	25
Alqueno	$CH_2{=}CH_2$	44
Alcano	CH_3CH_3	60

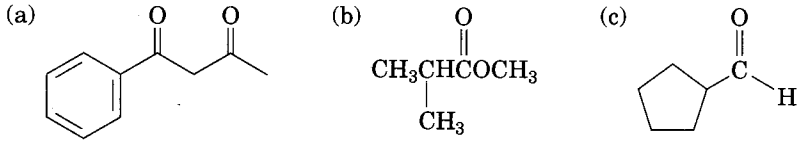
Cuando dos grupos carbonilo flanquean un átomo de hidrógeno, la acidez de éste se refuerza aún más. La tabla 22.1 muestra de qué modo compuestos como 1,3-dicetonas **(β-dicetonas)**, 3-oxoésteres **(β-ceto ésteres)**, y 1,3-diésteres son más ácidos que el agua. Esta acidez reforzada de los compuestos β-dicarbonílicos se debe a que los iones enolato resultantes se estabilizan por deslocalización de la carga negativa sobre *dos* grupos carbonilo. Por ejemplo, el ion enolato de la 2,4-pentanodiona tiene tres formas en resonancia. Se pueden dibujar formas similares en resonancia para otros iones enolatos de doble estabilización.



2,4-Pentanediona (pK_a = 9)

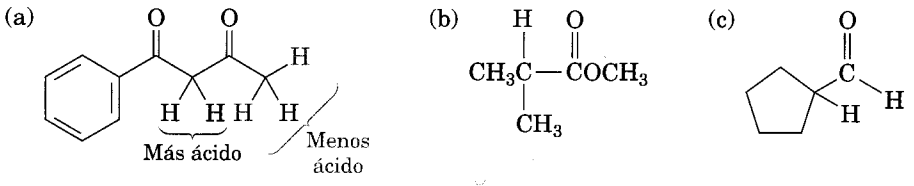


Problema de práctica 22.1 Identifique los hidrógenos más ácidos en cada uno de los compuestos siguientes y ordene estos últimos de acuerdo con la acidez creciente:



Estrategia Los hidrógenos en el carbono junto al grupo carbonilo son ácidos. En general, el compuesto β-dicarbonílico es más ácido, una cetona o un aldehído es el siguiente en acidez y un derivado del ácido carboxílico es el menos ácido. Recuerde que los alcoholes, fenoles y ácidos carboxílicos también son ácidos a causa de sus hidrógenos –OH.

Solución Los hidrógenos ácidos se señalan en gris fuerte:



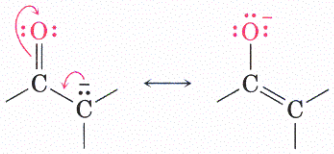
Orden de acidez: (a) > (c) > (b)

Problema 22.7 Identifique los hidrógenos más ácidos en cada una de las moléculas siguientes:
(a) CH_3CH_2CHO (b) $(CH_3)_3CCOCH_3$ (c) CH_3COOH
(d) Benzamida (e) $CH_3CH_2CH_2CN$ (f) $CH_3CON(CH_3)_2$
(g) 1,3-Ciclohexanodiona

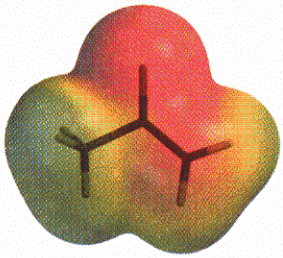
Problema 22.8 Dibuje una estructura de resonancia del anión acetonitrilo, $^-$:CH_2CN, y explique la acidez de los nitrilos.

22.6 Reactividad de los iones enolato

Los iones enolato son más útiles que los enoles por dos razones. Primera: normalmente no es posible aislar los enoles puros; por lo general se generan sólo como intermediarios de vida corta, en baja concentración. En cambio, las soluciones estables de iones enolato puros son fáciles de preparar a partir de la mayor parte de los compuestos carbonílicos mediante una reacción con una base fuerte. Segunda, y más importante, los iones enolato son bastante más reactivos que los enoles y presentan muchas reacciones que éstos no realizan. Los enoles son neutros; en cambio, los iones enolato tienen carga negativa, por lo que resultan mejores nucleófilos. Así el átomo de carbono de un ion enolato es muy reactivo con los electrófilos. Por ejemplo, un mapa potencial electrostático del ion acetona enolato exhibe el carácter rico en electrones del carbono α.



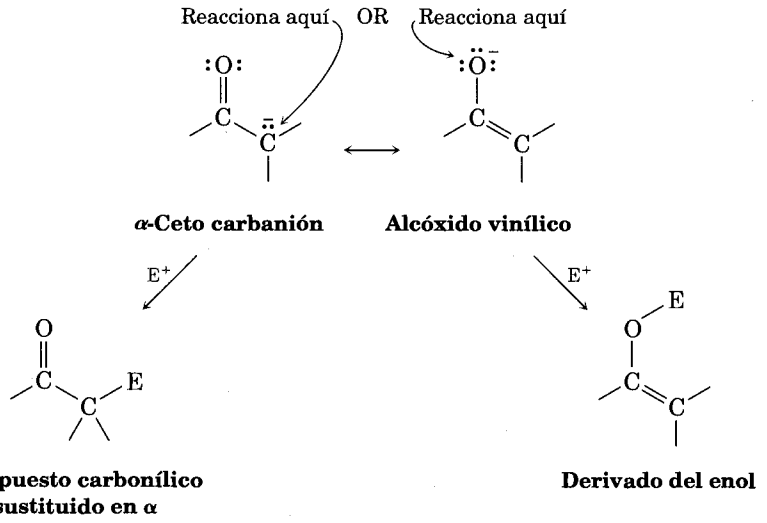
Un ion enolato (fácil de preparar, tiene carga negativa, es reactivo)



Dado que los iones enolato son un híbrido de resonancia de dos formas no equivalentes, se pueden ver como carbaniones α-ceto ($^-$C–C=O) o alcóxidos vinílicos (C=C–O$^-$). Como consecuencia, los iones enol pueden reaccionar con electrófilos en el carbono o en el oxígeno. La primera reacción produce un compuesto carbonílico sustituido en alfa, mientras que la segunda origina un derivado enol (Fig. 22.6). Se conocen ambas clases de reactividad, pero la reacción en el carbono es más común.

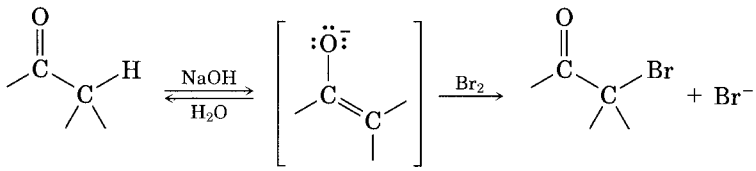
FIGURA 22.6 ▼

Dos formas de reacción de un ion enolato con un electrófilo, E^+. La más frecuente es la reacción en el carbono, que produce un derivado sustituido en α en el carbonilo.



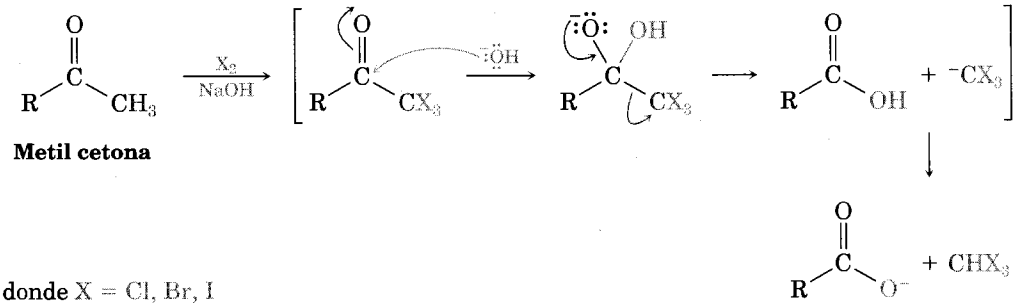
22.7 Halogenación de iones enolato: reacción del haloformo

La halogenación de aldehídos y cetonas se efectúa en condiciones básicas o ácidas. Como cabría esperar, la reacción promovida por una base se presenta a través de un ion enolato intermediario. Incluso las bases relativamente débiles como el ion hidróxido son efectivas para la halogenación, debido a que no es necesario convertir por completo la cetona en su ion enolato. En cuanto se genera una pequeña cantidad de enolato, éste reacciona con el halógeno.



La halogenación de aldehídos y cetonas promovida por bases se usa poco porque es difícil detener la reacción en el producto monosustituido. Una cetona α-halogenada suele ser más ácida que la no sustituida de la que se partió, dado el efecto inductivo de atraer electrones del átomo de halógeno. Así entonces, los productos monohalogenados se cambian con rapidez por iones enolato y luego se halogenan.

Si se usa base y halógeno de más, se halogena tres veces una metil cetona y luego es separada por la base en la **reacción del haloformo.** Los productos son un ácido carboxílico más *haloformo* (cloroformo, $CHCl_3$; bromoformo, $CHBr_3$; o yodoformo, CHI_3). Note que la segunda etapa de la reacción es una sustitución nucleofílica de acilo de $^-CX_3$ por ^-OH; esto es, un *carbanión* actúa como grupo saliente.



Metil cetona

donde X = Cl, Br, I

Problema 22.9 ¿Por qué decimos que el ácido *cataliza* las halogenaciones de una cetona en un medio ácido y que una base *promueve* aquellas que se presentan en un medio básico? En otras palabras, ¿por qué se requiere un equivalente completo de base para la halogenación?

Problema 22.10 Como regla, los carbaniones son grupos salientes pobres en las reacciones nucleofílicas de sustitución. ¿Por qué piensa que la segunda etapa de la reacción del haloformo tiene lugar con rapidez?

22.8 Alquilación de iones enolato

Quizá la reacción sencilla más importante de iones enolato es su alquilación cuando se tratan con un halogenuro de alquilo o tosilato. La reacción de alquilación es útil debido a que forma un nuevo enlace C–C, con lo que dos partes más pequeñas se unen y forman una molécula mayor. La alquilación se efectúa cuando el ion enolato nucleofílico reacciona con el halogenuro de alquilo electrofílico en una reacción S_N2 y desplaza al grupo saliente por el lado opuesto al ataque.



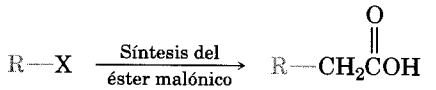
Ion enolato **Halogenuro de alquilo**

Las reacciones de alquilación están sujetas a las mismas restricciones que afectan a las reacciones S_N2 (Sec. 11.4). Por lo tanto, el grupo saliente X en el agente alquilante R–X puede ser cloruro, bromuro, yoduro o tosilato. El grupo alquilo R debe ser primario o metilo y, de preferencia, alílico o bencílico. Los halogenuros secundarios reaccionan mal y los halogenuros terciarios no reaccionan del todo, debido a que en vez de la reacción ocurre una eliminación competitiva E2 de HX. Los halogenuros vinílico y de arilo tampoco son reactivos, debido a que no se puede efectuar un ataque por la parte posterior debido al impedimento estérico.

$$R{-}X \begin{cases} {-}X{:}\ \text{Tosilato} > {-}I > {-}Br > {-}Cl \\ R{-}{:}\ \text{Alílico} \approx \text{Bencílico} > H_3C{-} > RCH_2{-} \end{cases}$$

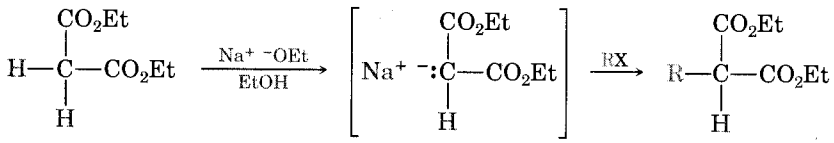
Síntesis del éster malónico

Una de las reacciones de alquilación del carbonilo de las que se tiene noticia desde hace más tiempo y también de las mejor conocidas es la **síntesis del éster malónico**, un método excelente para preparar un ácido carboxílico a partir de un halogenuro de alquilo, mientras que la cadena de carbono aumenta en dos átomos.



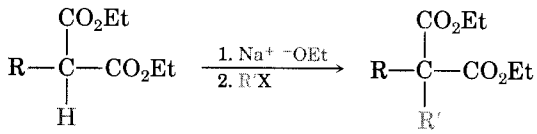
Halogenuro de alquilo — **Ácido carboxílico**

El propanodioato dietílico, llamado comúnmente malonato dietílico o *éster malónico,* es más ácido que los compuestos monocarbonílicos (pK_a = 13) debido a que dos grupos carbonilo flanquean sus hidrógenos en alfa. Así pues, el éster malónico se convierte fácilmente en su ion enolato al reaccionar con etóxido de sodio en etanol. A su vez, el ion enolato es un buen nucleófilo que reacciona con rapidez con un halogenuro de alquilo y da un éster malónico sustituido en α. Note que en los ejemplos siguientes se utiliza la abreviatura "Et" para un grupo etilo, $-CH_2CH_3$:



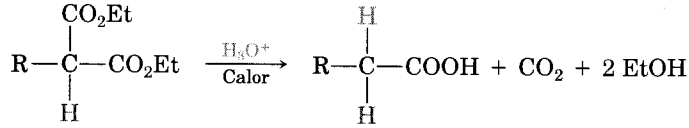
Propanodioato dietílico (éster malónico) — **Éster sodio malónico** — **Éster malónico dialquilado**

El producto de la alquilación del éster malónico conserva un átomo de hidrógeno α ácido, de modo que el proceso de alquilación se puede repetir para producir un éster malónico dialquilado:

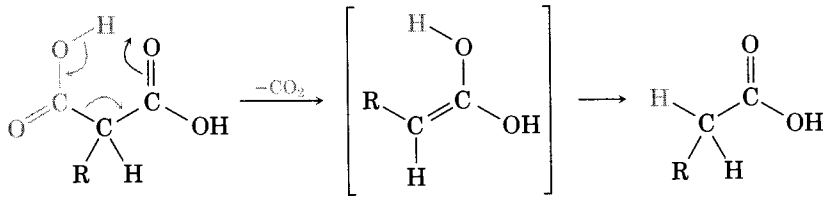


Éster malónico alquilado — **Éster malónico dialquilado**

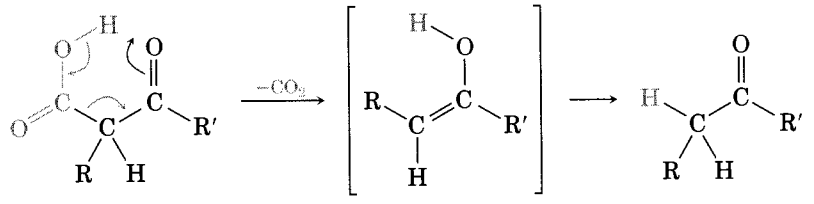
Al calentarlo con ácido clorhídrico acuoso, el éster malónico monoalquilado o dialquilado experimenta hidrólisis y *descarboxilación* (pérdida de CO_2). El resultado es un monoácido sustituido.



Esta descarboxilación no es una reacción general de los ácidos carboxílicos; sólo ocurre en los compuestos que tienen un *segundo* grupo carbonilo a dos átomos de distancia del –COOH; esto es, nada más los ácidos malónicos sustituidos y los β-cetoácidos pierden CO_2 por calentamiento. La reacción de descarboxilación se efectúa mediante un mecanismo cíclico y comprende la formación inicial de un enol, lo cual explica la necesidad de tener un segundo grupo carbonilo en la posición apropiada.

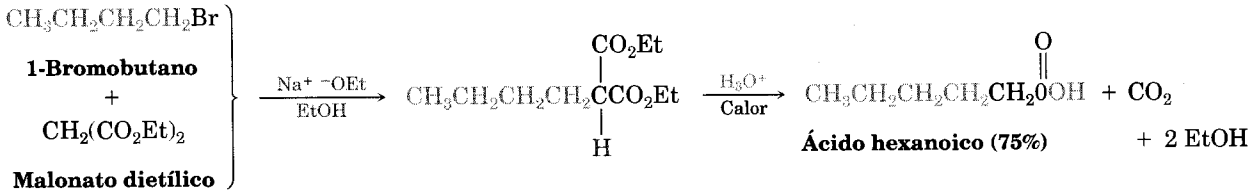


Diácido **Enol ácido** **Ácido carboxílico**



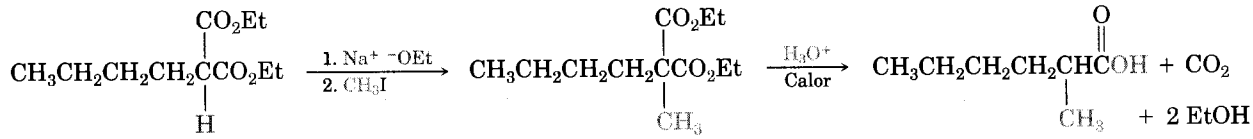
β-cetoácido **Enol** **Cetona**

Según se hizo notar, el efecto general de la síntesis del éster malónico es convertir el halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico alargando la cadena de carbonos dos átomos.



1-Bromobutano + **Malonato dietílico**

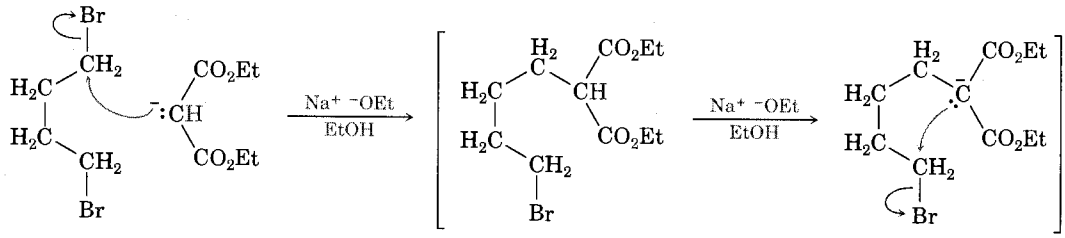
Ácido hexanoico (75%)



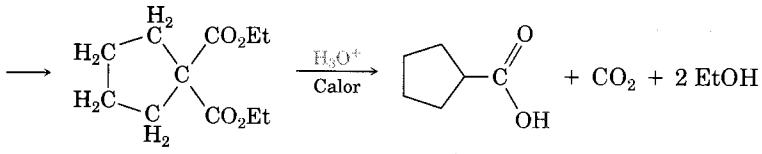
Ácido 2-metilhexanoico (74%)

La síntesis del ácido malónico también sirve para preparar ácidos *cicloalcanocarboxílicos*. Por ejemplo, cuando el 1,4-dibromobutano se trata con malonato dietílico en presencia de dos equivalentes de la base etóxido de sodio, el segundo paso de la alquilación se realiza a nivel *intramolecular* y el resultado es un producto cíclico. La hidrólisis y descarboxilación originan a continuación el ácido ciclopentanocarboxílico. De esta forma se pueden preparar anillos de tres-,

cuatro-, cinco- y seis- miembros, pero el rendimiento disminuye para anillos de mayor tamaño.



1,4-Dibromobutano

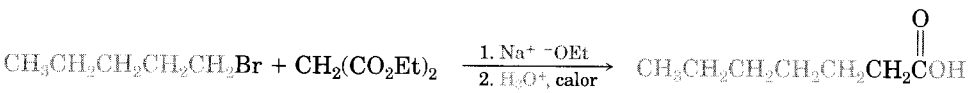


Ácido ciclopentanocarboxílico

Problema de práctica 22.2 ¿Cómo usaría la síntesis del éster malónico para preparar ácido heptanoico?

Estrategia La síntesis del éster malónico convierte un halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico que tiene dos átomos de carbono adicionales. Así, un ácido de *siete* carbonos debe derivarse de un halogenuro de alquilo de *cinco* carbonos tal como el 1-bromopentano.

Solución



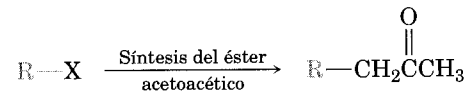
Problema 22.11 ¿En qué forma utilizaría la síntesis del éster malónico para elaborar los compuestos siguientes? Muestre todos los pasos.

(a) Ácido 3-fenilpropanoico (b) Ácido 2-metilpentanoico
(c) Ácido 4-metilpentanoico (d) Ciclobutanocarboxilato de etilo

Problema 22.12 Los ácidos acéticos monoalquilados y dialquilados se pueden preparar sintetizando éster malónico, lo cual no es posible para los ácidos acéticos trialquilados (R_3CCOOH). Explique las razones.

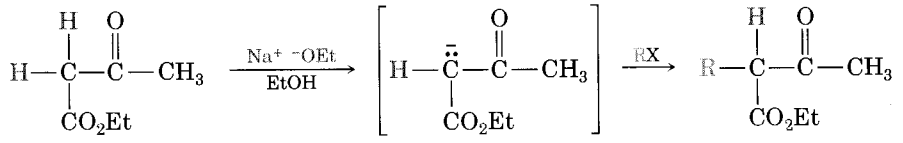
Síntesis del éster acetoacético

La **síntesis del éster acetoacético** es un método para convertir un halogenuro de alquilo en una metil cetona, al igual que la síntesis del éster malónico es un método para transformar un halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico.

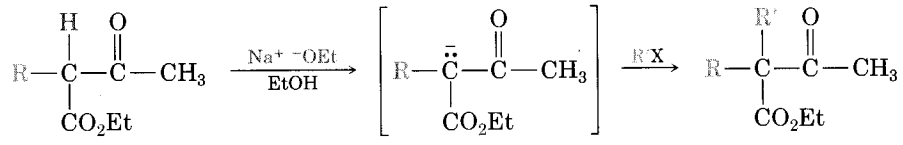


Halogenuro de alquilo **Metil cetona**

El 3-oxobutanoato de etilo, llamado comúnmente acetoacetato de etilo o *éster acetoacético*, es muy parecido al éster malónico en que sus hidrógenos están flanqueados por dos grupos carbonilo. Por ello es fácil convertirlo en su ion enolato, el cual se puede alquilar por reacción con un halogenuro de alquilo. Si se desea se puede efectuar una segunda alquilación, dado que el éster acetoacético tiene dos hidrógenos en alfa ácidos.

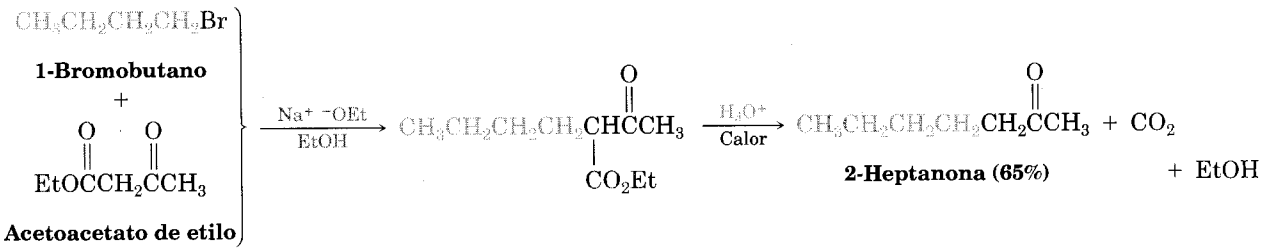


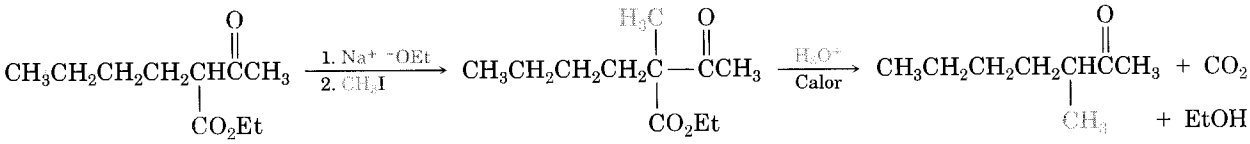
Éster acetoacético **Éster acetoacético monoalquilado**



Éster acetoacético monoalquilado **Éster acetoacético dialquilado**

Por calentamiento con HCl acuoso, el éster alquilado (o dialquilado) se hidroliza hasta β-cetoácido, luego se descarboxila y produce una cetona. La descarboxilación se efectúa en la misma forma que en la síntesis del éster malónico y comprende una cetona enol como producto inicial.

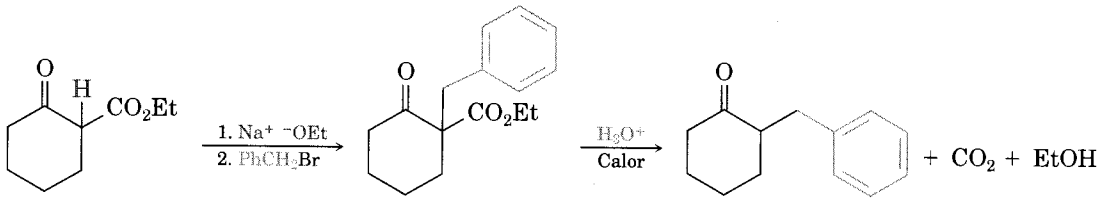




3-Metil-2-heptanona (70%)

La secuencia de tres pasos de (1) formación del ion enolato, (2) alquilación y (3) hidrólisis/descarboxilación, es aplicable a todos los β-cetoésteres con hidrógenos en alfa ácidos, no sólo al éster acetoacético. Por ejemplo, los β-cetoésteres

cíclicos como el 2-oxociclohexano carboxilato de etilo se pueden alquilar y descarboxilar para dar ciclohexanonas 2-sustituidas.

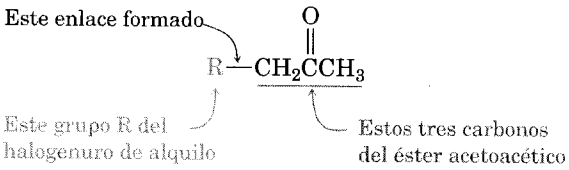


2-Oxociclohexanocarboxilato de etilo (un β-cetoéster cíclico)

2-Bencilciclohexanona (77%)

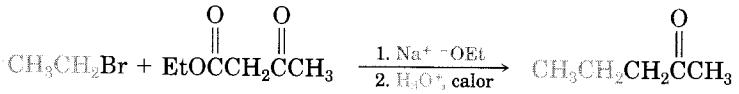
Problema de práctica 22.3 ¿Cómo prepararía 2-pentanona a partir de la síntesis del éster acetoacético?

Estrategia La síntesis con éster acetoacético produce una metilcetona al añadir tres carbonos a un halogenuro de alquilo:



Por tanto, la síntesis de la 2-pentanona con el éster acetoacético debe comprender la reacción del bromoetano.

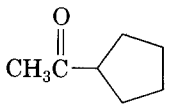
Solución



2-Pentanona

Problema 22.13 ¿Qué halogenuros de alquilo usaría para preparar las cetonas siguientes mediante la síntesis con éster acetoacético?
(a) 5-Metil-2-hexanona
(b) 5-Fenil-2-pentanona

Problema 22.14 ¿Cómo puede preparar la metil ciclopentil cetona usando la síntesis con éster acetoacético?



Metil ciclopentil cetona

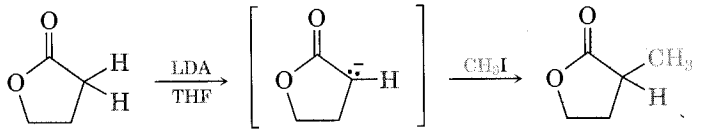
Problema 22.15 ¿Cuál de los compuestos siguientes no se puede preparar a partir de la síntesis con éster acetoacético? Explique la razón.
(a) Fenilacetona (b) Acetofenona (c) 3,3-Dimetil-2-butanona

Alquilación directa de cetonas, ésteres y nitrilos

Ambas síntesis —la del éster malónico y la del éster acetoacético— son un tanto fáciles de realizar porque utilizan compuestos carbonílicos inusualmente ácidos. Como resultado, se pueden utilizar bases más bien suaves —por ejemplo, el etóxido de sodio en alcohol como disolvente— para preparar los iones enolato necesarios. En muchos casos también es posible alquilar la posición α de *mono*cetonas, *mono*ésteres y nitrilos. Para que se dé la conversión completa del ion enolato y no una adición nucleofílica, se necesita una base fuerte, con impedimento estérico, como LDA, además de emplear un disolvente no prótico.

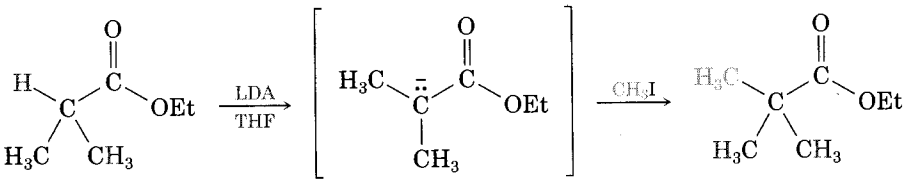
Las cetonas, ésteres y nitrilos se pueden alquilar utilizando LDA o bases dialquilamidas relacionadas en THF. (Es raro que los aldehídos den altos rendimientos de productos puros, porque sus iones enolato experimentan reacciones de condensación carbonílica en lugar de alquilación. Estudiaremos la reacción de condensación en el capítulo siguiente.) A continuación se ejemplifican algunas reacciones de alquilación:

Lactona



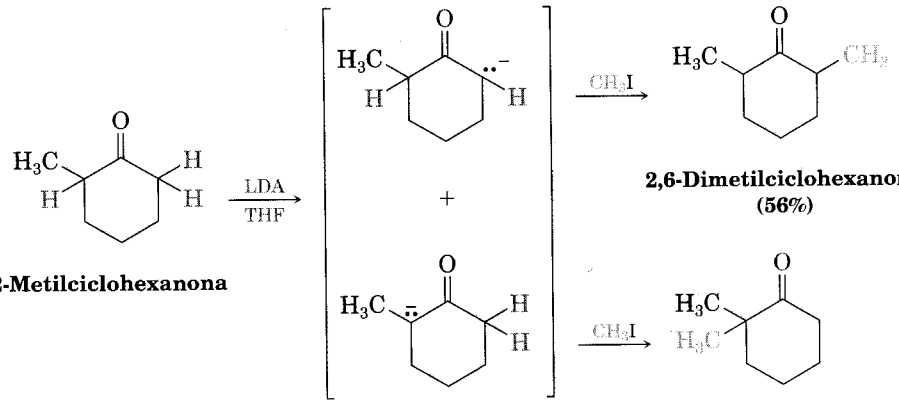
Butirolactona **2-Metilbutirolactona (88%)**

Éster



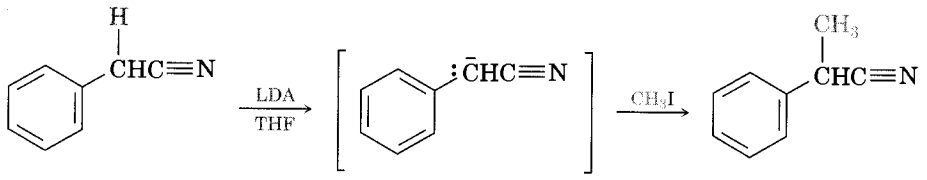
2-Metilpropanoato de etilo **2,2-Dimetilpropanoato de dimetilo (87%)**

Cetona



2-Metilciclohexanona **2,6-Dimetilciclohexanona (56%)** **2,2-Dimetilciclohexanona (6%)**

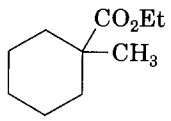
Nitrilo



Fenilacetonitrilo **2-Fenilpropanonitrilo (71%)**

Observe en uno de los ejemplos anteriores que la alquilación de la 2-metilciclohexanona lleva a una mezcla de productos debido a que se forman los dos iones enolatos posibles. En general, el producto principal en tales casos se obtiene por alquilación de la posición menos impedida, la más accesible. Así, la alquilación de 2-metilciclohexanona sucede principalmente en el C6 (secundario), no en el C2 (terciario).

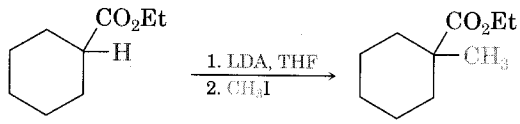
Problema de práctica 22.4 ¿Cómo usaría una reacción de alquilación para preparar 1-metil-ciclohexanocarboxilato de etilo?



1-Metilciclohexanocarboxilato de etilo

Estrategia Se utiliza una reacción de alquilación para introducir un grupo alquilo primario en la posición de una cetona, éster o nitrilo, por medio de la reacción S_N2 de un ion enolato con un halogenuro de alquilo. Por tanto, necesitamos observar la molécula marcada e identificar cualesquiera grupos alquilo primarios unidos a un carbono α. En el caso presente la marca tiene un grupo metilo α, que puede introducirse por alquilación de un ion éster enolato con yodometano.

Solución



Ciclohexanocarboxilato de etilo **1-Metilciclohexanocarboxilato de etilo**

Problema 22.16 Muestre cómo preparar los compuestos siguientes utilizando una reacción de alquilación como paso clave:

(a) 3-Fenil-2-butanona (b) 2-Etilpentanonitrilo
(c) 2-Alilciclohexanona (d) 2,2,6,6-Tetrametilciclohexanona

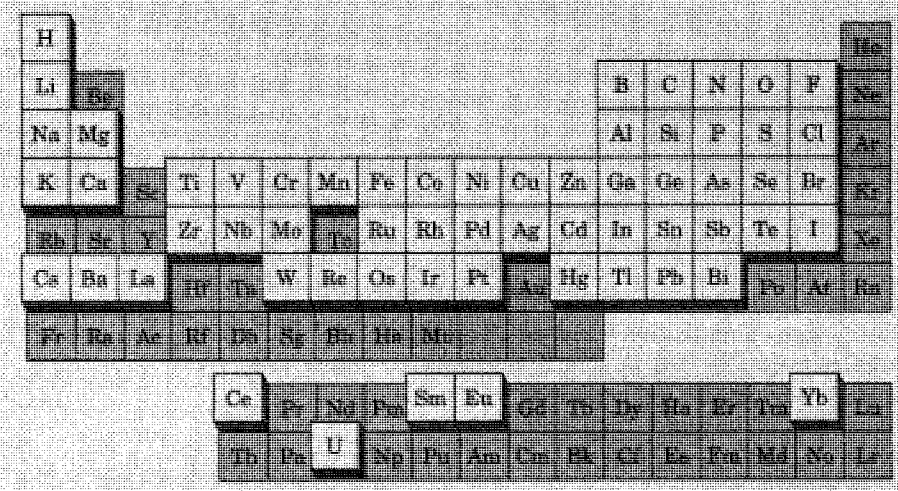
QUÍMICA EN ACCIÓN

Elementos inusuales en química orgánica

El carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre, los halógenos y otros pocos son los elementos que suelen considerarse relacionados con la química orgánica. En años recientes, la lista ha crecido para incluir elementos como boro, cobre y mercurio —entre los más familiares— y también selenio, samario, circonio, titanio, talio, cerio y otros —entre los menos familiares—. De hecho, la química orgánica moderna utiliza casi todos los 90 elementos que se encuentran en forma natural, excepto los gases nobles (Fig. 22.7).

FIGURA 22.7 ▼

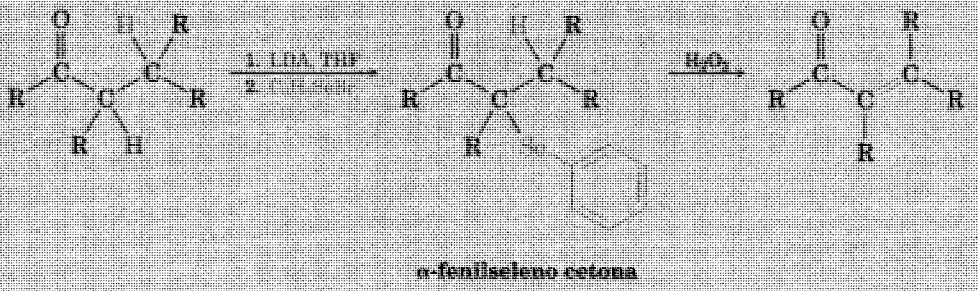
Todos los elementos destacados se usan en la química orgánica moderna.



Uno de los métodos más útiles que se aplican en la química de los iones enolato es encontrar que los compuestos carbonilo se pueden *selenilar;* esto es, es posible introducir un átomo de selenio en la posición α de un compuesto carbonílico. La selenilación se obtiene permitiendo que el compuesto carbonílico reaccione con LDA y genere un ion enolato, seguido de la adición de bromuro de bencenoselenilo, C_6H_5SeBr. Enseguida, una reacción de sustitución α da un producto α-fenilseleno sustituido.

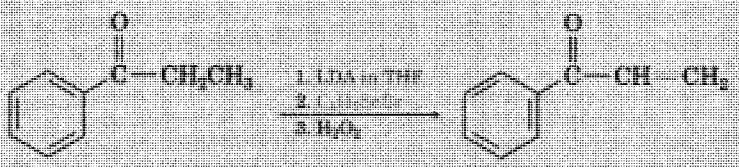
(continúa) ▶

El valor de la reacción de selenilación es que el producto se puede convertir en un compuesto carbonílico α,β-insaturado. Al tratarlo con H_2O_2 diluido a temperatura ambiente, el selenio se oxida, ocurre la eliminación y se forma un compuesto carbonílico α,β-insaturado. El resultado neto es la introducción de un enlace C=C en la posición α,β del material carbonílico de partida. Los rendimientos suelen ser excelentes y muchas veces el método supera a la alternativa de la ruta de α-bromación/dehidrobromación (Sec. 22.3). No se requiere añadir una base (como en la dehidrobromación), y la reacción se lleva a cabo rápidamente a temperatura ambiente.



α-fenilseleno cetona

Por ejemplo:



Propiofenona **Fenil vinil cetona (80%)**

Lo que es cierto para la selenilación también lo es para muchos otras reacciones descubiertas en fechas recientes. Los elementos que intervienen pueden ser inusuales pero, con frecuencia, la química es suave, selectiva y muy superior a métodos antiguos, más clásicos.



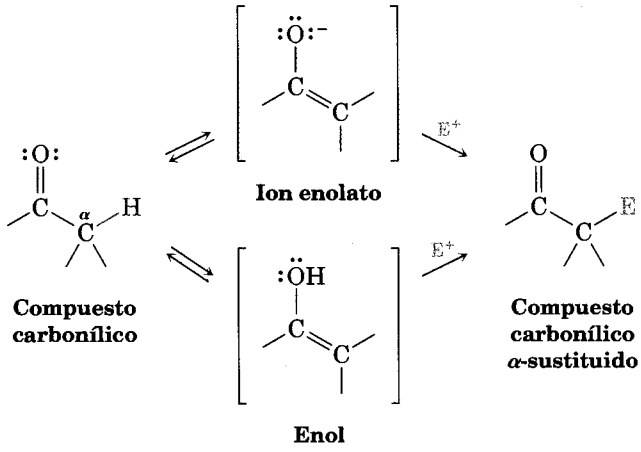
El selenio, usado para fabricar celdas fotoeléctricas y máquinas para fotocopiado, también es valioso en química orgánica.

Resumen y palabras clave

La **sustitución** α de un compuesto carbonílico a través de un **enol** o de un **ion enolato** intermediarios es uno de los cuatro tipos de reacciones fundamentales en la química de los compuestos del grupo carbonilo.

PALABRAS CLAVE

β-dicetona, 914
β-ceto éster, 914
enol, 902
ion enolato, 903
reacción de sustitución en α, 901
reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ), 910
reacción del haloformo, 916
síntesis del ácido malónico, 918
síntesis del éster acetoacético, 930
tautomería, 902
tautómero, 902



Los compuestos carbonílicos se equilibran rápidamente con sus enoles, un proceso llamado **tautomería.** Aunque por lo general los **tautómeros** enol se encuentran en equilibrio sólo en un pequeño grado y no suele ser posible aislarlos en forma pura, contienen un doble enlace altamente nucleofílico y reaccionan con rapidez con los electrófilos. Por ejemplo, las cetonas y los aldehídos son halogenados rápidamente en la posición α por medio de la reacción con Cl_2, Br_2 o I_2 en solución de ácido acético. Es posible obtener la bromación alfa de los ácidos carboxílicos de manera similar mediante la **reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ),** en la cual un ácido se trata con Br_2 y PBr_3. A continuación los productos α-halogenados pueden presentar la eliminación E2 inducida por una base para dar compuestos carbonílicos α,β-insaturados.

Los átomos de hidrógeno alfa de los compuestos carbonílicos son ácidos y es posible eliminarlos con bases fuertes —por ejemplo litio diisopropilamida (LDA)—, para dar iones enolato nucleofílicos. La reacción más importante de los iones enolato es su alquilación S_N2 con los halogenuros de alquilo. La **síntesis del éster malónico** da un método para convertir un halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico con la adición de dos átomos de carbono. En forma semejante, la **síntesis del éster acetoacético** proporciona un método para transformar un halogenuro de alquilo en una metilcetona. Además, muchos compuestos carbonílicos —incluyendo cetonas, ésteres y nitrilos— se pueden alquilar directamente si se tratan con LDA y un halogenuro de alquilo.

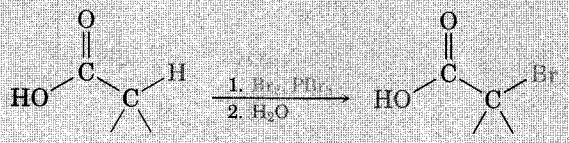
Resumen de reacciones

1. Halogenación de cetonas/aldehídos, donde X = Cl, Br, o I (Sec. 22.3)

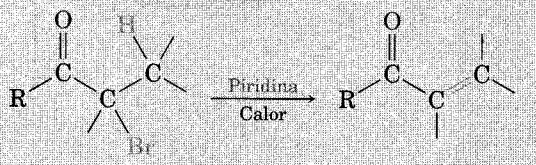


(continúa) ▶

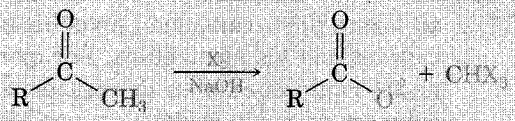
2. Reacción de Hell-Volhard-Zelinskii de bromación de ácidos (Sec. 22.4)



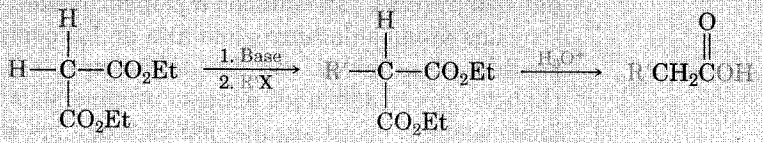
3. Dehidrobromación de α-bromocetonas (Sec. 22.3)



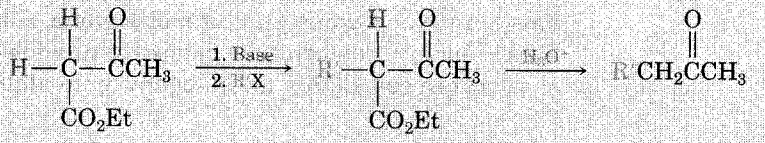
4. Reacción del haloformo, donde X = Cl, Br o I (Sec. 22.7)



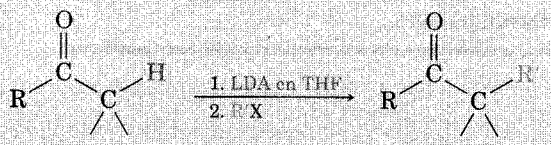
5. Alquilación de iones enolato (Sec. 22.8)
(a) Síntesis del éster malónico



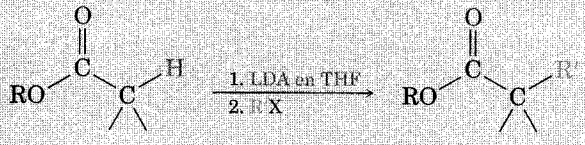
(b) Síntesis del éster acetoacético



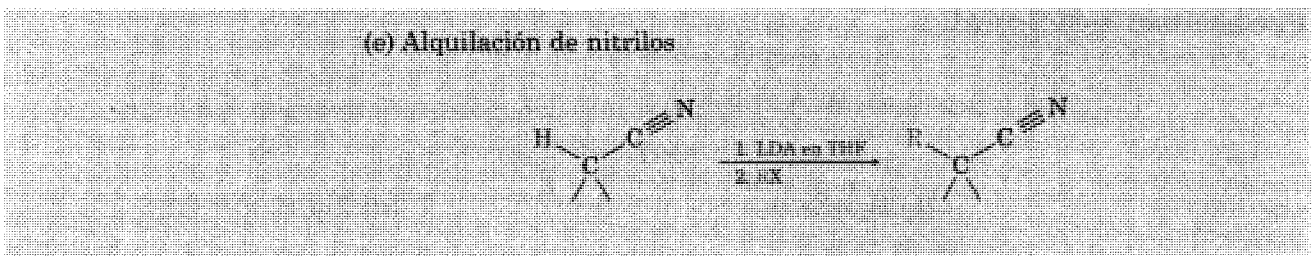
(c) Alquilación de cetonas



(d) Alquilación de ésteres



(continúa) ▶

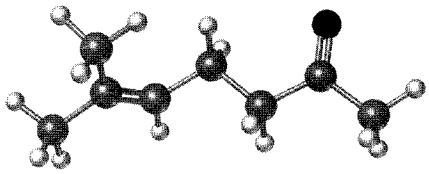


Visualización de la química

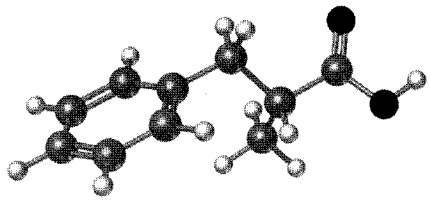
(Los problemas 22.1 a 22.16 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

22.17 Muestre las etapas en la preparación de cada una de las sustancias siguientes, utilizando la síntesis con el éster malónico o una síntesis con el éster acetoacético:

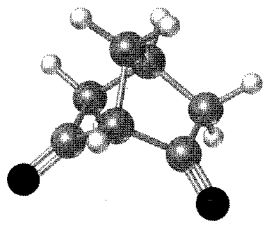
(a)



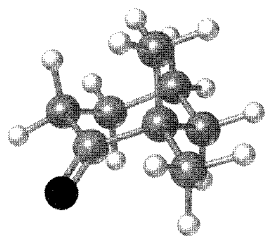
(b)



22.18 A diferencia de la mayor parte de las β-dicetonas, la β-dicetona que sigue no tiene un contenido detectable de enol y es tan ácida como la acetona. Explique la razón.

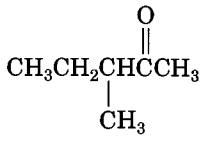


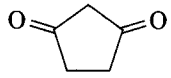
22.19 Para que un átomo de hidrógeno α sea ácido, el enlace C–H debe ser paralelo a los orbitales *p* del doble enlace C=O (que es perpendicular al plano del grupo carbonilo adyacente). Identifique el átomo de hidrógeno más ácido en la estructura siguiente. ¿Es axial o ecuatorial?

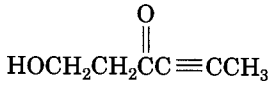


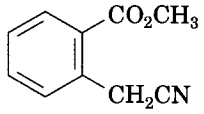
Problemas adicionales

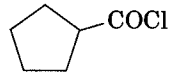
22.20 Identifique todos los hidrógenos ácidos ($pK_a < 25$) en las moléculas siguientes:

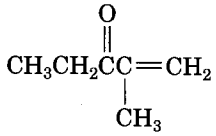
(a) 

(b) 

(c) 

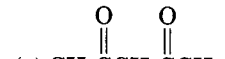
(d) 

(e) 

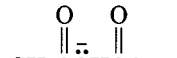
(f) 

22.21 Jerarquice los compuestos siguientes según su acidez creciente:

(a) CH_3CH_2COOH (b) CH_3CH_2OH (c) $(CH_3CH_2)_2NH$

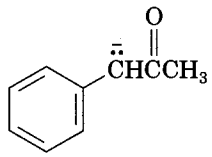
(d) CH_3COCH_3 (e)  (f) CCl_3COOH

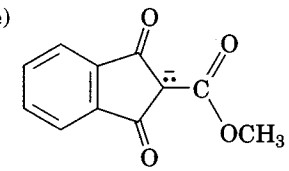
22.22 Escriba las estructuras en resonancia de los aniones siguientes:

(a) 

(b) 

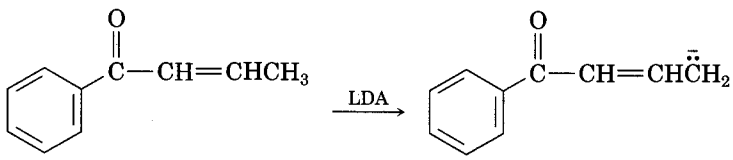
(c) 

(d) 

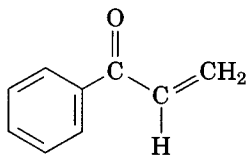
(e) 

22.23 Una forma de determinar el número de hidrógenos ácidos en una molécula es tratar el compuesto con NaOD en D_2O, aislar el producto y hallar su peso molecular por espectrometría de masas. Por ejemplo, si la ciclohexanona se trata con NaOD en D_2O, el producto tiene un PM = 102. Explique en qué consiste este método.

22.24 Al tratar con una base el compuesto carbonílico α,β-insaturado que sigue, se produce un anión porque se elimina el H^+ del carbono γ. ¿Por qué son ácidos los hidrógenos en el carbono?

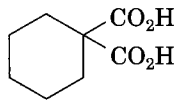


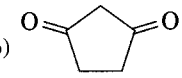
22.25 El tratamiento de 1-fenil-2-propenona con una base fuerte, por ejemplo LDA *no* produce un anión, aunque contiene un hidrógeno en el átomo de carbono vecino al grupo carbonilo. Explique la razón.



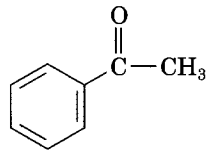
1-Fenil-2-propenona

22.26 Pronostique el(los) producto(s) de las reacciones siguientes:

(a) 

(b) 

(c) $CH_3CH_2CH_2COOH \xrightarrow{Br_2,\ PBr_3}$ **A?** $\xrightarrow{H_2O}$ **B?**

(d) 

22.27 La bromación promovida por una base y la cloración de una cetona dada se efectúan a la misma velocidad. Explique la razón.

22.28 ¿Cuál de los compuestos siguientes se puede preparar por la síntesis del éster malónico? Indique qué halogenuro de alquilo usaría en cada caso.

(a) Pentanoato de etilo
(b) 3-Metilbutanoato de etilo
(c) 2-Metilbutanoato de etilo
(d) 2,2-Dimetilpropanoato de etilo

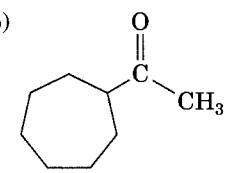
22.29 ¿Cómo prepararía las cetonas siguientes utilizando la síntesis con el éster acetoacético?

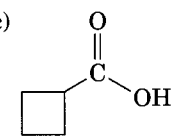
(a) $CH_3CH_2CH(CH_2CH_3)C(=O)CH_3$

(b) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)C(=O)CH_3$

22.30 ¿En qué forma prepararía los compuestos siguientes usando la síntesis con el éster acetoacético o la síntesis con el éster malónico?

(a) $CH_3C(CO_2Et)_2CH_3$

(b) 

(c) 

(d) $H_2C{=}CHCH_2CH_2C(=O)CH_3$

22.31 ¿Cuál de las sustancias siguientes hará que la reacción del haloformo sea positiva?

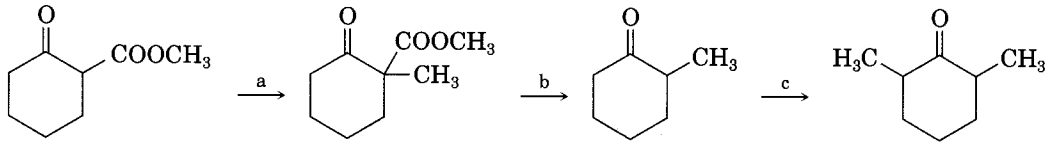
(a) CH_3COCH_3
(b) Acetofeno
(c) CH_3CH_2CHO
(d) CH_3COOH
(e) $CH_3C{\equiv}N$

22.32 Cuando la (*R*)-2-metilciclohexanona, ópticamente activa, se trata con una base acuosa o con un ácido acuoso, sufre una racemización. Explique la razón.

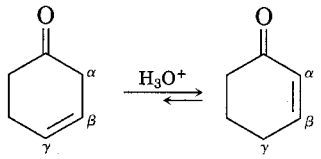
22.33 ¿Esperaría que se racemice la (*S*)-3-metilciclohexanona, ópticamente activa, al tratarla con una base o ácido acuosos del mismo modo que la 2-metilciclohexanona (Problema 22.32)? Explique su respuesta.

22.34 Cuando se broma un ácido carboxílico ópticamente activo como el ácido (*R*)-2-fenilpropanoico en las condiciones de Hell-Volhard- Zelinskii, ¿el producto es ópticamente activo o racémico? Explique su respuesta.

22.35 Llene en los reactivos a-c lo que falta en el esquema siguiente:

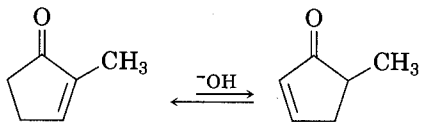


22.36 Las cetonas β,γ-insaturadas, no conjugadas, como la 3-ciclohexenona, están en un equilibrio catalizado por ácido con sus isómeros α,β-insaturados conjugados. Proponga un mecanismo para la isomerización.

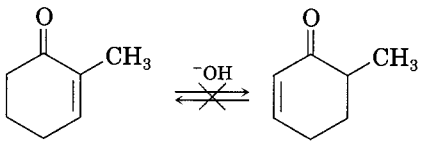


22.37 La interconversión de las cetonas insaturadas descritas en el problema 22.36 también se catalizan con una base. Explique la razón.

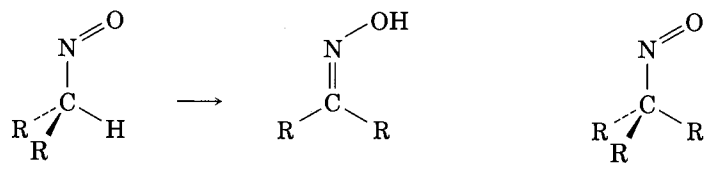
22.38 Una consecuencia interesante de la isomerización de las cetonas insaturadas catalizadas con una base (problema 22.37) es que las 2-sustituidas 2-ciclopentanonas se pueden interconvertir con las 5-sustituidas 2-ciclopentenonas. Proponga un mecanismo para esta isomerización.



22.39 Aunque las 2-sustituidas 2-ciclopentenonas están en equilibrio catalizado por bases con sus isómeros 5-sustituidas 2-ciclopentenonas (problema 22.38), no se observan los isómeros análogos para las 2-sustituidas 2-ciclohexenonas. Explique la razón.

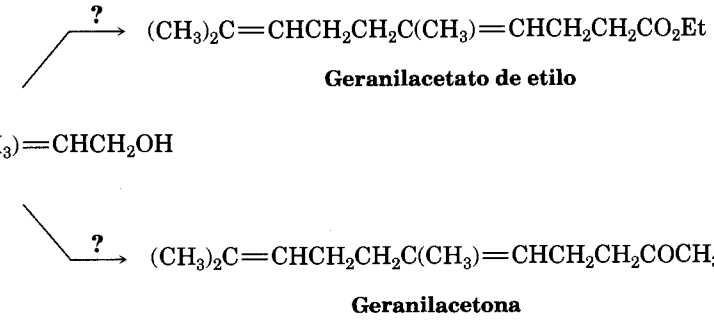


22.40 Todos los intentos para aislar los compuestos nitrosos primarios y secundarios sólo dan como resultado la formación de oximas. Sin embargo, los compuestos nitroso terciarios son estables. Explique la razón.

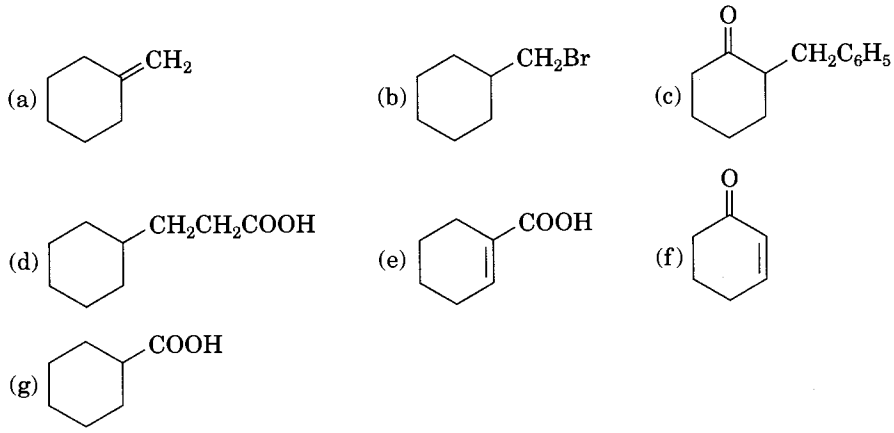


Compuesto nitroso primario o secundario (inestable) **Oxima** **Compuesto nitroso terciario (estable)**

22.41 ¿Cómo puede convertir geraniol en geranilacetato de etilo o en geranilacetona?

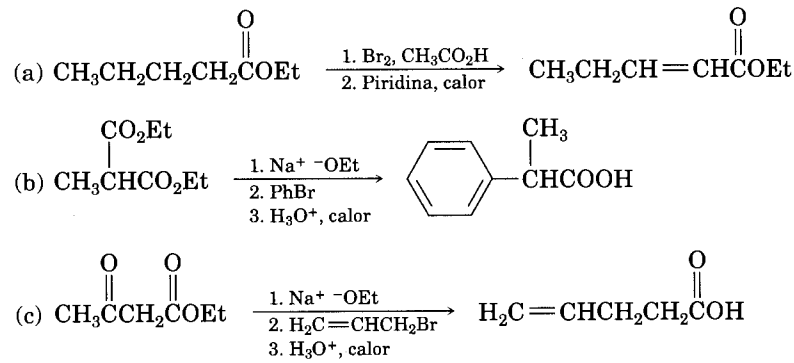


22.42 ¿Cómo podría sintetizar los compuestos siguientes a partir de la ciclohexanona? Se puede requerir más de un paso.



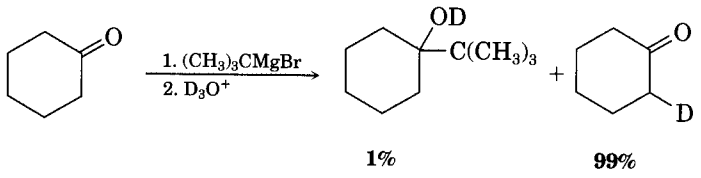
22.43 Los dos isómeros *cis* y *trans*-4-*ter*-butil-2-metilciclohexanona se interconvierten cuando se tratan con una base. ¿Cuál cree que es más estable y por qué?

22.44 Las rutas sintéticas que siguen son incorrectas ¿Cuál es el error en cada una?



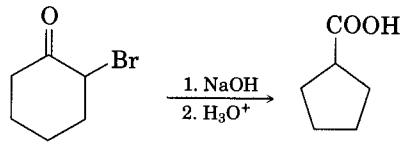
22.45 Cuando se intenta llevar a cabo la reacción de Grignard de la ciclohexanona con bromuro de *ter*-butilmagnesio, el resultado es alrededor de 1% del rendimiento del producto de adición esperado, en comparación con 99% de ciclohexanona que no reaccionó. Sin embargo,

si después de un periodo razonable se añade D_3O^+ a la mezcla de reacción, se encuentra que la ciclohexanona "que no reaccionó" ha incorporado un átomo de deuterio. Explique la razón.

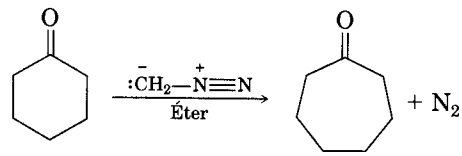


1% 99%

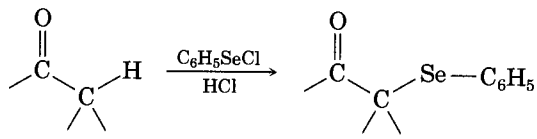
22.46 La *reacción de Favorskii* comprende el tratamiento de una α-bromo cetona con una base para dar un producto de anillo contraído. Por ejemplo, la reacción de la 2-bromociclohexanona con NaOH acuoso produce ácido ciclopentano carboxílico. Proponga un mecanismo.



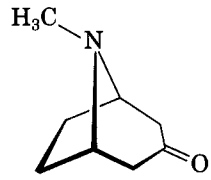
22.47 El tratamiento de una cetona cíclica con diazometano es un método para obtener una *reacción de expansión de anillo*. Por ejemplo, el tratamiento de ciclohexanona con diazometano produce cicloheptanona. Proponga un mecanismo.



22.48 Las cetonas reaccionan con cloruro de bencenoselenilo en presencia de HCl para dar α-fenilseleno cetonas. Proponga un mecanismo para esta reacción de α-sustitución catalizada por ácido. (Véase "Elementos inusuales en química orgánica", bajo el encabezado Química en acción.)



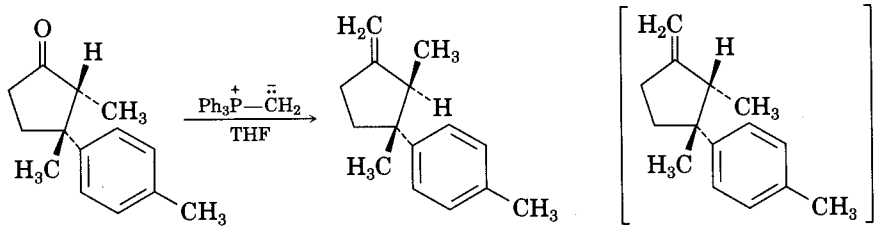
22.49 Desde el siglo XVI, los incas masticaban las hojas del arbusto de la coca, *Erythroxylon coca*, para combatir la fatiga. En 1862, Friedrich Wöhler realizó una serie de estudios químicos acerca de este arbusto y descubrió que la *cocaína*, $C_{17}H_{21}NO_4$, es el principio activo. La hidrólisis básica de la cocaína produce metanol, ácido benzoico y otro compuesto llamado *ecgonina*, $C_9H_{15}NO_3$, cuya oxidación con CrO3 origina un cetoácido que fácilmente pierde CO_2 al calentarlo. Esto da lugar a la tropinona.



Tropinona

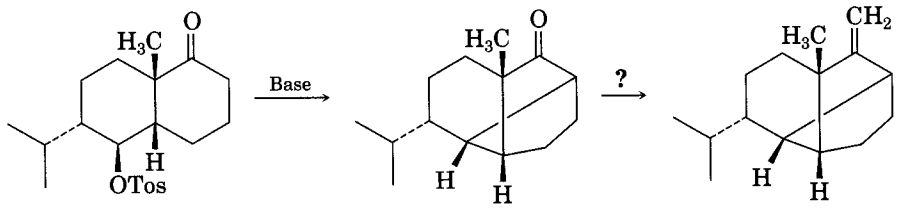
(a) ¿Cuál puede ser la estructura del cetoácido?
(b) ¿Cuál es la posible estructura de la ecgonina, haciendo a un lado la estereoquímica?
(c) ¿Cuál es la estructura posible de la cocaína, sin considerar la estereoquímica?

22.50 El paso final en un intento de sintetizar el laureno, un hidrocarburo aislado del alga marina *Laurencia glandulifera*, comprende la reacción de Wittig que se muestra. Sin embargo, el producto no fue laureno sino un isómero. Proponga un mecanismo para explicar este resultado inesperado.



Laureno
(no se formó)

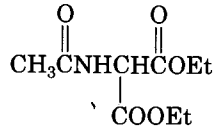
22.51 El paso clave en una síntesis de laboratorio de sativeno, un hidrocarburo aislado del moho *Helminthosporium sativum*, comprende el tratamiento siguiente con una base de un ceto tosilato. ¿Qué clase de reacción se efectúa? ¿Cómo completaría la síntesis?



Ceto tosilato **Sativeno**

Perspectiva

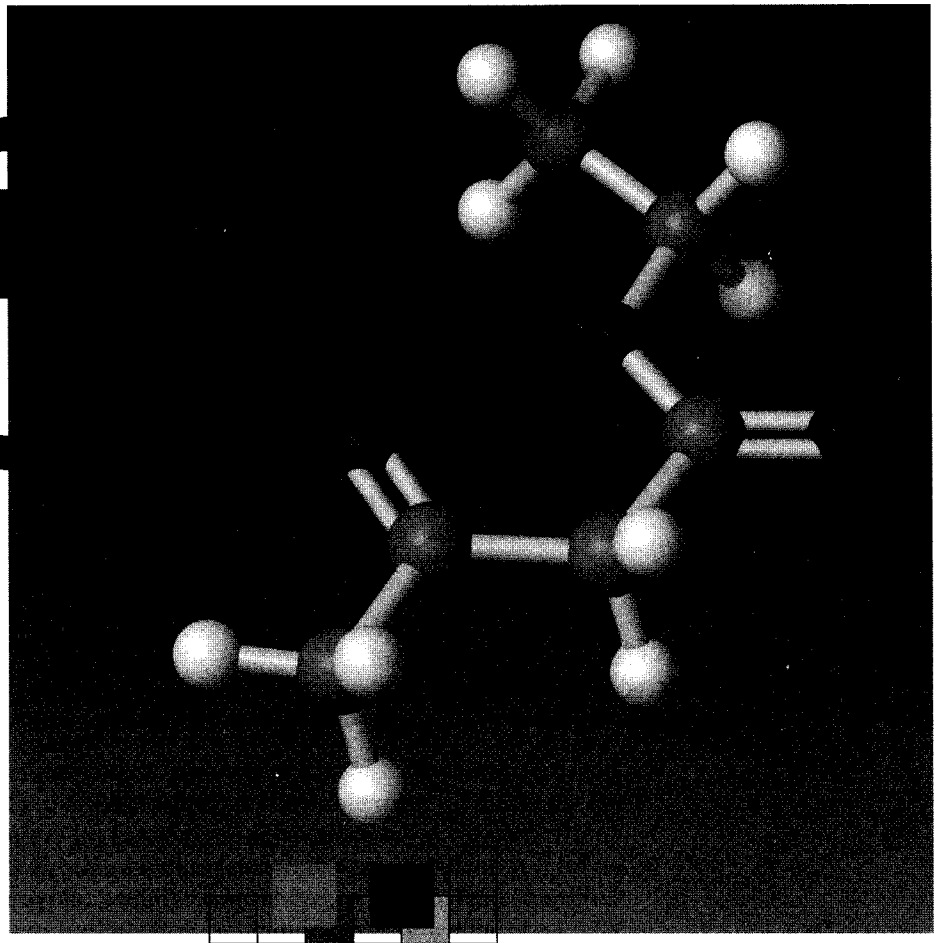
22.52 Los aminoácidos se pueden preparar haciendo reaccionar a los halogenuros de alquilo con acetamido malonato dietílico y calentando el producto inicial de la alquilación con HCl acuoso. Muestre cómo elaboraría alanina, $CH_3CH(NH_2)COOH$, uno de los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas, y proponga un mecanismo para la conversión, catalizada con ácido, del producto inicial de la alquilación al aminoácido. (Véase la Sec. 26.4.)



Acetamidomalonato dietílico

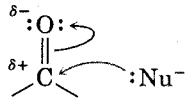
22.53 Los aminoácidos se pueden preparar siguiendo una secuencia de dos pasos que supone la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii de un ácido carboxílico seguida por el tratamiento con amoniaco. Muestre cómo puede preparar la leucina, $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)COOH$, e identifique el mecanismo del segundo paso. (Véase la Sec. 26.4.)

23

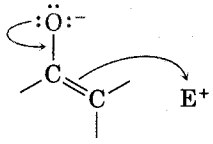


Reacciones de condensación carbonílica

Hasta ahora hemos visto tres clases generales de reacciones del grupo carbonilo y hemos estudiado dos tipos generales de comportamiento. En las reacciones de adición nucleofílicay sustitución nucleofílica de acilo, un compuesto carbonílico se comporta como electrófilo. En las reacciones de sustitución en α, actúa como nucleófilo cuando se convierte en su enol o ion enolato. En las **reacciones de condensación carbonílica**, que estudiaremos en este capítulo, el compuesto carbonílico se comporta como electrófilo *y* nucleófilo.



Los nucleófilos atacan el grupo carbonilo electrofílico



El ion enolato nucleofílico ataca a los electrófilos

Más tarde veremos en este capítulo (así como en el capítulo 29) que es frecuente que las reacciones de condensación carbonílica se efectúen siguiendo vías metabólicas. Casi todas las clases de biomoléculas —carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y muchas otras— se biosintetizan a través de rutas en que intervienen reacciones de condensación del grupo carbonilo.

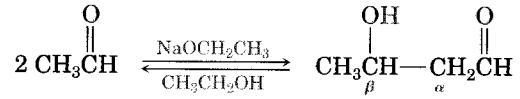
23.1 Mecanismo de las reacciones de condensación carbonílica

Las reacciones de condensación carbonílica ocurren entre dos grupos carbonilo participantes y comprenden una *combinación* por adición nucleofílica y etapas de sustitución en α. Uno de los participantes (el donador nucleofílico) se transforma en su ion enolato y experimenta una reacción de sustitución en α cuando se añade como nucleófilo al segundo participante (el receptor electrofílico). En la figura 23.1 se muestra el mecanismo general de una reacción de condensación carbonílica.

Todos los compuestos carbonílicos como aldehídos, cetonas, ésteres, amidas, anhídridos de ácido y nitrilos se clasifican dentro de las reacciones de condensación. En la naturaleza, estas reacciones de condensación carbonílica ocurren durante la biosíntesis de un sinnúmero de compuestos.

23.2 Condensación de aldehídos y cetonas: reacción aldólica

Cuando un acetaldehído se trata con una base, como el etóxido de sodio o el hidróxido de sodio, se efectúa una reacción de condensación rápida y reversible. El producto es un β-hidroxialdehído o *aldol* (*aldehído* + alcohol).

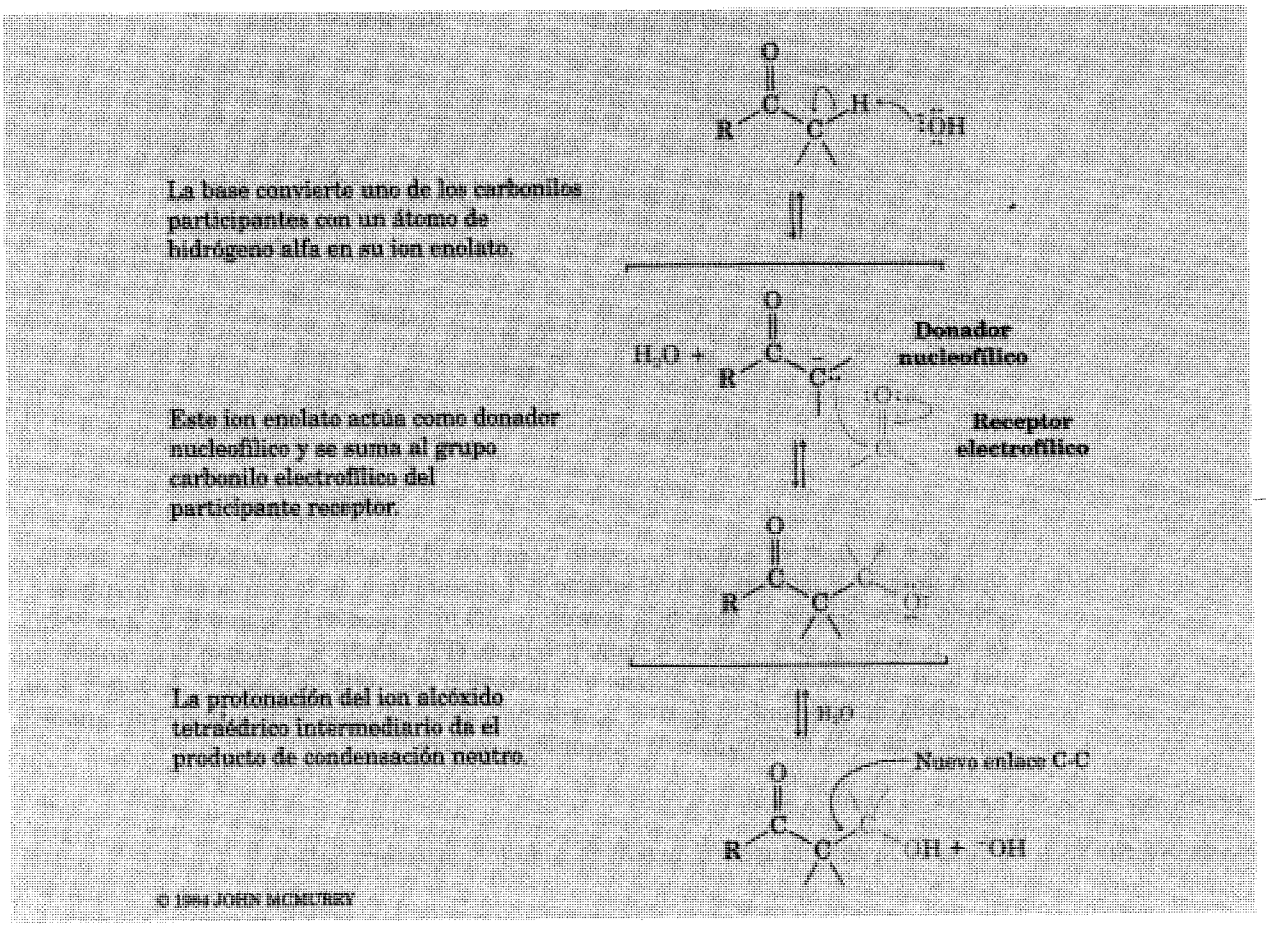


Acetaldehído **Aldol (un β-hidroxialdehído)**

La dimerización catalizada por una base, llamada **reacción aldólica**, es una reacción general para todos los aldehídos y cetonas que tengan un hidrógeno α.

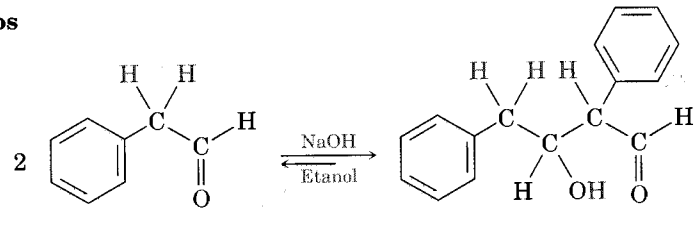
FIGURA 23.1 ▼

Mecanismo general de una reacción de condensación carbonílica. Uno de los participantes (el donador) actúa como nucleófilo, mientras que el otro (el receptor) actúa como electrofílico.

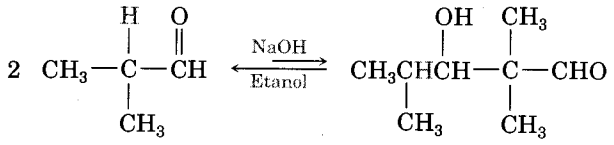


Aunque el aldehído o la cetona *no* tengan un hidrógeno en α, es posible que sufran la condensación aldólica. Según indican los ejemplos siguientes, por lo general el equilibrio aldólico favorece tanto la condensación del producto en el caso de los aldehídos que no tienen sustituyentes en el carbono α (RCH_2CHO), como al material inicial para los aldehídos sustituyentes más pesados y la mayor parte de las cetonas. Es posible que los factores estéricos provoquen estas tendencias, dado que la sustitución creciente cerca del sitio de reacción aumenta el congestionamiento estérico en el producto aldólico.

Aldehídos

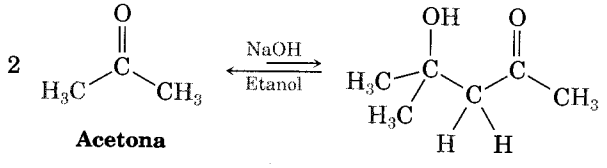


Fenilacetaldehído **90%**

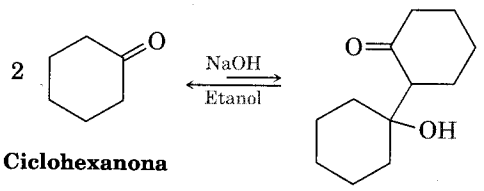


2-Metilpropanal **Rendimiento bajo**

Cetonas



Acetona **~5%**



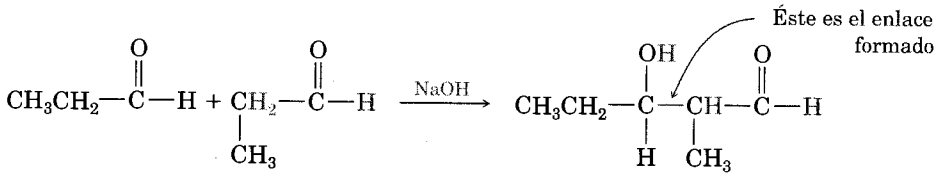
Ciclohexanona **22%**

Las reacciones aldólicas, como otras condensaciones carbonílicas, se efectúan gracias a la adición nucleofílica del ion enolato de la molécula donadora al grupo carbonilo de la molécula receptora. El intermediario tetraédrico que resulta se protona y da un alcohol como producto (Fig. 23.2). El proceso inverso ocurre del modo opuesto: la base extrae el hidrógeno del –OH del aldol y da lugar a un ion alcóxido β-cetónico, el cual se rompe y origina una molécula de ion enolato y una molécula de compuesto carbonílico neutro.

Problema de práctica 23.1 ¿Cuál es la estructura del producto aldólico del propanal?

Estrategia En una reacción aldólica se combinan dos moléculas del reactivo, que forman un enlace entre el carbono de un participante y el carbono carbonílico del otro.

Solución

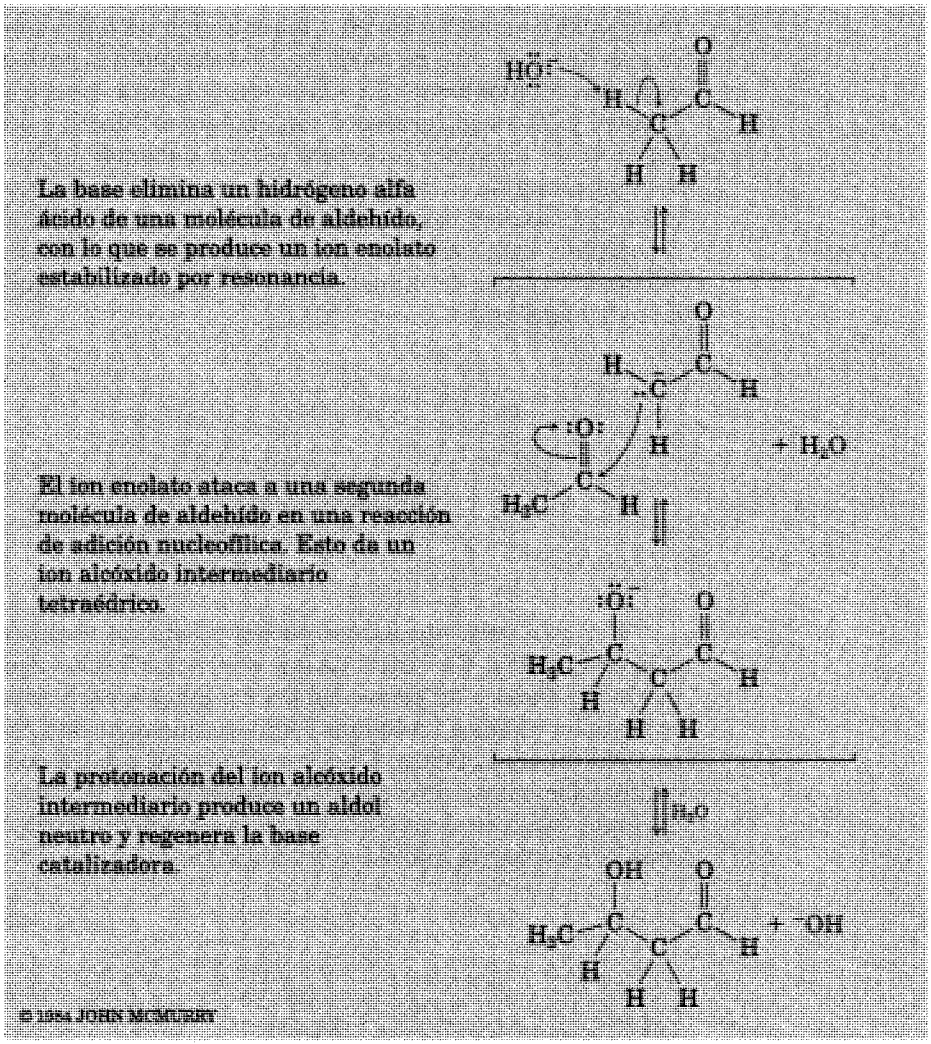


Problema 23.1 Prediga el producto de reacción aldólica de los compuestos siguientes:
(a) Butanal (b) 2-Butanona (c) Ciclopentanona

Problema 23.2 Con flechas curvas señale el flujo de electrones en cada etapa y muestre cómo se efectúa en reversa la reacción aldólica catalizada por base de la 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona para producir dos equivalentes de acetona.

FIGURA 23.2 ▼

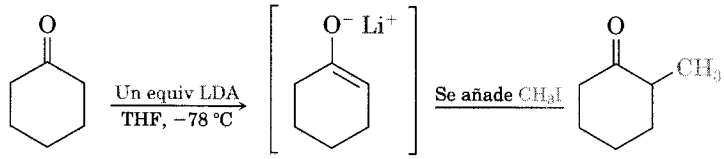
Mecanismo de la reacción aldólica, una típica condensación carbonílica.



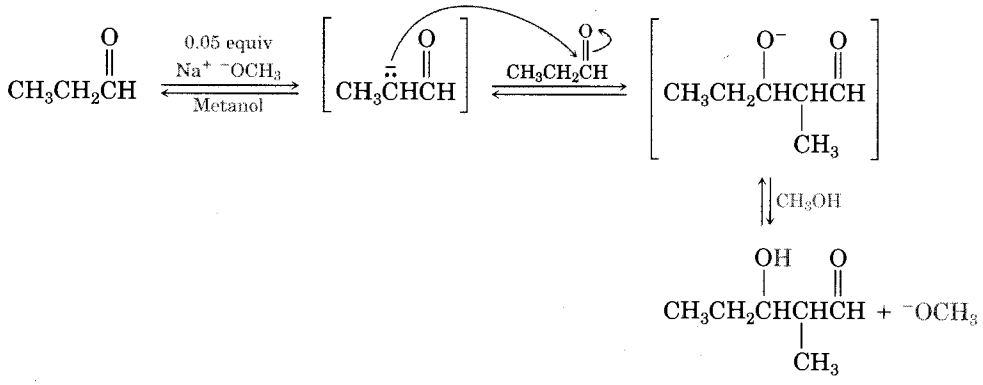
23.3 Reacciones de condensación carbonílica contra reacciones de sustitución en alfa

Dos de las cuatro reacciones generales del grupo carbonilo —condensaciones y sustituciones en α— ocurren en condiciones básicas y comprenden iones enolato intermedios. Debido a que las condiciones experimentales para las dos reacciones son similares, ¿cómo se puede predecir cuál ocurrirá en un caso dado? Cuando generamos un ion enolato con la intención de efectuar una alquilación en α, ¿cómo podemos estar seguros que no se presente una reacción de condensación carbonílica?

Aunque no hay una respuesta sencilla a esta pregunta, lo usual es que las condiciones experimentales exactas tienen gran influencia en los resultados. Las reacciones de sustitución en alfa requieren un equivalente completo de base fuerte y se llevan a cabo de modo que los compuestos carbonílicos se conviertan rápidamente en su ion enolato a baja temperatura. Luego se añade un electrófilo con rapidez para asegurar que el ion enolato se inactive pronto. Por ejemplo, en una reacción de alquilación de una cetona debemos utilizar un equivalente de litio diisopropilamida (LDA) en solución en tetrahidrofurano a –78 °C. Habrá una generación rápida y completa del ion enolato de la cetona sin que quede cetona sin reaccionar. Esto evita que se efectúe la reacción de condensación. A continuación debemos agregar de inmediato un halogenuro de alquilo para completar la reacción de alquilación.

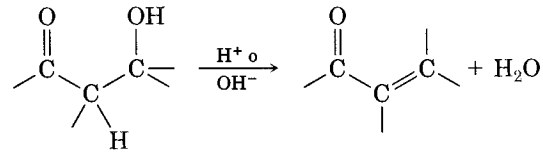


Por otro lado, nuestra intención puede ser realizar la reacción de condensación carbonílica. En virtud de que sólo necesitamos generar una cantidad pequeña de ion enolato en presencia del compuesto carbonílico que no ha reaccionado, la reacción aldólica nada más requiere una cantidad *catalítica* de una base débil, no todo un equivalente. Una vez que se efectúa la condensación, se regenera el catalizador básico. Por ejemplo, para realizar la reacción aldólica del propanal, debemos disolver el aldehído en metanol, añadir 0.05 equivalente de metóxido de sodio y calentar la mezcla a fin de obtener el aldol.



23.4 Deshidratación de productos aldólicos: síntesis de enonas

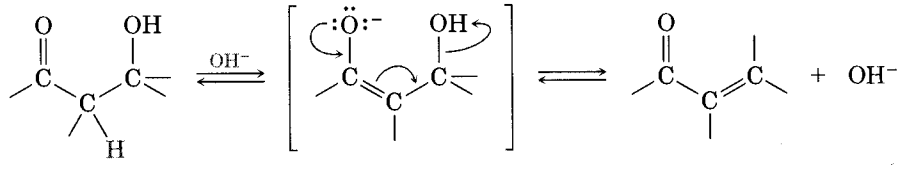
Los β-hidroxialdehídos y las β-hidroxicetonas que se forman en las reacciones aldólicas, se pueden deshidratar con facilidad para producir enonas conjugadas. De hecho, la *condensación* aldólica debe su nombre a la pérdida de agua, dado que ésta se condensa fuera de la reacción cuando se origina el producto enona.



Una β-hidroxi cetona o aldehído **Una enona conjugada**

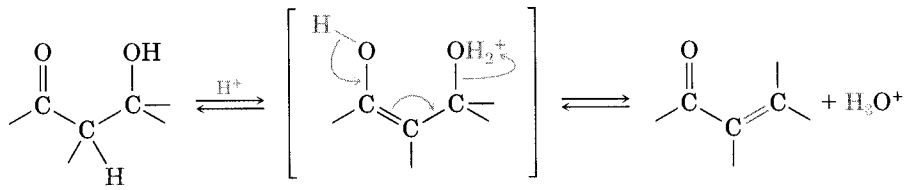
La mayor parte de los alcoholes es resistente a la deshidratación por ácidos o bases diluidos (Sec. 17.7), pero los productos aldólicos son especiales debido al grupo carbonilo. En condiciones *básicas*, se elimina un hidrógeno α, con lo que se produce un ion enolato que expulsa el grupo saliente $^-$OH en una reacción semejante a E2. En condiciones *ácidas*, se forma un enol, el grupo –OH se protona y se elimina agua.

Catalizado con base



Ion enolato

Catalizado con ácido



Enol

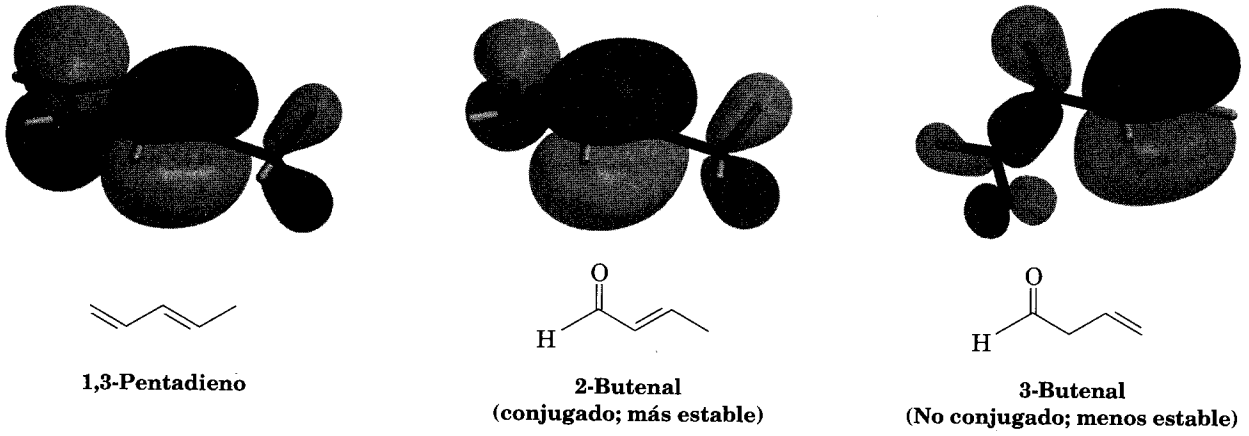
Con frecuencia las condiciones necesarias para la deshidratación del aldol apenas son un poco más vigorosas (temperatura ligeramente superior, por ejemplo) que las necesarias para la formación del aldol. Como resultado, suelen obtenerse enonas conjugadas de las reacciones aldólicas en forma directa y no se aíslan los compuestos β-hidroxi carbonílicos.

Las enonas conjugadas son más estables que las no conjugadas, por la misma razón que los dienos conjugados son más estables que los dienos no conjugados (Sec. 14.2). La interacción entre los electrones π del enlace C=C y los electrones π del grupo C=O nos llevan a una descripción de orbital molecular para una enona conjugada que muestra una deslocalización parcial de los electrones π sobre los cuatro centros atómicos (Fig. 23.3).

El valor real de la deshidratación del aldol es que la eliminación de agua de la mezcla de reacción sirve para llevar el equilibrio del aldol al producto. Aun cuando el paso inicial del aldol pueda ser desfavorable (y por lo general lo es para las cetonas), la etapa posterior de deshidratación permite tener buenos rendimientos en las condensaciones aldólicas. La ciclohexanona, por ejemplo, produce

FIGURA 23.3 ▼

Los orbitales de enlace π de los alquenos conjugados (1,3-pentadieno) y las enonas conjugadas (2-butenal) son similares en su forma y están deslocalizados sobre la superficie del sistema π entero. En cambio, los orbitales enlazantes π de las enonas no conjugadas (3-butenal) están más localizados y se asemejan más a los orbitales del etileno y del formaldehído.

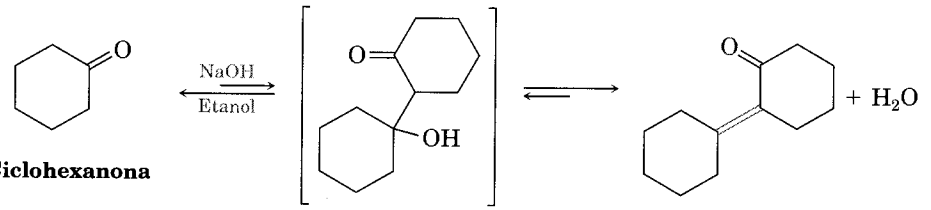


1,3-Pentadieno

2-Butenal
(conjugado; más estable)

3-Butenal
(No conjugado; menos estable)

ciclohexilidenociclohexanona con un rendimiento de 92% aunque el equilibrio inicial sea desfavorable.



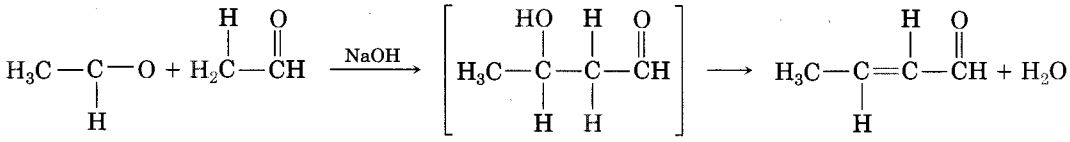
Ciclohexanona

Ciclohexilidenociclohexanona
(92%)

Problema de práctica 23.2 ¿Cuál es la estructura de la enona que se obtiene de la condensación aldólica del acetaldehído?

Estrategia En la reacción del aldol, se elimina el H_2O y se forma un doble enlace al quitar dos hidrógenos de la posición α ácida de uno de los participantes y del oxígeno carbonílico del otro.

Solución



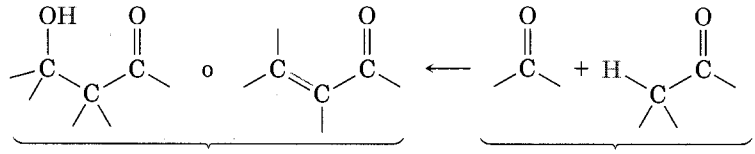
2-Butenal

Problema 23.3 ¿Qué producto enona espera de la condensación aldólica de cada uno de los compuestos siguientes?
(a) Ciclopentanona (b) Acetofenona (c) 3-metilbutanal

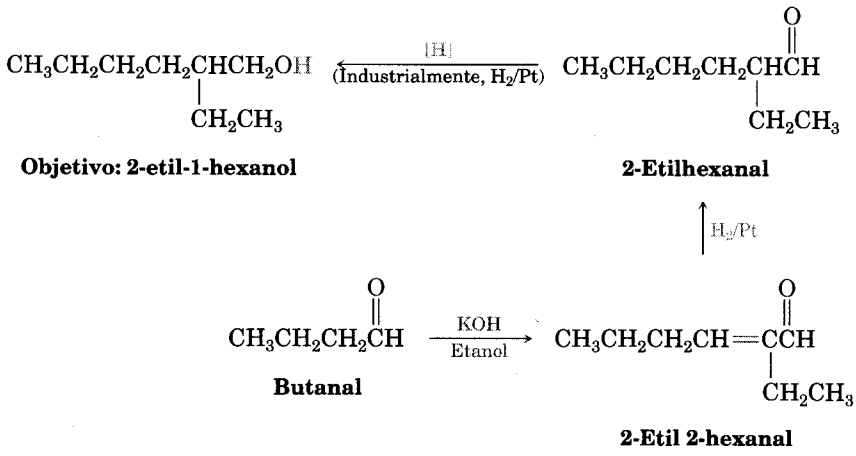
Problema 23.4 La condensación aldólica de la 3-metilciclohexanona origina una mezcla de dos productos enona, sin contar los isómeros del doble enlace. Trace dichos enlaces.

23.5 Utilización de las reacciones aldólicas en síntesis

La reacción de condensación aldólica produce β-hidroxi aldehído/cetona o aldehído/cetona α,β-insaturado, dependiendo del reactivo y de las condiciones experimentales. Si aprendemos a pensar *hacia atrás*, es posible predecir cuándo funcionará la reacción de aldolización en la síntesis. En cualquier momento, si la molécula que queremos contiene un β-hidroxi aldehído/cetona o un grupo funcional enona, puede provenir de una reacción aldólica.



Podemos desarrollar este razonamiento si imaginamos que es posible realizar las transformaciones posteriores a los productos aldólicos. Por ejemplo, una cetona saturada se puede preparar por hidrogenación catalítica de la enona. Encontramos un buen ejemplo en la preparación industrial de un alcohol, el 2-etil-1-hexanol, usado en la síntesis de plastificantes para polímeros. Aunque a primera vista el 2-etil-1-hexanol se asemeja poco a un producto de la condensación aldólica, en realidad es posible sintetizarlo comercialmente a partir del butanal por reacción aldólica, Al trabajar hacia atrás podemos razonar que el 2-etil-1-hexanol puede provenir de la reducción de 2-etilhexanal. A su vez, el 2-etilhexanal se puede preparar por reducción catalítica del 2-etil-2-hexenal, el cual es el producto de la condensación aldólica del butanal. Las reacciones que siguen muestran la secuencia en orden inverso.



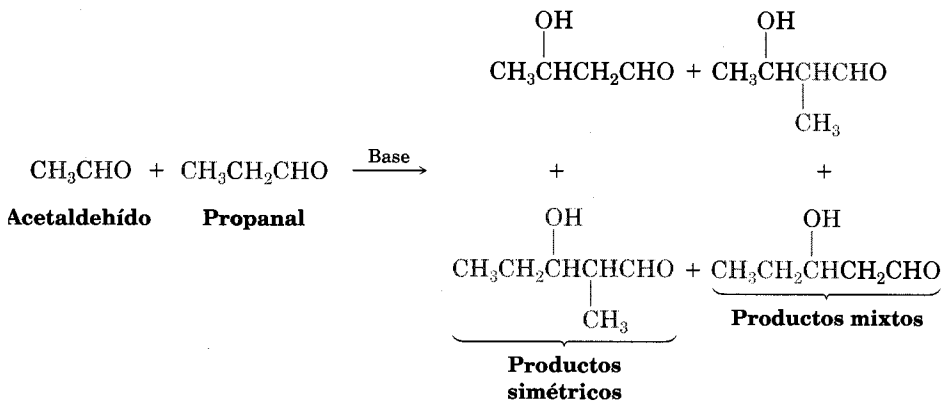
Problema 23.5 ¿Cuál de los compuestos siguientes son productos de una condensación aldólica? ¿Qué aldehído o cetona es el precursor de cada uno?
(a) 3-Hidroxi-2,2,3-trimetilbutanal
(b) 2-Hidroxi-2-metilpentanal
(c) 5-Etil-4-metil-4-hepten-3-ona

Problema 23.6 El 1-butanol se prepara comercialmente siguiendo una vía que se inicia con una reacción aldólica. Muestre los pasos que se han seguido.

23.6 Reacciones aldólicas mixtas

Hasta ahora nos hemos limitado a las reacciones aldólicas *simétricas*, en las cuales los dos componentes carbonilo han sido el mismo. ¿Qué ocurriría si se lleva a cabo una reacción aldólica *mixta* entre dos compuestos carbonílicos diferentes?

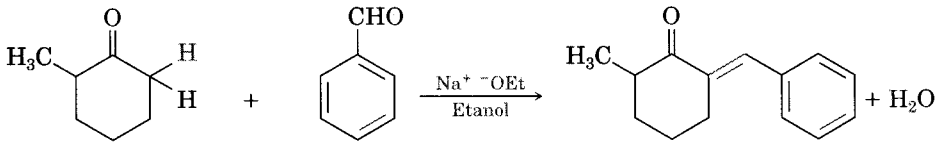
En general, una reacción aldólica mixta entre dos aldehídos o cetonas similares conduce a una mezcla de cuatro productos posibles, Por ejemplo, el tratamiento con una base de una mezcla de acetaldehído y propanal da una mezcla compleja de productos que contienen dos productos aldol "simétricos" y dos productos aldol "mixtos". Vemos con claridad que una reacción así tiene poco valor práctico.



Pero las reacciones aldólicas mixtas pueden llevar a un solo producto si se satisface alguna de estas dos condiciones:

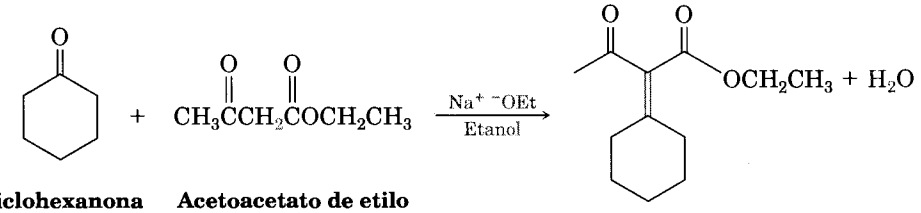
- Si uno de los compuestos carbonílicos no contiene hidrógenos α (y así no puede formar un ion enolato para convertirse en donador) pero contiene un grupo carbonilo activo que es un buen receptor de nucleófilos, puede funcionar una reacción aldólica mixta. Es el caso, por ejemplo, si se utiliza como compuestos carbonílicos participantes benzaldehído o formaldehído.

  Ni el benzaldehído ni el formaldehído pueden formar un ion enolato para condensarse solo o con otro participante porque ambos compuestos tienen un impedimento y un grupo carbonilo. Por ejemplo, la cetona 2-metilciclohexanona, reacciona preferencialmente con el benzaldehído y da el producto aldólico mixto.



2-Metilciclohexanona (donador) **Benzaldehído (receptor)** **78%**

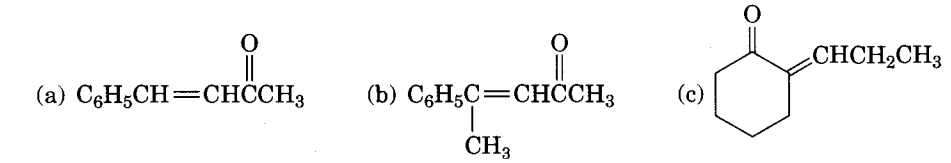
- Si uno de los compuestos carbonílicos es mucho más ácido que el otro y es fácil transformarlo en su ion enolato, la reacción aldólica mixta puede funcionar. Por ejemplo, el acetoacetato de etilo se convierte por completo en su ion enolato, en lugar de dar lugar a la formación de ion enolato de otros compuestos carbonílicos. Así, es más frecuente que ocurran condensaciones aldólicas con acetoacetato de etilo y originen el producto mixto.



Ciclohexanona (receptor) **Acetoacetato de etilo (donador)** **80%**

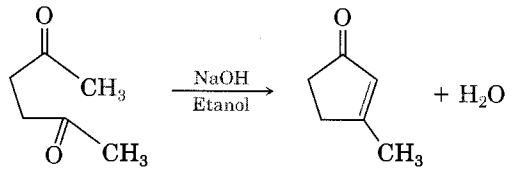
La situación se puede resumir diciendo que una reacción de aldolización mixta origina una mezcla de productos, a menos que uno de los participantes no tenga hidrógenos α, pero sea un buen receptor electrofílico (por ejemplo, el benzaldehído) o un donador nucleofílico extraordinariamente bueno (como el acetoacetato de etilo).

Problema 23.7 ¿Cuál de los compuestos siguientes puede prepararse con reacción de aldolización mixta? Anote los reactivos que usaría en cada caso.

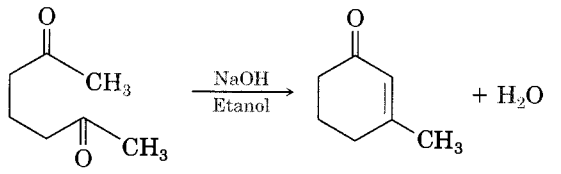


23.7 Reacciones aldólicas intramoleculares

Las reacciones aldólicas que hemos visto hasta ahora son *intermoleculares*; esto es, tienen lugar entre dos moléculas diferentes. Sin embargo, cuando ciertos compuestos *di*carbonílicos se tratan con una base, puede ocurrir una reacción aldólica *intramolecular* y originar un compuesto cíclico. Por ejemplo, al tratar una 1,4-dicetona como la 2,5-hexanodiona con una base se obtiene una ciclopentenona; en el caso de una 1,5-dicetona como la 2,6-heptanodiona, el resultado sería una ciclohexenona.



2,5-Hexanodiona (una 1,4-dicetona) **3-Metil-2-ciclopentenona**



2,6-Heptanodiona (una 1,5-dicetona) **3-Metil-2-ciclohexenona**

El mecanismo de estas reacciones aldólicas intramoleculares es similar al de las reacciones intermoleculares. La única diferencia es que tanto el anión carbonílico nucleofílico donador como el carbonilo electrofílico receptor están en la misma molécula.

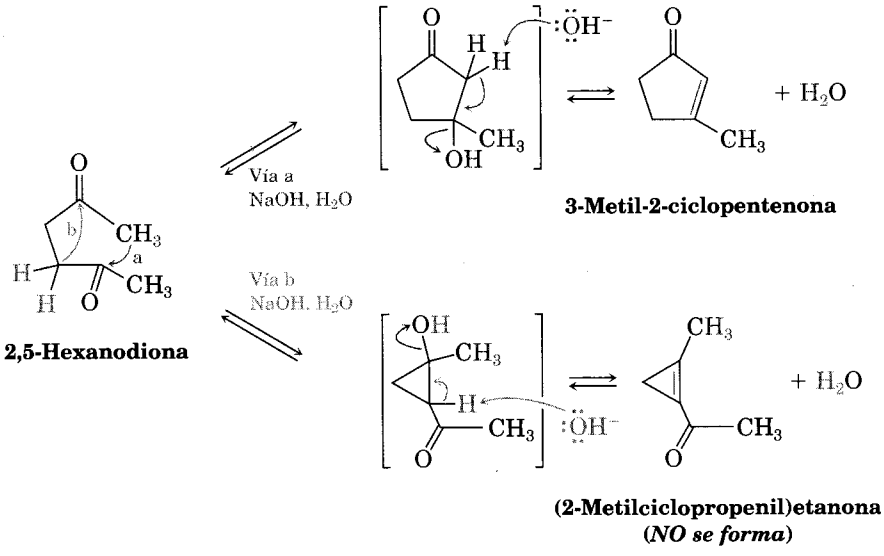
En principio, muchas reacciones aldólicas intramoleculares pueden originar una mezcla de productos, dependiendo de cuál ion enolato se forme. Por ejemplo, la 2,5-hexanodiona puede producir el anillo de cinco miembros 3-metil-2-ciclopentenona o el anillo de tres miembros (2-metilciclopropenil)etanona (Fig. 23.4). Aunque en la práctica sólo se forma ciclopentenona.

La selectividad que se observa en la reacción aldólica intramolecular de la 2,5-hexanodiona se debe al hecho de que todas las etapas del mecanismo son reversibles y se llega a un equilibrio. Así, la ciclopentenona relativamente libre de esfuerzo es mucho más estable que la alternativa del ciclopropeno sujeta a un esfuerzo muy elevado. Por razones similares, las reacciones aldólicas intramoleculares de 1,5-dicetonas sólo originan productos de la ciclohexenona, en vez de ciclobutenos.

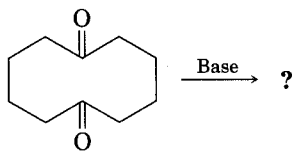
Problema 23.8 ¿Por qué supone que las 1,3-dicetonas no presentan condensación aldólica intramolecular para producir ciclobutenonas?

FIGURA 23.4

La reacción aldólica intramolecular de la 2,5-hexanodiona produce 3-metil-2-ciclopentenona en vez del acetilciclopropeno, que sería la otra alternativa.

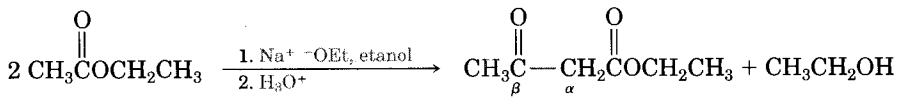


Problema 23.9 ¿Qué producto esperaría obtener al tratar la 1,6-ciclodecanodiona con una base?



23.8 Reacción de condensación de Claisen

Los ésteres, al igual que los aldehídos y las cetonas, son débilmente ácidos. Cuando un éster con un hidrógeno α se trata con un equivalente de base —por ejemplo, etóxido de sodio—, ocurre una reacción reversible de condensación que da un β-ceto éster. Por ejemplo, el acetato de etilo produce acetoacetato de etilo si se trata con una base. Esta reacción entre dos moléculas de éster se conoce como **condensación de Claisen.** (Usaremos ésteres etílicos para ser consistentes, pero también trabajan otros ésteres.)



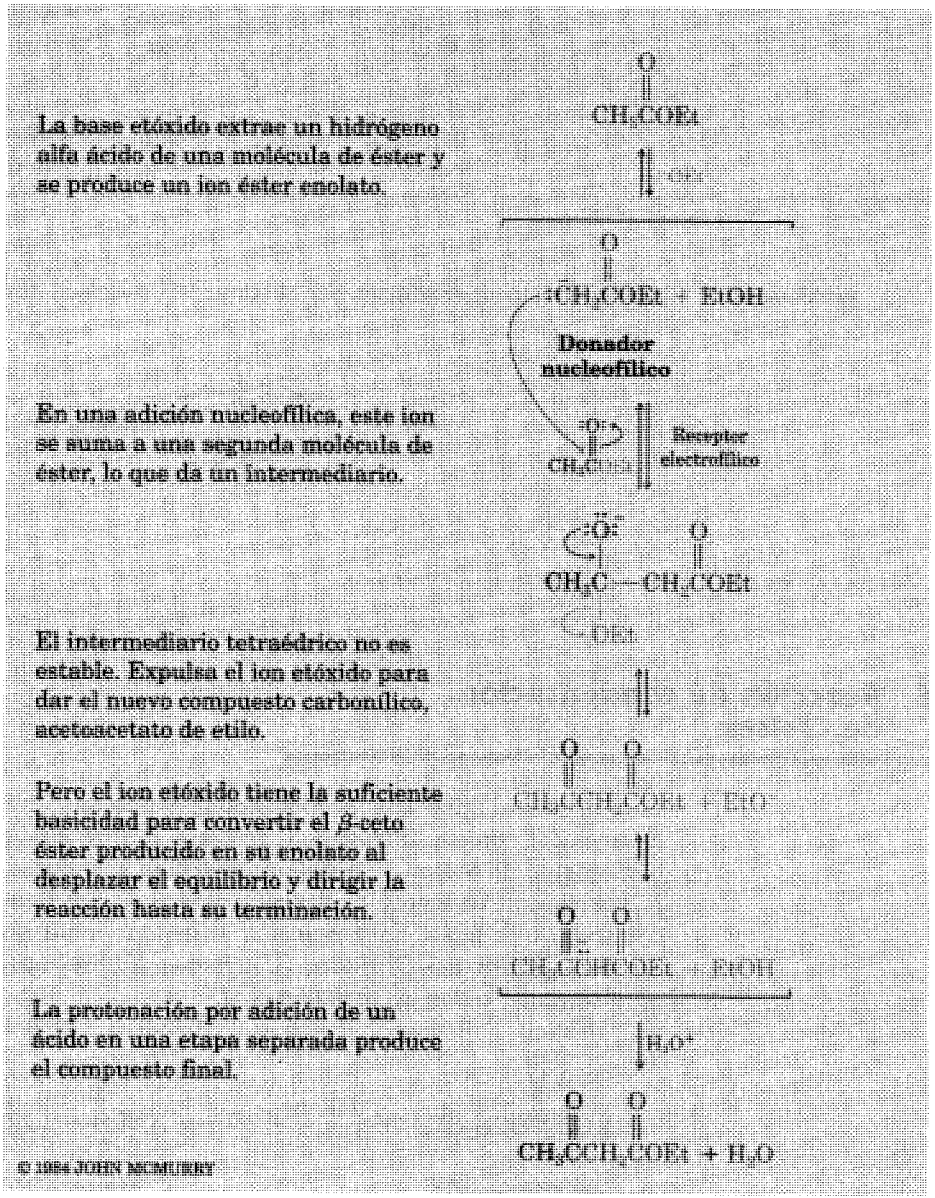
Acetato de etilo

Acetoacetato de etilo un β-ceto éster (75%)

El mecanismo de la condensación de Claisen es similar al de la condensación aldólica. Como se aprecia en la figura 23.5, la condensación de Claisen comprende la sustitución nucleofílica del acilo de un ion enolato éster en el grupo carbonilo de una segunda molécula de éster.

FIGURA 23.5 ▼

Mecanismo de la reacción de condensación de Claisen.



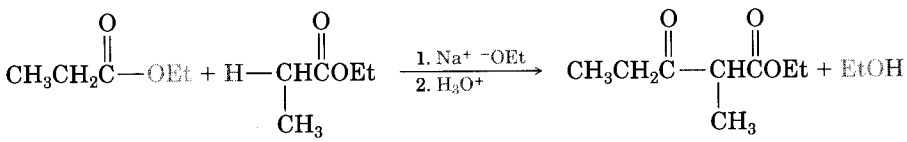
La única diferencia entre las condensaciones aldólicas de un aldehído o de una cetona y la condensación de Claisen de un éster se refiere al destino del intermediario tetraédrico que se formó en un inicio. En la reacción aldólica, dicho intermediario se protona y da un alcohol —que es el comportamiento de aldehídos y cetonas (Sec. 19.4) visto con anterioridad—. El intermediario tetraédrico en la reacción de Claisen expulsa un grupo alcóxido saliente para dar un producto de sustitución —el comportamiento de los ésteres (Sec. 21.6) visto con anterioridad.

Si el éster inicial tiene más de un hidrógeno en alfa, el β-cetoéster que se produce tiene un átomo de hidrógeno bastante ácido y doblemente activado, que puede ser sustraído por la base. La desprotonación del producto requiere el empleo de un equivalente completo de base en lugar de la cantidad catalítica usada en la reacción. Además, la desprotonación sirve para que el equilibrio de Claisen se desplace totalmente a la derecha, hacia el lado del producto, por lo que se obtienen altos rendimientos.

Problema de práctica 23.3 ¿Qué producto obtiene de la condensación de Claisen del propanoato de etilo?

Estrategia La condensación de Claisen de un éster genera la pérdida de una molécula de alcohol y la formación de un producto en el cual un grupo acilo de un reactivo se enlaza al carbono α del segundo reactivo.

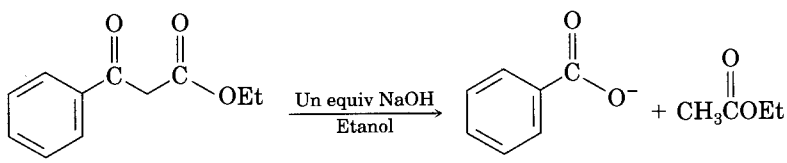
Solución



2 Propanoato de etilo **2-Metil-3-oxopentanoato de etilo**

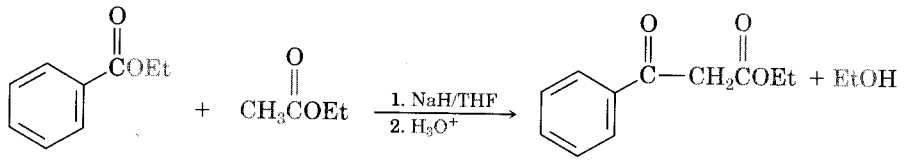
Problema 23.10 Muestre los productos que espera obtener por condensación de Claisen de los ésteres siguientes:
(a) $(CH_3)_2CHCHCO_2Et$ (b) Fenilacetato de etilo (c) Ciclohexilacetato de etilo

Problema 23.11 Como se aprecia en la figura 23.5, la reacción de Claisen es reversible; esto es, un β-ceto éster se puede romper en dos fragmentos mediante una base. Muestre el mecanismo por el cual ocurre la ruptura; use flechas curvas para indicar el flujo de electrones.



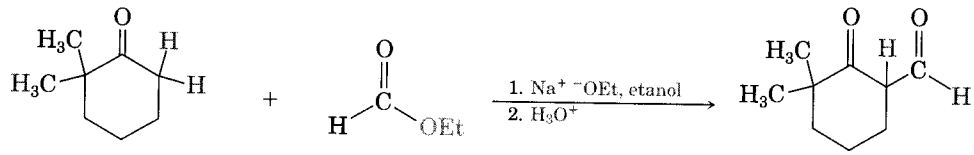
23.9 Condensación mixta de Claisen

La condensación mixta de Claisen de dos ésteres diferentes es similar a la condensación aldólica mixta de dos aldehídos o cetonas distintas (Sec. 23.6). Las reacciones mixtas de Claisen sólo funcionan cuando uno de los dos componentes éster no tiene hidrógenos α y así no puede formar un ion enolato. Por ejemplo, el benzoato de etilo y el formiato de etilo no pueden formar iones enolato, por lo que sirven de donadores. Sin embargo, pueden actuar como componentes receptores electrofílicos en las reacciones con otros aniones éster y dar buenos rendimientos de productos β-ceto éster mixtos.



Benzoato de etilo (receptor) **Acetato de etilo (donador)** **Benzoilacetato de etilo**

Las reacciones mixtas de Claisen también se efectúan entre ésteres y cetonas. El resultado es una síntesis excelente de β-dicetonas. La reacción funciona mejor cuando el componente éster no tiene hidrógenos α y así no puede actuar como el donador nucleofílico. Por ejemplo, el formiato de etilo da resultados particularmente elevados en las condensaciones mixtas de Claisen con cetonas.

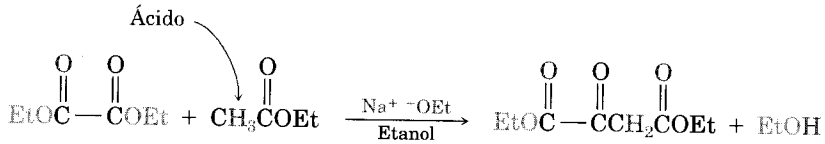


2,2-Dimetilciclohexanona (donador) **Formiato de etilo (receptor)** **Un β-ceto aldehído (91%)**

Problema de práctica 23.4 El oxalato dietílico, $(CO_2Et)_2$, puede dar rendimientos elevados en reacciones mixtas de Claisen. ¿Qué producto espera obtener de la reacción del acetato de etilo con oxalato dietílico?

Estrategia Una reacción mixta de Claisen sólo es útil cuando uno de los dos participantes tiene un átomo de hidrógeno ácido. En el caso presente, el acetato de etilo se puede convertir en su ion enolato, lo que no es posible con el oxalato dietílico. Así, el acetato de etilo actúa como donador y el oxalato dietílico de receptor.

Solución

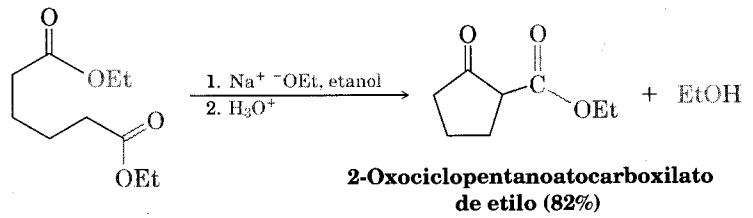


Oxalato dietílico **Acetato de etilo**

Problema 23.12 ¿Qué producto espera de una reacción mixta semejante a la de Claisen de la 2,2-dimetilciclohexanona con oxalato dietílico (problema de práctica 23.4)?

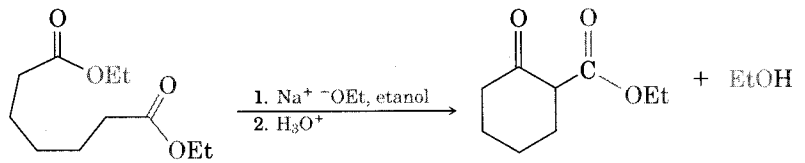
23.10 Condensaciones de Claisen intramoleculares: ciclación de Dieckmann

Las condensaciones de Claisen intramoleculares se pueden efectuar con diésteres, justamente como las condensaciones aldólicas intramoleculares con las dicetonas (Sec. 23.7). La reacción, que se llama **ciclación de Dieckmann**, trabaja mejor con los 1,6-diésteres y los 1,7-diésteres. De la ciclación de Dieckmann de los 1,6-diésteres resultan β-cetoésteres cíclicos con cinco miembros, y de la ciclación de los 1,7-diésteres, β-cetoésteres cíclicos de seis miembros.



Hexanodioato dietílico (un 1,6-diéster)

2-Oxociclopentanoatocarboxilato de etilo (82%)



Heptanodioato dietílico (un 1,7-diéster)

2-Oxociclohexanocarboxilato de etilo

El mecanismo de la ciclación de Dieckmann (Fig. 23.6) es análogo al de la reacción de Claisen. Uno de los dos grupos éster se convierte en ion enolato, el cual realiza la sustitución nucleofílica del acilo en el segundo grupo en el otro extremo de la molécula. Como resultado se forma un β-cetoéster cíclico.

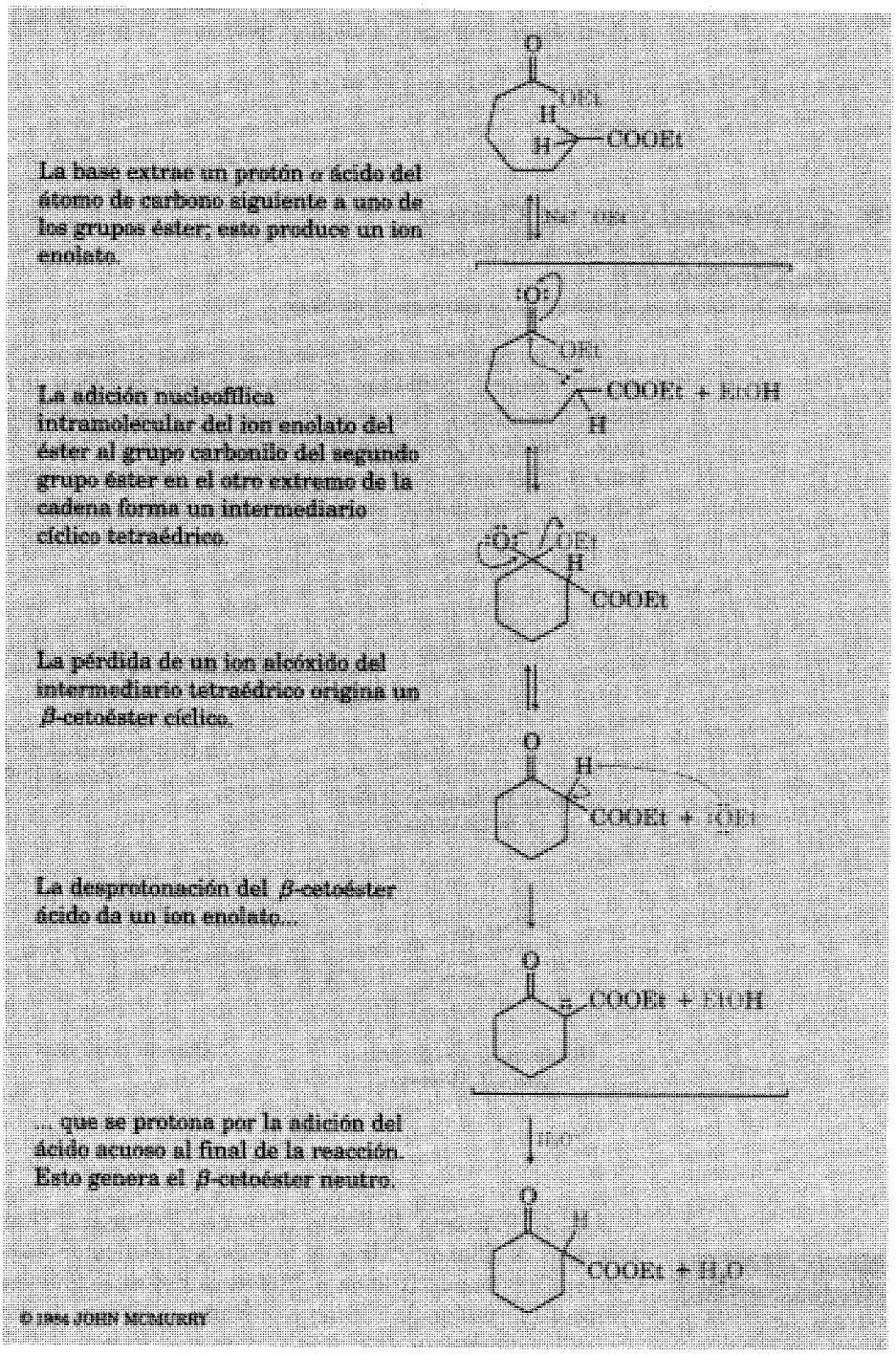
El producto de una ciclación de Dieckmann es un β-cetoéster cíclico que se puede alquilar y descarboxilar después por medio de una serie de reacciones análogas a las de la síntesis del éster acetoacético (Sec. 22.8). Por ejemplo, la alquilación y posterior descarboxilación del 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo produce una 2-alquilciclohexanona. La secuencia general de la (1) ciclación de Dieckmann, (2) alquilación del β-cetoéster y (3) descarboxilación, es un método excelente para preparar ciclohexanonas y ciclopentanonas 2-sustituidas.

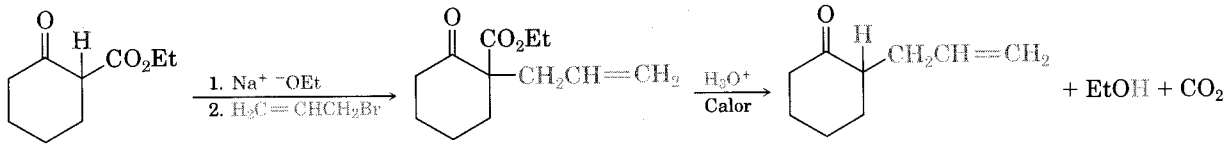
Walter Dieckmann

Nació en 1869 en Hamburgo, Alemania, y recibió su doctorado en la Universidad de Munich. Se quedó en esa Universidad como profesor de química. Murió en 1925.

FIGURA 23.6

Mecanismo de la ciclación de Dieckmann de un 1,7-diéster para producir un β-cetoéster cíclico.





2-Oxociclohexano-carboxilato de etilo

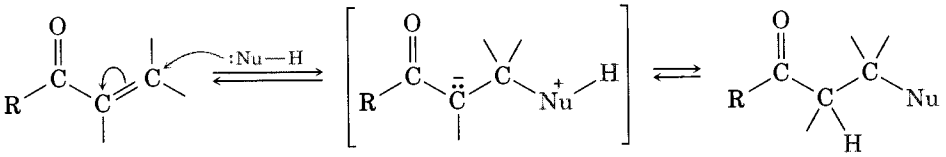
2-Alilciclohexanona (83%)

Problema 23.13 ¿Qué producto espera obtener del tratamiento del 4-metilheptanodioato dietílico con etóxido de sodio, seguido por acidificación?

Problema 23.14 La ciclación de Dieckmann del 3-metilheptanodioato dietílico da una mezcla de dos β-cetoésteres, ¿Cuáles son sus estructuras y por qué se forma una mezcla?

23.11 Reacción de Michael

En la sección 19.14 dijimos que los nucleófilos pueden reaccionar con aldehídos y cetonas α,β-insaturados para dar productos conjugados de adición, en lugar del producto de adición directa:



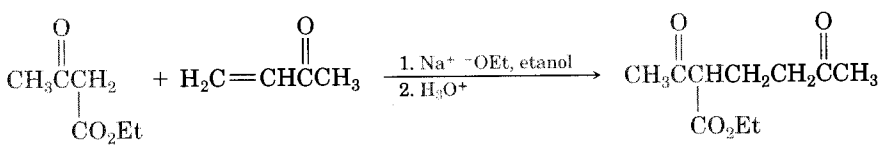
Producto conjugado

Arthur Michael

Nació en 1853 en una familia acomodada en Buffalo, Nueva York. Aunque no recibió grados universitarios formales, estudió en Heidelberg, Berlín y en la Escuela de Medicina de París. A su regreso a Estados Unidos se convirtió en profesor de química en la Universidad Tufts (1882-1889, 1894-1907), cargo que también ocupó en la Universidad de Harvard (1912-1936). Posiblemente su mejor contribución a la ciencia fue llevar a Estados Unidos el modelo europeo de la educación de graduados. Murió en 1942.

Es posible tener la misma clase de adición conjugada si un ion enolato nucleofílico reacciona con un compuesto carbonílico α,β-insaturado, proceso que se conoce como **reacción de Michael.**

Los rendimientos o resultados máximos de las reacciones de Michael se obtienen cuando se añade un ion enolato particularmente estable —como los derivados de un β-cetoéster o el éster malónico— a una cetona α,β-insaturada sin impedimentos. Por ejemplo el acetoacetato de etilo reacciona con la 3-buteno-2-ona en presencia de un catalizador de etóxido de sodio. El resultado es el producto conjugado de adición.

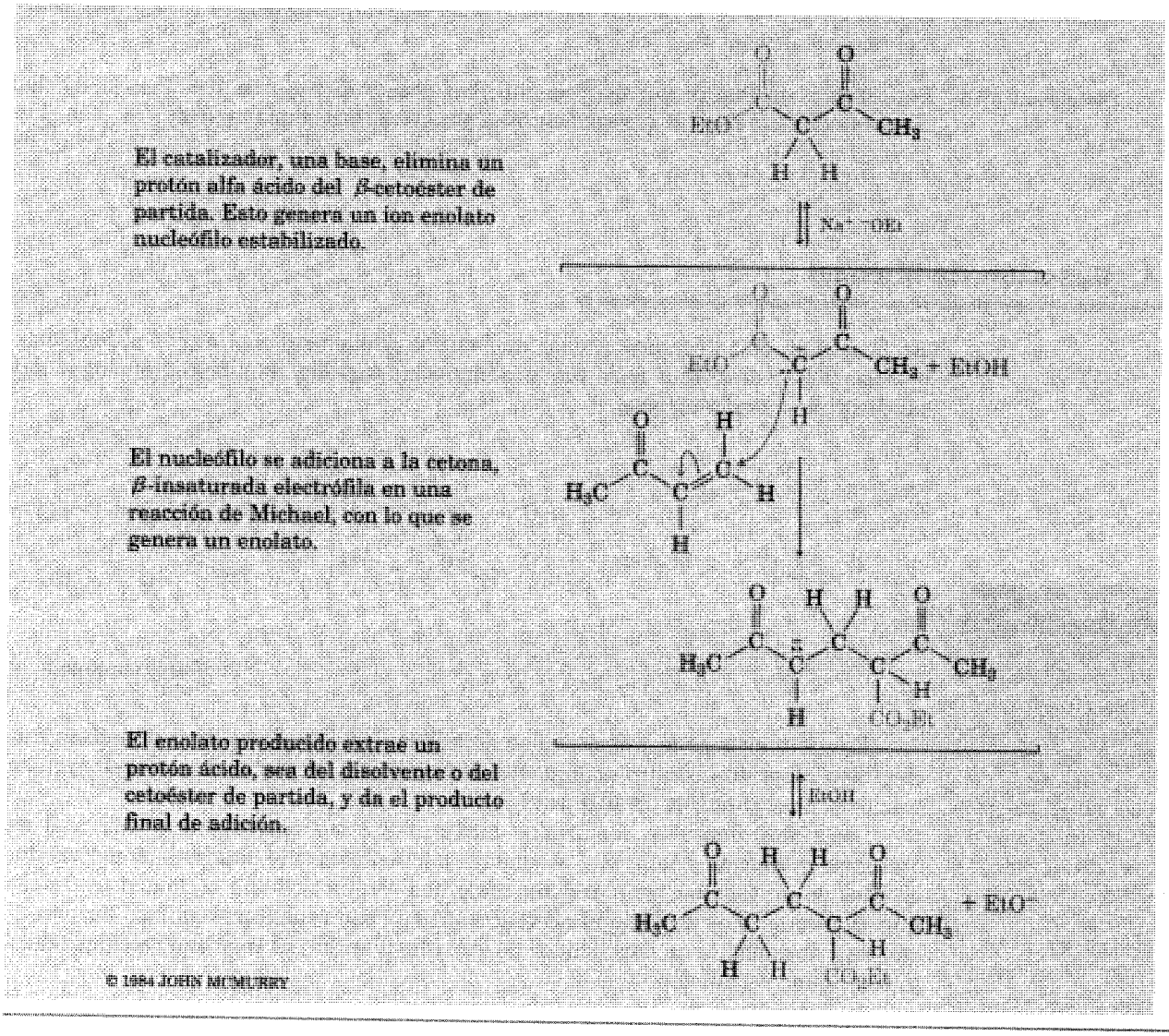


Acetoacetato de etilo **3-Buteno-2-ona** **94%**

Las reacciones de Michael se llevan a cabo añadiendo un ion enolato nucleofílico donador al carbono β de un receptor carbonílico α,β-insaturado, de acuerdo con el mecanismo que se ilustra en la figura 23.7.

FIGURA 23.7 ▼

Mecanismo de la reacción de Michael entre un β-cetoéster y una cetona α,β-insaturada.



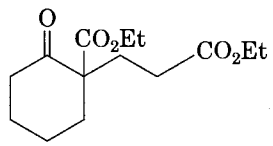
La reacción de Michael se efectúa con una amplia variedad de compuestos carbonílicos α,β-insaturados, no sólo enonas conjugadas. Los aldehídos insaturados, ésteres, nitrilos y compuestos nitro pueden reaccionar como el componente receptor electrofílico en las reacciones de Michael (tabla 23.1). En forma similar,

TABLA 23.1 Algunos receptores y donadores de Michael

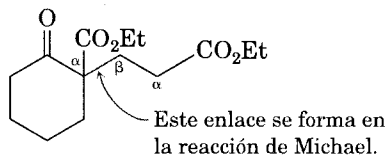
Receptores de Michael		Donadores de Michael	
$H_2C{=}CHCHO$	Propenal	$RCOCH_2COR'$	β-dicetona
$H_2C{=}CHCO_2Et$	Propenoato de etilo	$RCOCH_2CO_2Et$	β-cetoéster
$H_2C{=}CHC{\equiv}N$	Propenonitrilo	$EtO_2CCH_2CO_2Et$	Éster malónico
$H_2C{=}CHCOCH_3$	3-buten-2-ona	$RCOCH_2C{\equiv}N$	β-ceto nitrilo
$H_2C{=}CHNO_2$	Nitroetileno	RCH_2NO_2	Compuesto nitrilo
$H_2C{=}CHCONH_2$	Propenamida		

cabe usar una variedad de donadores, que incluyen β-dicetonas, β-cetoésteres, ésteres malónicos, β-ceto nitrilos y compuestos nitro.

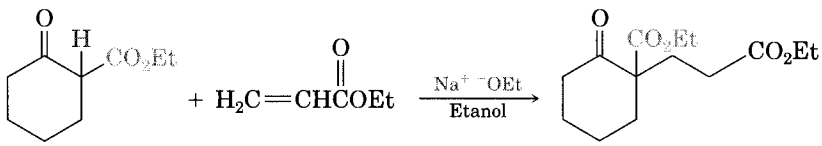
Problema de práctica 23.5 ¿Cómo se puede obtener el compuesto siguiente empleando una reacción de Michael?



Estrategia Una reacción de Michael consiste en la adición conjugada de un ion enolato estable, donador, a un receptor carbonílico α,β-insaturado, lo que produce un compuesto 1,5-dicarbonílico. Por lo general, el ion enolato estable es un derivado de una β-dicetona, β-cetoéster, éster malónico o algún compuesto similar. El enlace C–C formado en la etapa de adición conjugada se encuentra entre el carbono α del donador ácido y el carbono β del receptor insaturado. En el caso presente:

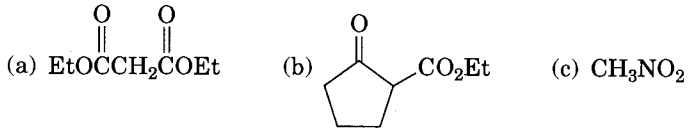


Solución



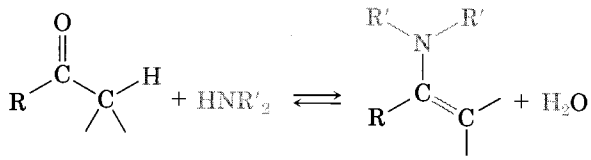
Problema 23.15 ¿Qué producto se puede obtener de una reacción de Michael, catalizada con una base, de la 2,4-pentanodiona con cada uno de los receptores α,β-insaturados siguientes?
(a) 2-Ciclohexenona (b) Propenonitrilo (c) 2-Butenoato de etilo

Problema 23.16 ¿Qué productos podría obtener de una reacción de Michael catalizada con una base de la 3-buteno-2-ona con cada uno de estos donadores nucleofílicos?

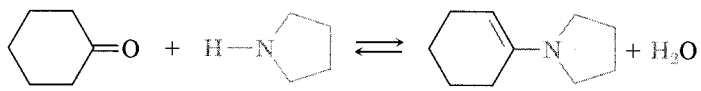


23.12 Reacción de enaminas de Stork

Además de los iones enolato, otras clases de carbonos nucleofílicos se suman a los receptores α,β-insaturados en la reacción de Michael, lo cual amplía la utilidad y versatilidad del proceso de manera considerable. Entre los más importantes de estos nucleófilos están las *enaminas*. A partir de la sección 19.9, recuerde que las enaminas se preparan con facilidad por medio de la reacción entre una cetona y una amina secundaria:

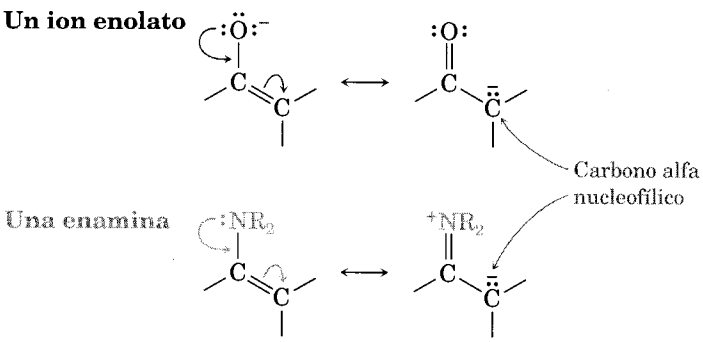


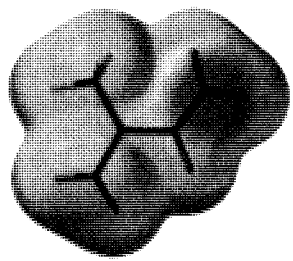
Por ejemplo:



Ciclohexanona **Pirrolidina** **1-Pirrolidinociclohexeno (87%) (una enamina)**

Como lo indican las estructuras en resonancia siguientes, las enaminas son electrónicamente similares a los iones enolato. La sobreposición del orbital del par de electrones sin compartir con los orbitales p del doble enlace incrementan la densidad electrónica del átomo de carbono α, razón por la cual éste se vuelve muy nucleofílico. Un mapa de potencial electrostático del *N,N*-dimetilaminoetileno muestra que la densidad electrónica se corre hacia la posición α.





$(CH_3)_2NCH{=}CH_2$

Gilbert Stork

Nació en 1921 en la víspera de Año Nuevo en Bruselas, Bélgica. Cursó la educación secundaria en Francia, realizó sus estudios profesionales en la Universidad de Florida y obtuvo su doctorado en la Universidad de Wisconsin en 1945. Después de un periodo en la Universidad de Harvard, a partir de 1953 pasó a ser profesor de química en la Universidad de Columbia. Su trabajo relevante es el desarrollo de las síntesis orgánicas. Stork ha diseñado muchos nuevos procedimientos útiles de síntesis.

Las enaminas se comportan en la misma forma que los iones enolato e intervienen en reacciones de muchas clases. En la **reacción de enaminas de Stork**, por ejemplo, una enamina se suma a un receptor carbonílico α,β-insaturado en un proceso del tipo de Michael. El producto inicial se hidroliza con ácido acuoso (Sec. 19.9) y produce un compuesto 1,5-dicarbonílico. La reacción general es una secuencia de tres etapas:

ETAPA 1 Formación de la enamina a partir de una cetona

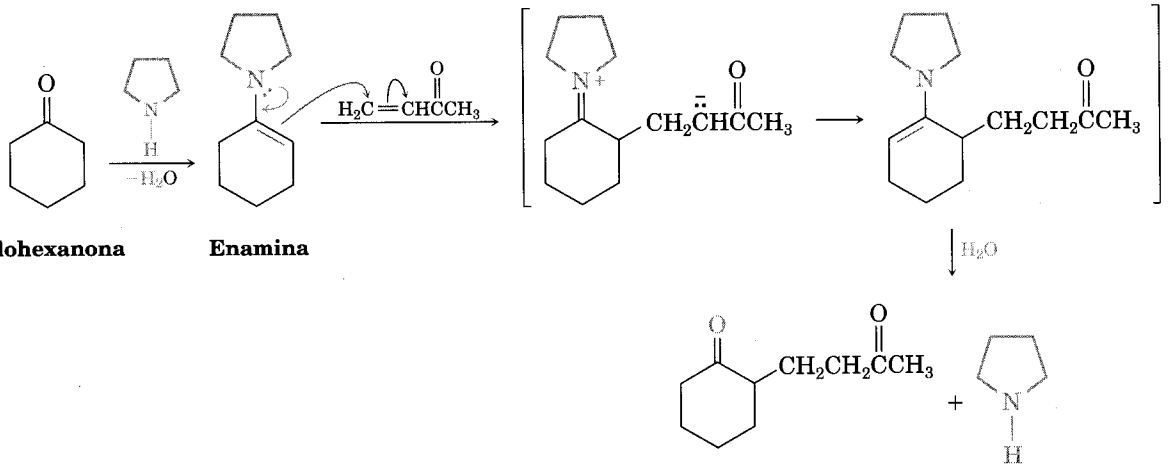
ETAPA 2 Adición del tipo Michael a un compuesto carbonílico α,β-insaturado

ETAPA 3 Hidrólisis de la enamina, que da de nuevo la cetona

El efecto neto de la secuencia de enamina de Stork es la adición de Michael de una cetona a un compuesto carbonílico α,β-insaturado. Por ejemplo, la ciclohexanona reacciona con la amina cíclica pirrolidina y produce una enamina; la reacción posterior con una enona como la 3-buteno-2-ona da un aducto del tipo de Michael, y la hidrólisis acuosa completa la secuencia para dar una 1,5-dicetona (Fig. 23.8).

FIGURA 23.8 ▼

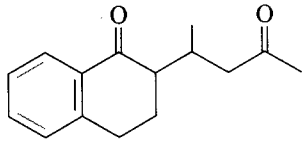
Reacción de enaminas de Stork entre ciclohexanona y 3-buteno-2-ona. Primero la ciclohexanona se convierte en enamina; la enamina se añade a la cetona α,β-insaturada en una reacción de Michael; el producto de la adición conjugada se hidroliza para producir una 1,5-dicetona.



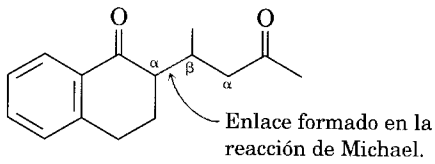
Ciclohexanona **Enamina**

Una 1,5-dicetona (71%)

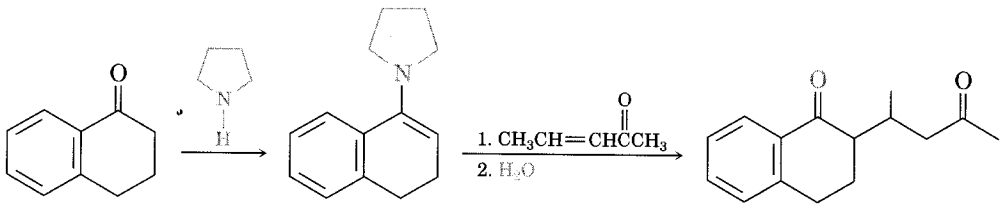
Problema de práctica 23.6 ¿Cómo emplearía una reacción de enamina para preparar el compuesto siguiente?



Estrategia El resultado general de una reacción de enamina es la adición de Michael de una cetona como donador a un compuesto carbonílico α,β-insaturado como receptor, lo que produce un compuesto 1,5-dicarbonílico. El enlace C–C formado en la etapa de adición de Michael se halla entre el carbono α de la cetona donadora y el carbono β del receptor insaturado. En el caso presente:



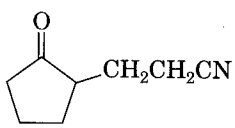
Solución

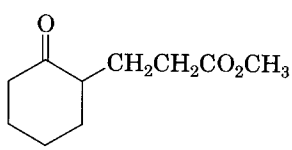


Problema 23.17 ¿Qué productos pueden resultar (después de la hidrólisis) de la reacción de una enamina preparada a partir de ciclopentanona y pirrolidina con los receptores α,β-insaturados siguientes?

(a) Propenoato de etilo (b) Propenal (acroleína)

Problema 23.18 Muestre cómo utilizaría una reacción de enamina para preparar cada uno de los compuestos siguientes.

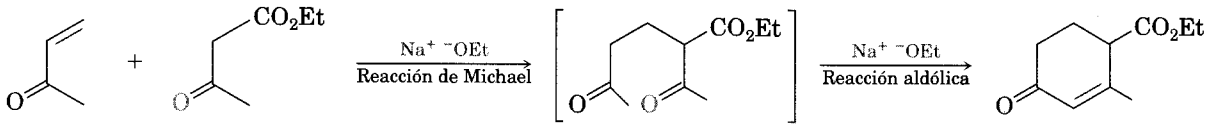
(a) 

(b) 

23.13 Reacciones de condensación carbonílica en síntesis: reacción de anelación de Robinson

Las reacciones de condensación carbonílica están entre los métodos de mayor valor con los que contamos para la síntesis de moléculas complejas. Si reunimos en la secuencia adecuada algunas reacciones fundamentales, podemos llevar a cabo transformaciones muy útiles. Un ejemplo de ello es la **reacción de anelación de Robinson**, utilizada en la síntesis de moléculas policíclicas. (Una reacción de anelación, del latín *annulus*, que significa "anillo", forma un nuevo anillo en la molécula.)

La reacción de formación de anillos de Robinson es un proceso en dos pasos que combina la reacción de Michael con una reacción aldólica intramolecular. Se efectúa entre un donador nucleofílico —como un β-cetoéster, una enamina o una β-dicetona— y una cetona α,β-insaturada como receptor —por ejemplo, la 3-buten-2-ona—. El producto es una 2-ciclohexanona sustituida.

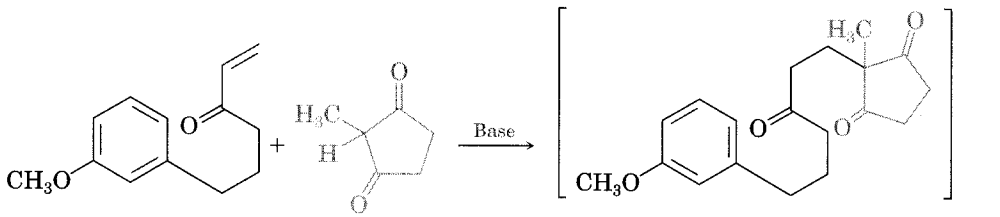


3-Buten-2-ona | **Acetoacetato de etilo** | **Producto de Michael** | **Producto de anelación**

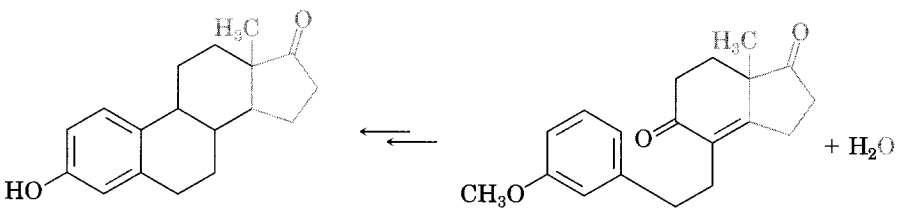
La primera etapa de la formación de anillos de Robinson es una sencilla reacción de Michael. Una enamina, un ion enolato del β-cetoéster o una β-dicetona efectúa una adición conjugada a una cetona α,β-insaturada. El resultado es una 1,5-dicetona. Pero como vimos en la sección 23.7, las 1,5-dicetonas experimentan una condensación aldólica intramolecular para producir ciclohexenonas cuando se tratan con una base. Por tanto, el producto final contiene un anillo de seis miembros —se ha completado una anelación—. Un ejemplo de esta reacción es la síntesis comercial de la hormona esteroide estrona (Fig. 23.9).

FIGURA 23.9 ▼

Reacción de anelación de Robinson que se utiliza en la síntesis comercial de la hormona esteroide estrona. El donador nucleofílico es una β-dicetona.



Receptor de Michael (cetona α, β-insaturada) | **Donador de Michael (β-dicetona ácida)** | **Producto de Michael**



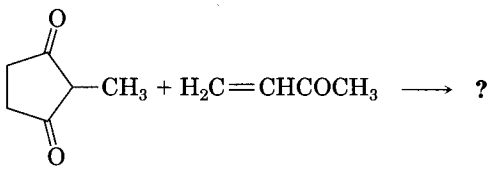
Estrona | **Producto de anelación de Robinson**

Sir Robert Robinson

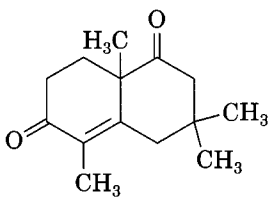
Nació en 1886 en Chesterfield, Inglaterra, y recibió su doctorado en la Universidad de Manchester, con William Henry Perkin, Jr. Después de varios cargos, pasó en 1930 a la Universidad de Oxford, donde permaneció hasta su retiro en 1955. Alpinista connotado, Robinson tuvo un papel importante en el desarrollo de las descripciones de mecanismos de reacciones que aún ahora utilizamos. Recibió el Premio Nobel en química en 1947, y murió en 1975.

En este ejemplo, se utilizan 2-metil-1,3-ciclopentanodiona (una β-dicetona) para generar el ion enolato que se necesita en la reacción de Michael y una cetona α,β-insaturada aril-sustituida como receptor. La reacción de Michael entre los dos participantes, catalizada con una base, produce una tricetona intermediaria, la cual se cicla en una condensación aldólica intramolecular para dar un producto de formación de anillos de Robinson. Se necesitan varias transformaciones posteriores para completar la síntesis de la estrona.

Problema 23.19 ¿Qué producto esperaría de una reacción de anelación de Robinson de la 2-metil-1,3-ciclopentanodiona con la 3-buten-2-ona?



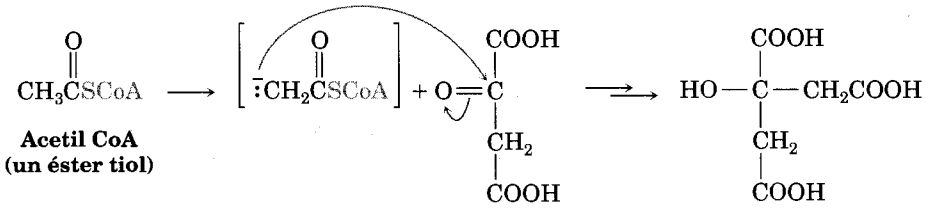
Problema 23.20 ¿Cómo puede preparar el compuesto siguiente si utiliza una reacción de anelación de Robinson entre una β-dicetona y una cetona α,β-insaturada? Dibuje las estructuras de ambos reactivos y el producto intermediario de adición de Michael.



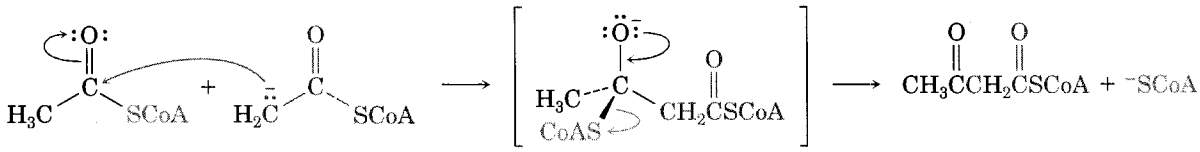
23.14 Reacciones biológicas de condensación carbonílica

Los organismos vivos usan reacciones de condensación de carbonilos para la síntesis biológica de muchas y diversas moléculas grandes. Plantas y animales sintetizan grasas, aminoácidos, hormonas esteroides y otras muchas clases de compuestos utilizando reacciones de condensación carbonílica como paso clave.

En la naturaleza se utilizan fragmentos acetato de dos carbonos de la acetil CoA como el principal bloque de construcción para la síntesis. La acetil CoA puede actuar de receptor electrofílico —cuando la atacan los nucleófilos en el grupo carbonilo— y de donador nucleofílico —cuando pierde su hidrógeno α ácido—. Una vez que se forma el ion enolato de la acetil CoA, se puede sumar a otro grupo carbonilo en una reacción de condensación. Por ejemplo, el ácido cítrico se biosintetiza por adición nucleofílica de la acetil CoA al grupo carbonílico cetónico del ácido oxaloacético (ácido 2-oxobutanodioico) en una clase de reacción aldólica mixta.



La acetil CoA también participa como el precursor biológico principal en la biosíntesis de esteroides, grasas y otros lípidos, donde el paso clave es una reacción de condensación semejante a la de Claisen. Veremos con más detalle este proceso en la sección 29.7.

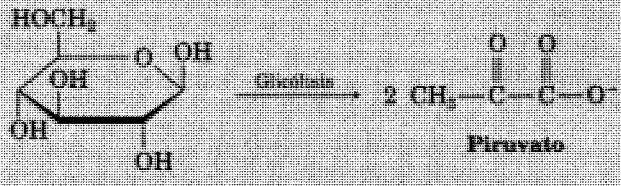


QUÍMICA EN ACCIÓN

Prólogo al metabolismo

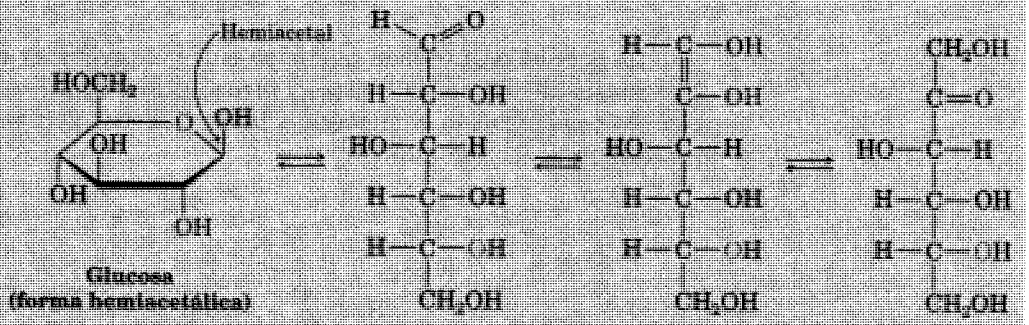
La bioquímica es la química del carbonilo. Casi todos los procesos metabólicos usados por los organismos vivos comprenden una o más de las cuatro reacciones fundamentales del grupo carbonilo. Por ejemplo, la digestión y la degradación metabólica de todas los tipos importantes de moléculas de los alimentos —grasas, carbohidratos y proteínas— ocurren gracias a las reacciones de adición nucleofílica, sustituciones nucleofílicas en el acilo, sustituciones α y condensaciones carbonílicas. De manera similar, las hormonas y otras moléculas biológicas fundamentales se forman a partir de precursores más pequeños siguiendo estas reacciones del grupo carbonilo.

Tomemos por ejemplo la *glicólisis*, la vía metabólica por la cual los organismos convierten la glucosa en piruvato como el primer paso en la extracción de la energía de los carbohidratos.

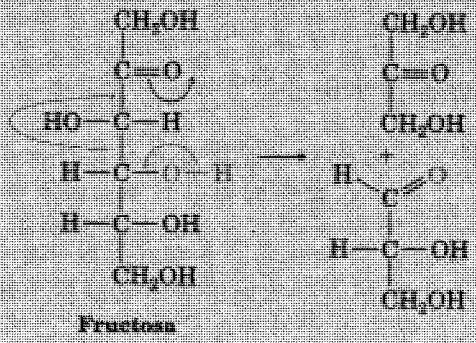


(continúa) ▶

La glicólisis es un proceso en diez etapas que se inicia con la conversión de la glucosa de su forma cíclica hemiacetálica a su forma de aldehído de cadena abierta, mediante una reacción inversa de adición nucleofílica. A continuación, el aldehído experimenta la tautomerización y forma un enol, el cual presenta otra tautomerización y produce fructosa, que es una cetona.



Una reacción aldólica inversa rompe la fructosa —una β-hidroxi cetona— en dos moléculas de tres carbonos: una cetona y un aldehído. Se presentan otras reacciones del grupo carbonilo hasta llegar al piruvato.



Los pocos ejemplos que hemos dado son una introducción; veremos las diversas vías metabólicas con mucho más detalle en el capítulo 29. Aún no ha analizado el final de la química del grupo carbonilo. Dominar las reacciones del grupo carbonilo resulta esencial para comprender la bioquímica.



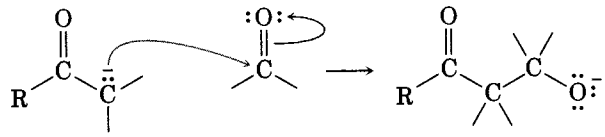
Usted es lo que come. Las moléculas de los alimentos son metabolizadas por vías que comprenden las cuatro reacciones importantes del grupo carbonilo.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

ciclación de Dieckmann, 953
condensación de Claisen, 949
reacción aldólica, 938
reacción de anelación de Robinson, 960
reacción de condensación carbonílica, 937
reacción de enaminas de Stork, 959
reacción de Michael, 955

Una **reacción de condensación carbonílica** se efectúa entre dos compuestos carbonílicos y comprende ambas etapas: la adición nucleofílica y la sustitución en α. Las bases convierten uno de los compuestos carbonílicos (el donador) en un ion enolato nucleofílico, el cual se añade al grupo carbonilo electrofílico del segundo compuesto (el receptor). La molécula donadora sufre una sustitución en α, en tanto que la molécula receptora experimenta una adición nucleofílica.



Donador nucleofílico **Receptor electrofílico**

La **reacción aldólica** es una condensación carbonílica que se efectúa entre dos moléculas de aldehído o de cetona. Las reacciones aldólicas son reversibles: primero dan β-hidroxi-aldehídos/cetonas y después productos α,β-insaturados. Las condensaciones aldólicas mixtas entre dos aldehídos o cetonas diferentes por lo general producen una mezcla de los cuatro productos posibles. Sin embargo, una reacción mixta *puede* funcionar si uno de los dos compuestos participantes es un excelente donador (acetoacetato de etilo, por ejemplo) o si sólo puede actuar de receptor (como formaldehído y benzaldehído). Las condensaciones aldólicas intramoleculares de las 1,4- y 1.5-dicetonas también funcionan y ofrecen una buena manera de preparar anillos de cinco y seis miembros.

La **reacción de Claisen** es una condensación carbonílica que ocurre entre dos componentes éster y produce un β-cetoéster. Las condensaciones de Claisen mixtas entre dos ésteres diferentes funcionan sólo cuando uno de los dos compuestos no tiene hidrógenos α (por ejemplo benzoato de etilo y formiato de etilo) y nada más opera como compuesto receptor. Las condensaciones intramoleculares de Claisen, llamadas **reacciones de ciclación de Dieckmann**, proporcionan síntesis excelentes de β-cetoésteres cíclicos de cinco y seis miembros a partir de diésteres 1,6- y 1,7.

La adición conjugada de un carbono nucleofílico a un receptor α,β-insaturado se conoce como **reacción de Michael**. Las mejores reacciones de Michael se efectúan entre donadores sumamente ácidos (β-cetoésteres o β-dicetonas) y receptores α,β-insaturados sin impedimento. Las enaminas, preparadas por la reacción de una cetona con una amina disustituida, también son buenas donadoras de Michael.

Las reacciones de condensación carbonílicas se usan ampliamente en síntesis. Un ejemplo de su versatilidad es la **reacción de anelación de Robinson**, la cual origina la formación de ciclohexenonas sustituidas. El tratamiento de una β-dicetona o de un β-cetoéster con una cetona α,β-insaturada lleva primero a una adición de Michael, la cual es seguida por una ciclación aldólica intramolecular. Las reacciones de condensación se emplean también en la naturaleza para la biosíntesis de moléculas como grasas y esteroides.

Resumen de reacciones

1. Reacción aldólica: una condensación entre dos cetonas, dos aldehídos o una cetona y un aldehído

(a) Cetonas (Sec. 23.2)



(b) Aldehídos (Sec. 23.2)

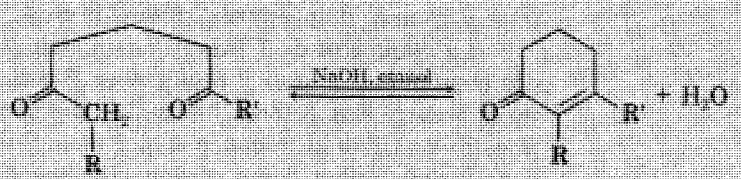


(c) Reacción aldólica mixta (Sec. 23.6)

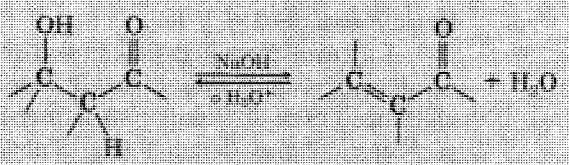




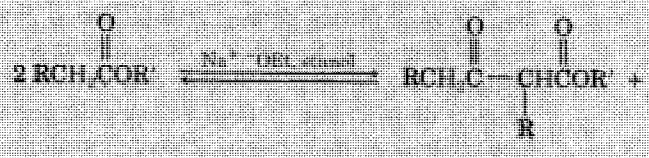
(d) Reacción aldólica intramolecular



2. Deshidratación de productos aldólicos (Sec. 23.4)

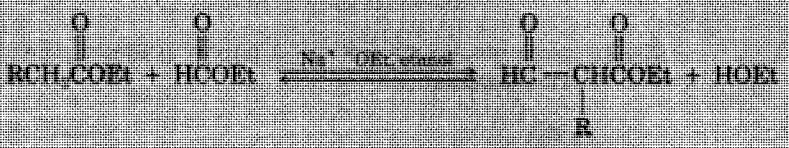


3. (a) Reacción de Claisen: condensación entre dos ésteres o entre un éster y una cetona (Sec. 23.8)

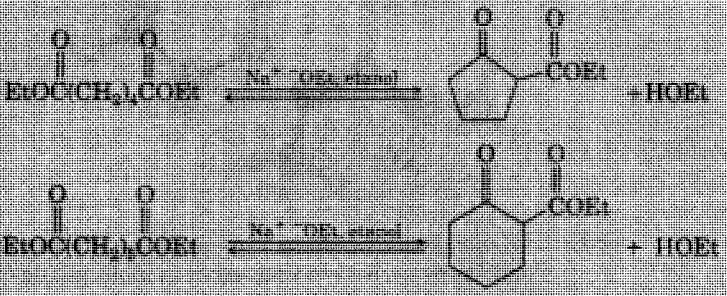


(continúa) ▶

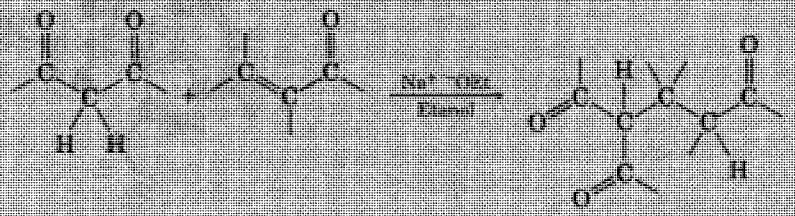
(b) Reacción mixta de Claisen (Sec. 23.9)



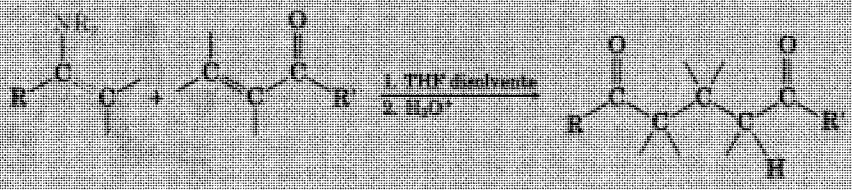
4. Ciclación de Dieckmann; condensación interna de Claisen (Sec. 23.10)



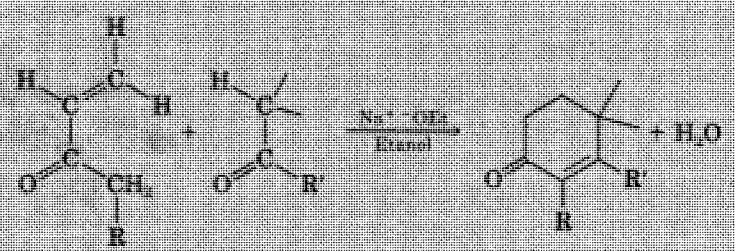
5. Reacción de Michael (Sec. 23.11)



6. Reacción de enaminas de Stork (Sec. 23.12)



7. Reacción de formación de anillos de Robinson (Sec. 23.13)

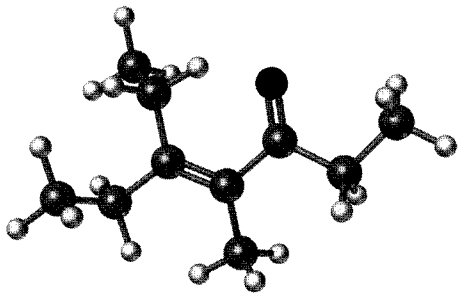


Visualización de la química

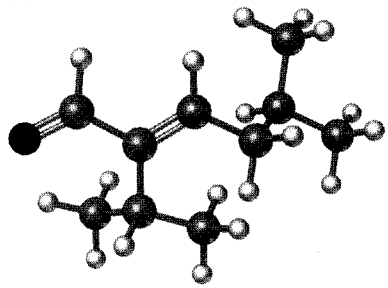
(Los problemas 23.1 a 23.20 están incluídos en el desarrollo del capítulo.)

23.21 ¿Qué cetonas o aldehídos se pueden preparar a partir de las enonas siguientes con la reacción aldólica?

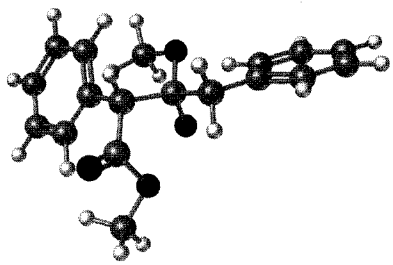
(a)



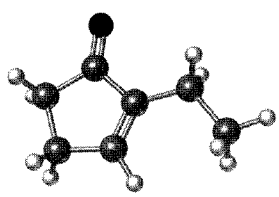
(b)



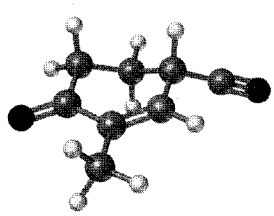
23.22 La estructura siguiente representa un intermediario que se forma por la adición de un ion enolato de un éster a una segunda molécula de éster. Identifique el grupo saliente y el producto.



23.23 La molécula siguiente se formó por una reacción aldólica intramolecular. ¿Qué precursor dicarbonílico se utilizó para su preparación?



23.24 La molécula siguiente se formó por una reacción de anelación de Robinson. ¿Qué reactivos se usaron?



Problemas adicionales

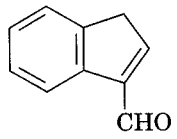
23.25 ¿Cuál de los compuestos siguientes esperaría que presentara autocondensación aldólica? Muestre el producto de cada reacción que funcione.

(a) Trimetilacetaldehído
(b) Ciclobutanona
(c) Benzofenona (difenil cetona)
(d) 3-Pentanona
(e) Decanal
(f) 3-Fenil-2-propenal

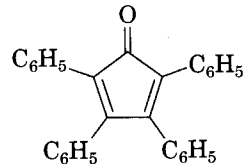
23.26 ¿Cómo puede sintetizar cada uno de los compuestos siguientes utilizando una reacción aldólica? En cada caso, muestre la estructura del(los) aldehído(s) o cetona(s) de partida que podría utilizar.

(a) $C_6H_5CH{=}CHCOC_6H_5$
(b) 2-Ciclohexenona

(c)



(d)



23.27 ¿Qué producto esperaría obtener de una ciclación aldólica del hexanodial, $OHCCH_2CH_2CH_2CH_2CHO$?

23.28 La ciclación aldólica intramolecular de la 2,5-heptanodiona con NaOH acuoso produce una mezcla de dos compuestos enona en una proporción aproximada de 9:1. Escriba sus estructuras y muestre cómo se forma cada uno.

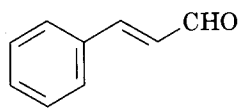
23.29 El producto principal formado por la ciclación aldólica intramolecular de la 2,5-heptanodiona (problema 23.28) tiene dos singuletes en su absorción en el espectro ^1H RMN a 1.65 δ y 1.90 δ, y no absorbe en el intervalo de 3-10 δ. ¿Cuál es su estructura?

23.30 Cuando se trata un producto menor formado en la ciclación aldólica intramolecular de la 2,5-heptanodiona (problemas 23.28 y 23.29) con NaOH acuoso, se convierte en el producto principal. Proponga un mecanismo para explicar esta isomerización catalizada por bases.

23.31 Ácidos y bases catalizan la reacción aldólica. ¿Cuál es el reactivo nucleofílico en la reacción catalizada por ácido? Proponga un mecanismo.

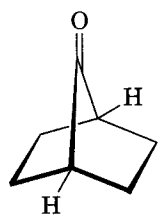
23.32 ¿Cómo puede explicar que la 2,2,6-trimetilciclohexanona no produzca algún producto aldólico detectable, aunque tiene un hidrógeno α ácido?

23.33 El cinamaldehído, constituyente aromático del aceite de canela, se puede sintetizar a partir de una condensación aldólica mixta. Muestre los materiales de partida que utilizaría y escriba la reacción.



Cinamaldehído

23.34 La cetona bicíclica que se muestra en seguida no presenta autocondensación aldólica, aunque posee dos átomos de hidrógeno α. Explique el motivo.



23.35 ¿Qué productos de condensación esperaría obtener tratando las sustancias siguientes con etóxido de sodio en etanol?

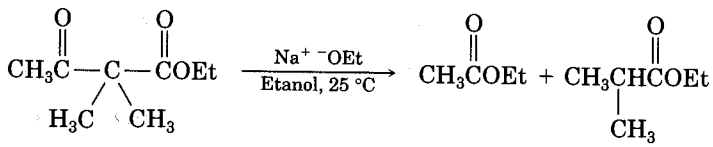
(a) Butanoato de etilo (b) Cicloheptanona
(c) 3,7-Nonanodiona (d) 3-Fenilpropanal

23.36 En la reacción mixta de Claisen, de la ciclopentanona con formiato de etilo, se obtiene un rendimiento mucho más alto del producto deseado si se mezclan primero los dos compuestos carbonílicos y después se añade la base, en lugar de mezclar primero la base con la ciclopentanona y luego agregar el formiato de etilo. Explique la razón.

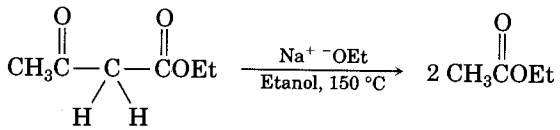
23.37 Dé las estructuras de los productos de condensación de Claisen posibles en las reacciones siguientes. Diga cuál producto, si hay alguno, espera que predomine en cada caso.

(a) $CH_3CO_2Et + CH_3CH_2CO_2Et$ (b) $C_6H_5CO_2Et + C_6H_5CH_2CO_2Et$
(c) $EtOCO_2Et$ + Ciclohexanona (d) $C_6H_5CHO + CH_3CO_2Et$

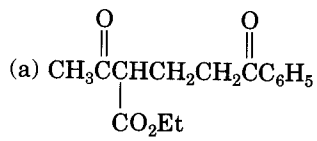
23.38 El dimetilacetoacetato de etilo reacciona al instante a temperatura ambiente cuando se trata con ion etóxido dando dos productos, acetato de etilo y 2-metilpropanoato de etilo. Proponga un mecanismo para esta reacción de ruptura.

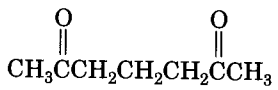


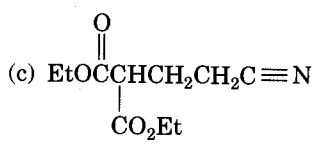
23.39 A diferencia de la rápida reacción mostrada en el problema 23.38, el acetoacetato de etilo necesita una temperatura superior a 150 °C para presentar la misma clase de reacción de ruptura. ¿Cómo explica la diferencia de reactividad?

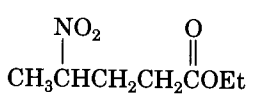


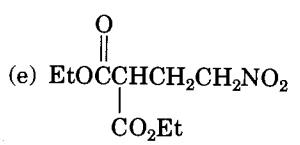
23.40 ¿Cómo prepararía los compuestos siguientes usando la reacción de Michael? Indique el donador nucleofílico y el receptor electrofílico en cada caso.

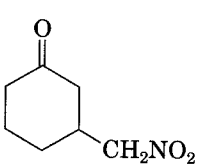
(a) 

(b) 

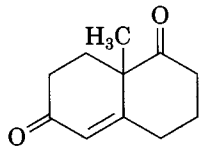
(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

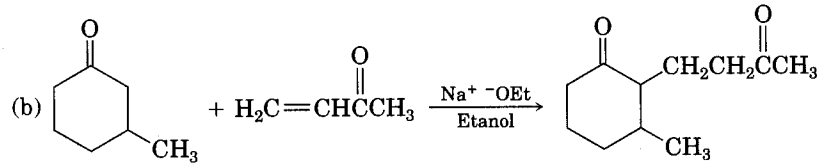
23.41 La *cetona de Wieland-Miescher* es un valioso material de partida que se usa en la síntesis de hormonas esteroides. ¿Cómo puede prepararlo a partir de 1,3-ciclohexanodiona?



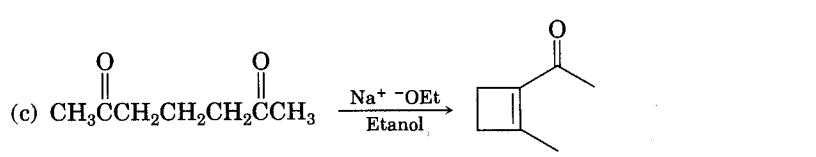
Cetona de Wieland-Miescher

23.42 Es difícil que las reacciones siguientes formen los productos indicados con buenos resultados. ¿Qué hay de malo en cada uno?

(a) $CH_3CH + CH_3CCH_3 \xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+ {}^-OEt} CH_3CHCH_2CCH_3$ (OH en el CH, O en el CH$_2$)

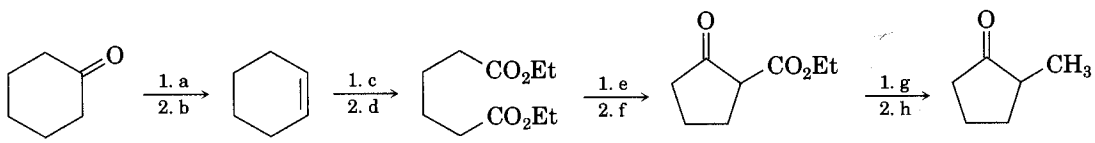


(b) + $H_2C{=}CHCCH_3$ $\xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+ {}^-OEt}$



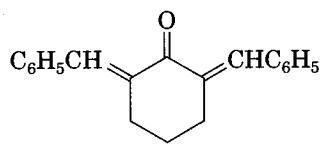
(c) $CH_3CCH_2CH_2CH_2CCH_3$ $\xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+ {}^-OEt}$

23.43 Ponga los reactivos faltantes a-h en el esquema siguiente:

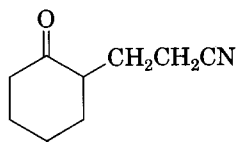


23.44 ¿Cómo elaboraría los compuestos siguientes a partir de ciclohexanona?

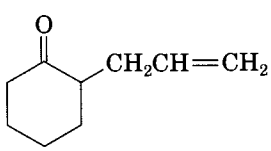
(a)



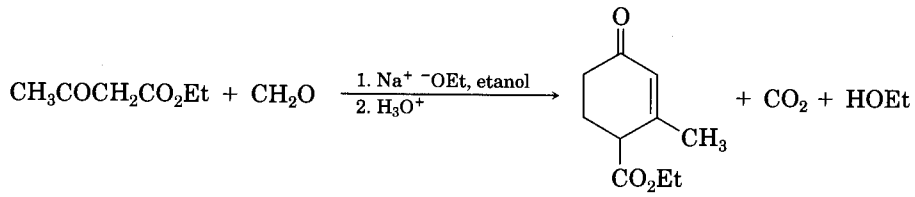
(b)



(c)



23.45 El compuesto conocido como *éster de Hagemann* se prepara tratando una mezcla de formaldehído y acetoacetato de etilo con una base, seguido por una descarboxilación catalizada por ácido.

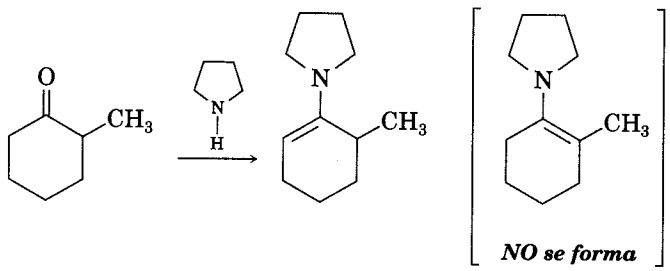


Éster de Hagemann

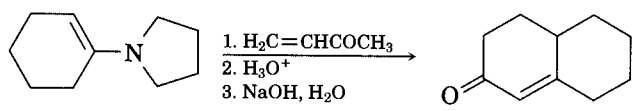
(a) El primer paso es una condensación semejante a la aldólica entre el acetoacetato de etilo y el formaldehído para dar un producto α,β-insaturado. Escriba la reacción y muestre la estructura del producto.
(b) El segundo paso es una reacción de Michael entre el acetoacetato de etilo y el producto insaturado del primer paso. Muestra la estructura del producto.

23.46 La tercera y cuarta etapas de la síntesis del éster de Hagemann a partir del acetoacetato de etilo y formaldehído (problema 23.45) son una ciclación aldólica intramolecular que produce una ciclohexenona sustituida y una reacción de descarboxilación. Escriba ambas reacciones y anote los productos de cada etapa.

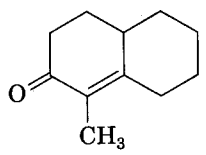
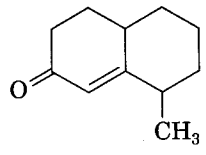
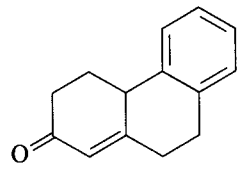
23.47 Cuando la 2-metilciclohexanona se convierte en una enamina, sólo se forma un producto a pesar de que la cetona de partida es asimétrica. Construya modelos moleculares de los dos productos posibles y explique por qué el único producto es el que tiene un doble enlace fuera del carbono sustituido con un metilo.



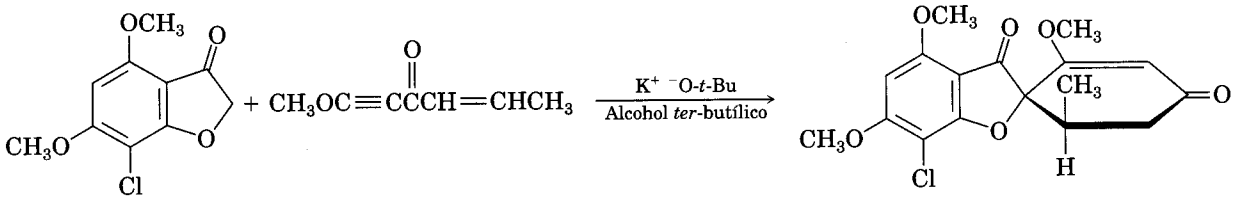
23.48 La reacción de enamina de Stork y la reacción aldólica intramolecular se pueden llevar a cabo en secuencia para posibilitar la síntesis de ciclohexenonas. Por ejemplo, la reacción de la pirrolidina enamina de la ciclohexanona con 3-buteno-2-ona, seguida por hidrólisis de la enamina y tratamiento con base, forma el producto indicado. Escriba cada etapa e incluya el mecanismo de cada una.



23.49 ¿Cómo prepararía las ciclohexenonas siguientes combinando una reacción de enaminas de Stork con una condensación aldólica intramolecular? (Vea el problema 23.48.)

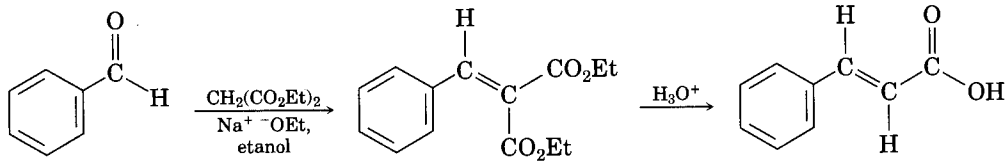
(a)  (b)  (c) 

23.50 La griseofulvina, un antibiótico producido por el moho *Penicillium griseofulvum* (Dierckx-), se ha sintetizado siguiendo una ruta que emplea una reacción doble de Michael como etapa importante. Proponga un mecanismo para esta transformación.



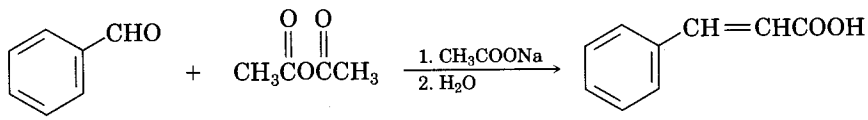
Griseofulvina

23.51 La *reacción de Knoevenagel* es una reacción de condensación carbonílica de un éster con un aldehído o una cetona para dar un producto α,β-insaturado. Muestre el mecanismo de la reacción de Knoevenagel del malonato dietílico con benzaldehído.



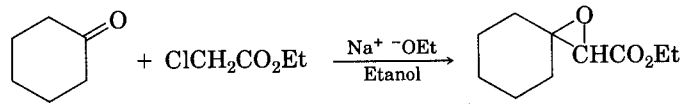
Benzaldehído **Ácido cinámico (91%)**

23.52 En la *reacción de Perkin*, el anhídrido acético se condensa con un aldehído aromático y produce ácido cinámico. La reacción se efectúa gracias a la condensación carbonílica mixta del anhídrido con el aldehído, que produce un intermediario α,β-insaturado. A su vez, éste se hidroliza y el resultado es ácido cinámico. ¿Cuál es la estructura del intermediario insaturado?

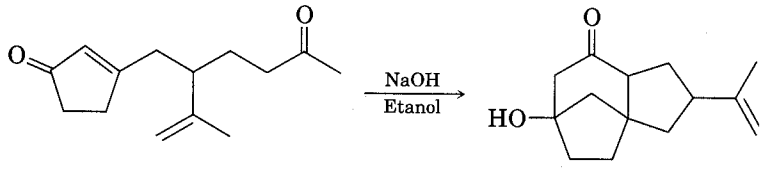


Benzaldehído **Anhídrido acético** **Ácido cinámico (64%)**

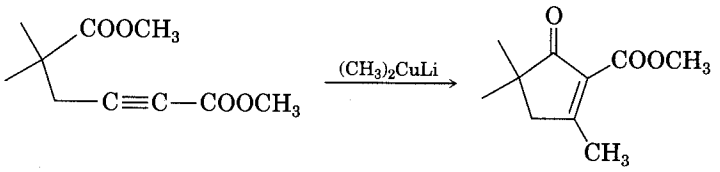
23.53 La *reacción de Darzens* comprende una condensación catalizada por una base, en dos etapas, de cloroacetato de etilo con una cetona para producir un éster epoxi. La primera etapa es una reacción de condensación carbonílica, y la segunda, una reacción S_N2. Escriba ambas etapas y muestre sus mecanismos.



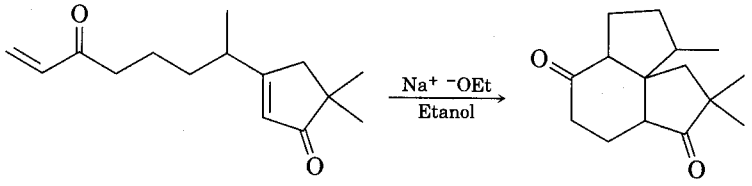
23.54 Proponga un mecanismo para explicar la reacción siguiente:



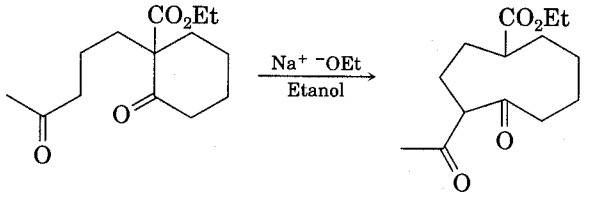
23.55 Proponga un mecanismo que explique esta reacción:



23.56 Proponga un mecanismo para explicar la reacción siguiente:

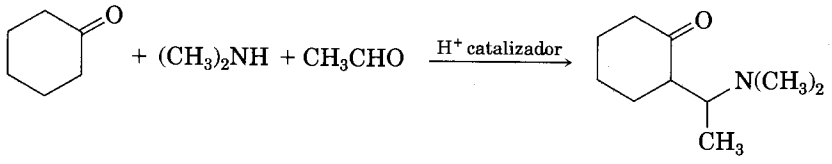


23.57 Proponga un mecanismo que explique esta reacción:



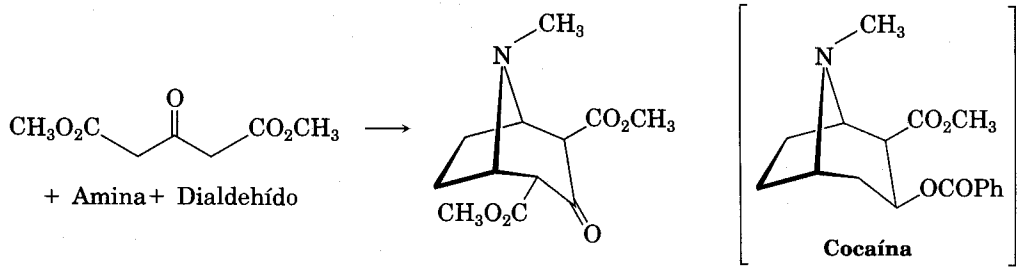
Perspectiva

23.58 La *reacción de Mannich* de una cetona, una amina y un aldehído es una de las pocas reacciones en química orgánica en que intervienen tres componentes. La ciclohexanona, por ejemplo, reacciona con dimetilamina y acetaldehído para producir una aminocetona:

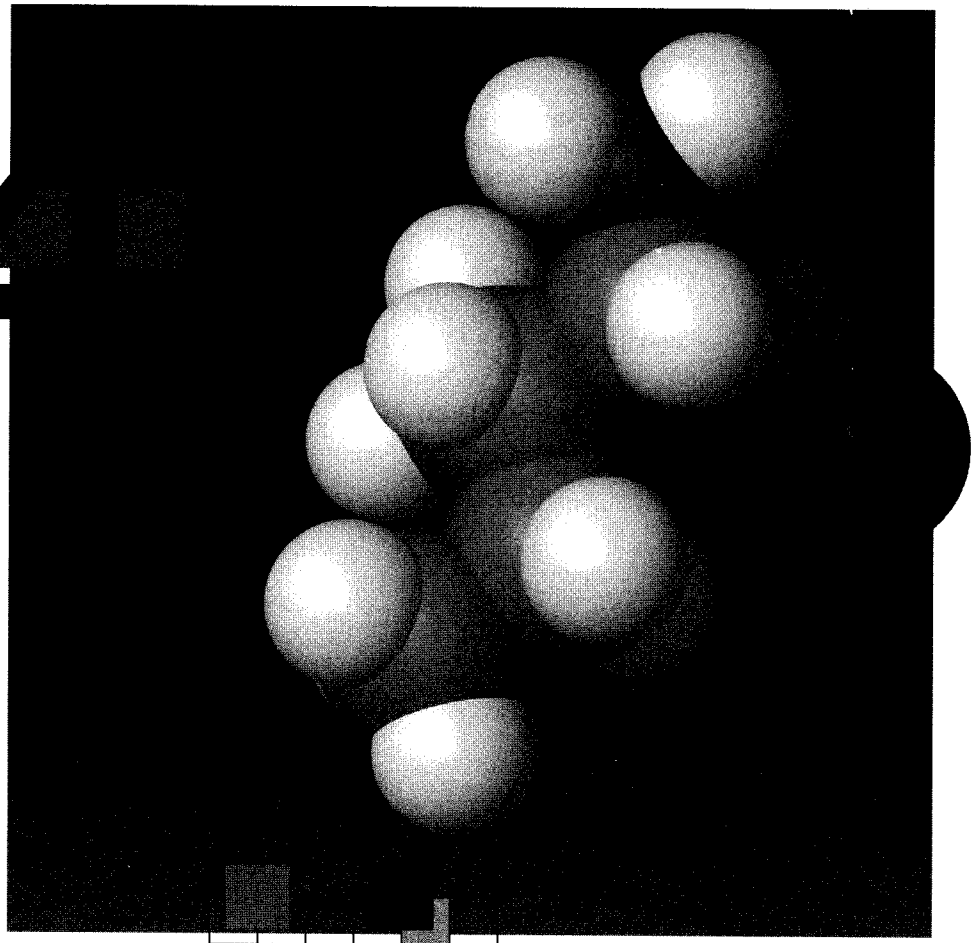


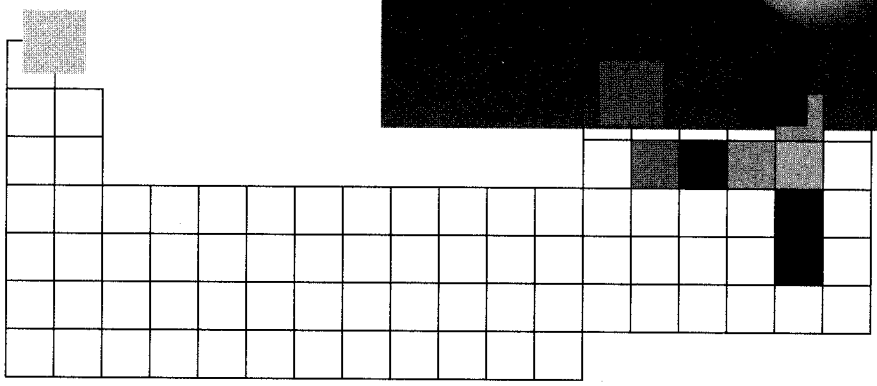
La reacción se efectúa en dos etapas —ambas típicas del grupo carbonilo—. La primera etapa es la reacción entre el aldehído y la amina, que da un ion iminio intermediario ($R_2C{=}NR_2^+$) más agua. La segunda es la reacción entre el ion iminio intermediario y la cetona, que produce el compuesto final. Proponga mecanismos para ambas y muestre la estructura del ion iminio intermediario.

23.59 La cocaína se ha preparado siguiendo una secuencia que se inicia con una reacción de Mannich (problema 23.58) entre el acetonadicarboxilato dimetílico, una amina y un dialdehído. Muestre la estructura de la amina y del dialdehído.



24

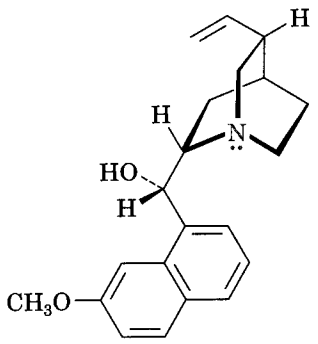




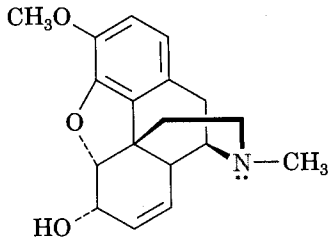
Aminas

Las **aminas** son derivados orgánicos del amoniaco, NH_3, en la misma forma que los alcoholes y los éteres son derivados orgánicos del agua, H_2O. Al igual que el amoniaco, las aminas contienen un átomo de nitrógeno con un par solitario de electrones, motivo por el cual las aminas son básicas y nucleofílicas. Veremos muy pronto que la mayor parte de la química de las aminas depende de la presencia de este par de electrones sin compartir.

Las aminas están distribuidas ampliamente en plantas y animales. Por ejemplo, la trimetilamina se encuentra en los tejidos animales y en parte causa el olor distintivo de muchos pescados; la quinina es un importante fármaco antipalúdico, que se aísla de la corteza del árbol sudamericano *Cinchona*, y la codeína es un analgésico (supresor del dolor) que se halla en el opio de la amapola.



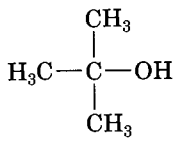
Quinina: antipalúdico



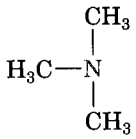
Codeína: analgésico

24.1 Nomenclatura de las aminas

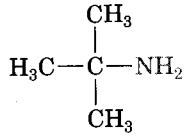
Las aminas se clasifican en **primarias (RNH_2), secundarias (R_2NH)** y **terciarias (R_3N)**, según el número de sustituyentes orgánicos unidos al nitrógeno. Por ejemplo, la metilamina (CH_3NH_2) es una amina primaria; la dimetilamina [$(CH_3)_2NH$], una amina secundaria, y la trimetilamina [$(CH_3)_3N$], una amina terciaria. Observe que no estamos usando los términos *primaria, secundaria*, y *terciaria* como antes. Cuando hablamos de un alcohol o de un halogenuro de alquilo terciarios, nos referimos al grado de sustitución del átomo de carbono alquílico, pero cuando mencionamos una amina terciaria, el calificativo tiene que ver con el grado de sustitución del átomo de nitrógeno.



Alcohol *ter*-butílico (alcohol terciario)

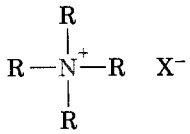


Trimetilamina (amina terciaria)



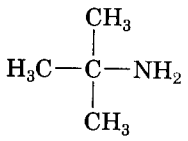
***Tert*-Butilamina (amina primaria)**

También existen compuestos que contienen un átomo de nitrógeno unido a cuatro grupos, pero el átomo de nitrógeno lleva una carga positiva formal. Tales compuestos se llaman **sales cuaternarias de amonio**.

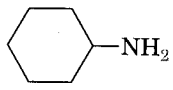


Sal cuaternaria de amonio

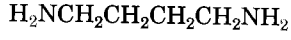
Las aminas primarias se denominan de acuerdo con el sistema de la IUPAC de varias maneras, según su estructura. Para las aminas sencillas se añade el sufijo *-amina* al nombre del sustituyente alquilo.



Ter-Butilamina

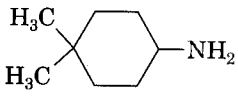


Ciclohexilamina



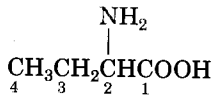
1,4-Butanodiamina

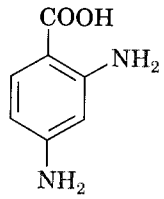
Como otra opción, el sufijo *-amina* se puede emplear en lugar de la *-o* final del nombre del compuesto progenitor.

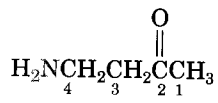


4,4-Dimetilciclohexanamina

La nomenclatura de las aminas con más de un grupo funcional toma en cuenta el grupo $-NH_2$ como un sustituyente *amino* en la molécula progenitora.

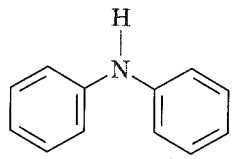




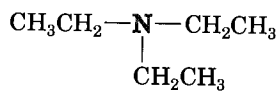


Ácido 2-aminobutanoico **Ácido 2,4-Diaminobenzoico** **4-Amino-2-butanona**

Las aminas secundarias y terciarias simétricas se nombran añadiendo el prefijo *di-* o *tri-* al grupo alquilo:

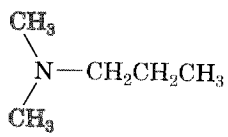


Difenilamina

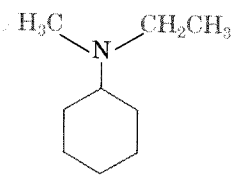


Trietilamina

Las aminas secundarias y terciarias sustituidas asimétricamente se nombran como aminas primarias *N*-sustituidas. El grupo alquilo mayor se escoge como nombre progenitor y los otros grupos alquilo se consideran *N*-sustituyentes del progenitor (*N* porque están unidos al nitrógeno).

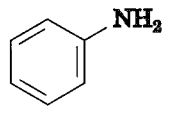


N,N-Dimetilpropilamina
(propilamina es el nombre progenitor; los dos grupos metilo son sustituyentes en el nitrógeno)

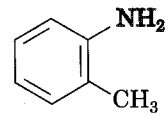


N-Etil-*N*-metilciclohexilamina
(ciclohexilamina es el nombre progenitor; metil y etil son *N*-sustituyentes)

Pocas alquilaminas tienen nombres comunes, pero dos de las aminas aromáticas más sencillas, o **arilaminas**, se llaman *anilina* y *toluidina.*

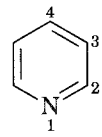


Anilina

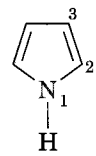


***o*-Toluidina**

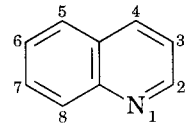
Las aminas heterocíclicas, compuestos en los cuales el átomo de nitrógeno forma parte de un anillo, también son comunes, y cada sistema de anillo heterocíclico tiene un nombre propio. El átomo de nitrógeno heterocíclico siempre es la posición 1.



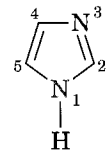
Piridina



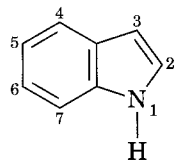
Pirrol



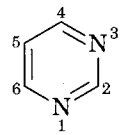
Quinolina



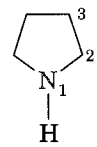
Imidazol



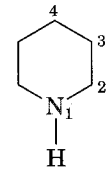
Indol



Pirimidina



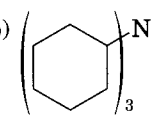
Pirrolidina

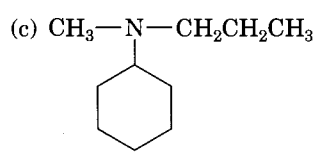


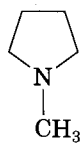
Piperidina

Problema 24.1 Denomine las fórmulas siguientes de acuerdo con las reglas de la IUPAC:

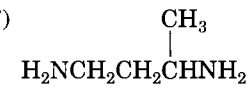
(a) $CH_3NHCH_2CH_3$

(b) 

(c) 

(d) 

(e) $[(CH_3)_2CH]_2NH$

(f) 

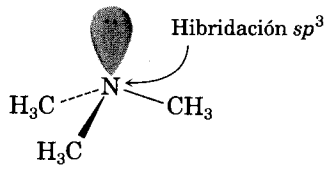
Problema 24.2 Dibuje estructuras que correspondan a los nombres IUPAC siguientes:

(a) Trietilamina
(b) Trialilamina
(c) *N*-metilanilina
(d) *N*-etil-*N*-metilciclopentilamina
(e) *N*-isopropilciclohexilamina
(f) *N*-Etilpirrol

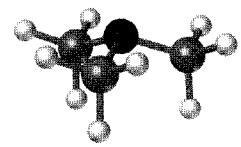
Problema 24.3 Trace estructuras para las aminas heterocíclicas:
(a) 5-Metooxindol
(b) 1,3-dimetilpirrol
(c) 4-(*N, N*-dimetilamino)piridina
(d) 5-aminopirimidina

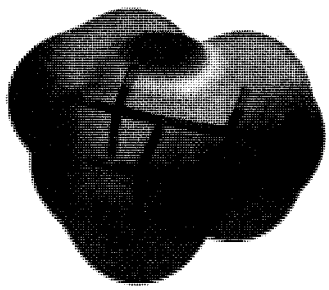
24.2 Estructura y enlaces en las aminas

Los enlaces en las aminas son similares a los enlaces del amoniaco. El átomo de nitrógeno tiene hibridación sp^3, los tres sustituyentes ocupan tres vértices de un tetraedro y el par de electrones sin compartir ocupa el cuarto vértice. Como es de esperarse, los ángulos de enlace C–N–C son de unos 109°, muy cerca del valor tetraédrico. Para la trimetilamina, el ángulo de valencia C–N–C es 108° y la longitud del enlace C–N es 147 pm. Un mapa de potencial electrostático de la trimetilamina muestra que la región negativa coincide con el orbital del par de electrones sin compartir en el nitrógeno.



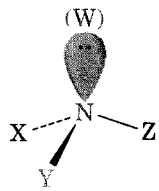
Trimetilamina

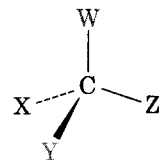




Una consecuencia de la geometría tetraédrica es que una amina con tres sustituyentes distintos en el nitrógeno es quiral. Una amina así no tiene plano de simetría, por lo que no se puede superponer sobre su imagen especular. Si consideramos al par de electrones sin compartir como un cuarto sustituyente en el nitrógeno, estas aminas quirales son análogas a los alcanos quirales con cuatro sustituyentes diferentes unidos al carbono:

Una amina quiral



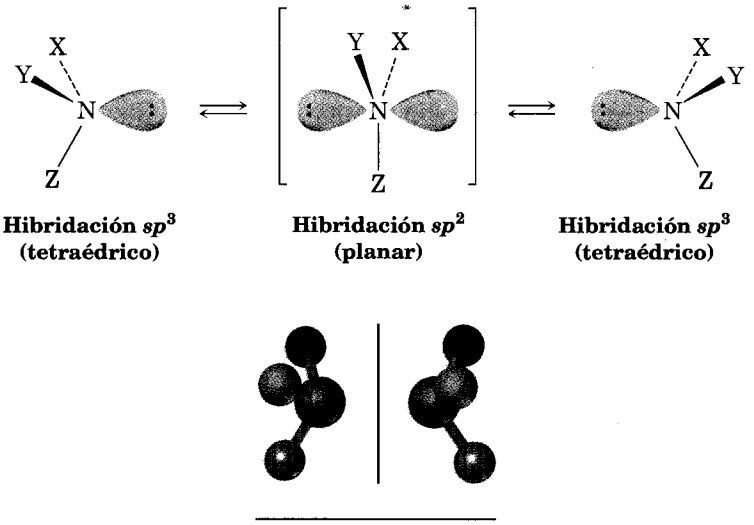


Un alcano quiral

A diferencia de los compuestos quirales con base en el carbono, es imposible resolver la mayor parte de las aminas quirales debido a que las dos formas enantiómeras se interconvierten con rapidez por una *inversión piramidal*, muy parecida a la inversión de un halogenuro de alquilo en una reacción S_N2. La inversión piramidal ocurre por una rehibridación momentánea del átomo de nitrógeno a una geometría planar sp^2, seguida por una rehibridación del intermedio planar a una geometría sp^3 tetraédrica (Fig. 24.1).

FIGURA 24.1 ▼

Una inversión piramidal convierte rápidamente las dos formas especulares (enantiómeros) de una amina.

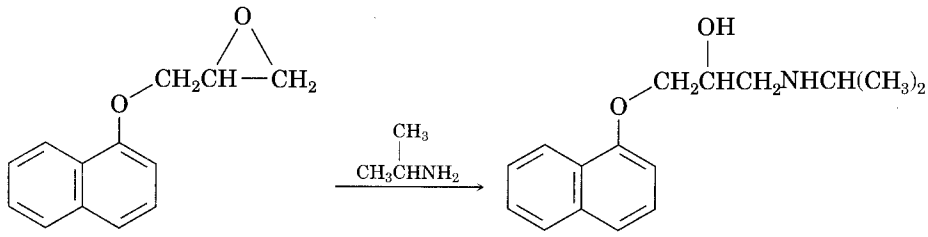


Los estudios espectroscópicos han demostrado que la barrera a la inversión del nitrógeno es alrededor de 25 kJ/mol (6 kcal/mol), el doble de la barrera de rotación en torno de un enlace sencillo C–C. Por ello, la inversión piramidal es tan rápida a la temperatura ambiente, que por lo general no es posible aislar las dos formas enantiómeras.

24.3 Propiedades y fuentes de aminas

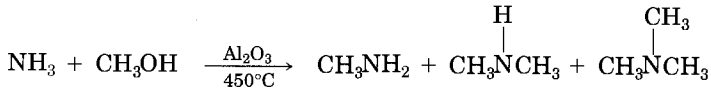
Las alquilaminas tienen diversas aplicaciones menores en la industria química como materias primas para la preparación de insecticidas y productos farmacéuticos.

Por ejemplo, el propranolol, un estimulante cardiaco que se usa en el control de arritmias cardiacas, se prepara a partir de una reacción S_N2 de un epóxido con isopropilamina.

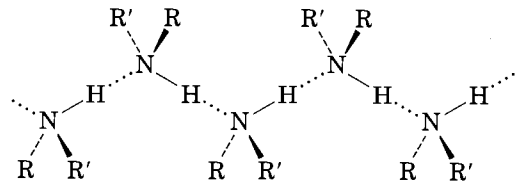


Propranolol (estimulante cardiaco)

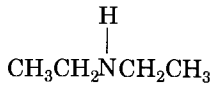
Las aminas metiladas sencillas se preparan haciendo reaccionar al amoniaco con metanol en presencia de un catalizador de alúmina. La reacción produce una mezcla de compuestos mono-, di- y trimetilados, pero a pesar de ello no tiene utilidad industrial debido a que la separación de los tres productos por destilación es fácil.



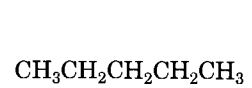
Como los alcoholes, las aminas con menos de cinco átomos de carbono suelen ser solubles en agua. De igual forma, las aminas primarias y secundarias forman enlaces de hidrógeno y están asociadas con mucha fuerza.



Como resultado, las aminas tienen puntos de ebullición superiores a los alcanos de peso molecular semejante. Por ejemplo, la dietilamina hierve a 56.3 °C, en tanto que el pentano lo hace a 36.1 °C.



Dietilamina, P.M. = 71.1 uma
p. eb. = 56.3°C

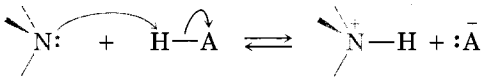


Pentano, P.M. = 72.1 uma
p. eb. = 36.1°C

Otra característica de las aminas es su *olor*. Las aminas de peso molecular bajo, como la trimetilamina, tienen un olor distintivo parecido a pescado, en tanto que las diaminas, como la cadaverina (1,5-pentanodiamina) tienen nombres que son explicativos por sí mismos.

24.4 Basicidad de las aminas

El par de electrones sin compartir en el nitrógeno domina la química de las aminas. Debido a este par de electrones no compartidos, las aminas son básicas y nucleofílicas. Reaccionan con los ácidos y forman sales ácido-base, además de hacerlo con los electrófilos en muchas reacciones polares que vimos en los capítulos pasados.



Amina (base de Lewis) **Ácido** **Sal**

Las aminas son mucho más básicas que los alcoholes, éteres o agua. Cuando una amina se disuelve en esta última, se establece un equilibrio en el cual el agua actúa como un ácido y transfiere un protón a la amina. Así como la fuerza de un ácido carboxílico se puede medir mediante la definición de una constante de acidez K_a (Sec. 2.8), la fuerza de una amina como base se puede medir por medio de la definición de una *constante de basicidad* análoga K_b. Mientras mayor sea el valor de K_b (y menor el valor de pK_b) es más favorable el equilibrio para la transferencia del protón y la base es más fuerte.

Para la reacción:

$$RNH_2 + H_2O \rightleftharpoons RNH_3^+ + OH^-$$

$$K_b = \frac{[RNH_3^+][OH^-]}{[RNH_2]} \qquad pK_b = -\log K_b$$

En la práctica, los valores de K_b (o los valores de pK_b) no se usan con frecuencia. En lugar de ello, la forma más conveniente de medir la *basicidad* de una amina (RNH_2) es buscar la *acidez* del ion de amonio correspondiente (RNH_3^+).

Para la reacción:

$$RNH_3^+ + H_2O \rightleftharpoons RNH_2 + O_3H^+$$

$$K_a = \frac{[RNH_2][O_3H^+]}{[RNH_3^+]}$$

de modo que:

$$K_a \cdot K_b = \left[\frac{[RNH_2][H_3O^+]}{[RNH_3^+]}\right]\left[\frac{[RNH_3^+][OH^-]]}{[RNH_2]}\right]$$

$$= [H_3O^+][OH^-] = K_w = 1.00 \times 10^{-14}$$

Así:

$$K_a = \frac{K_w}{K_b} \quad \text{y} \quad K_b = \frac{K_w}{K_a}$$

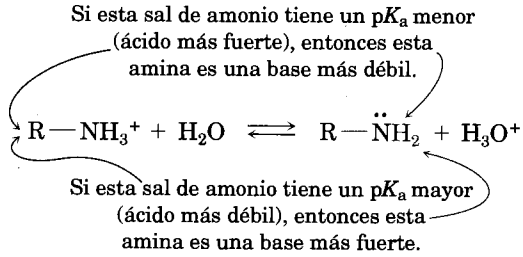
y:

$$pK_a + pK_b = 14$$

Estas ecuaciones nos dicen que la K_b de una amina, multiplicada por K_a del ion de amonio correspondiente, es igual a la K_w, el constante del producto de iones para el agua (1.00×10^{-14}). Así, si conocemos la K_a para un ion amonio, también conocemos la K_b de la base amina correspondiente porque $K_b = K_w/K_a$. Mientras más ácido sea el ion (K_a grande o pK_a pequeño), más débil será la base. Por tanto, una base más débil tiene un ion amonio con un pK_a pequeño, y una base más fuerte, un ion amonio con un pK_a grande.

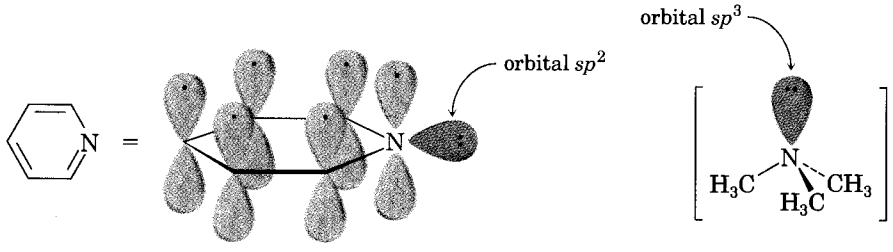
Base más débil: pK_a menor para el ion amonio
Base más fuerte: pK_a mayor para el ion amonio

Esta relación entre la acidez del ácido conjugado (RNH_3^+) y la basicidad de su base conjugada (RNH_2) es un ejemplo de la relación general que vimos en la sección 2.9. Una amina que es más básica conserva con más firmeza un protón, por lo que el ion amonio correspondiente es menos ácido. A la inversa, una amina menos básica conserva un protón con menor firmeza, así el ion amonio correspondiente es más ácido.



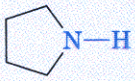
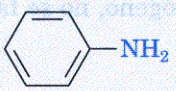
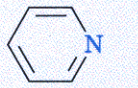
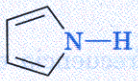
En la tabla 24.1 aparece una lista de los valores de pK_a de algunos iones amonio e indica que hay un intervalo importante de basicidad de las aminas. La fuerza como base de las alquilaminas más sencillas es similar, con valores de pK_a para sus iones amonio en el angosto intervalo de 10-11. Sin embargo, las *arilaminas* —por ejemplo la anilina— son considerablemente menos básicas que las alquilaminas, al igual que las aminas heterocíclicas piridina y pirrol.

La menor basicidad de la piridina se debe a que el par de electrones sin compartir en el nitrógeno están en un orbital sp^2, mientras que los electrones sin compartir de una alquilamina están en un orbital sp^3. Debido a que la densidad máxima de electrones de los orbitales *s* se encuentra en el núcleo y a que los orbitales *p* poseen un nodo en el núcleo (Sec. 1.2), los electrones en un orbital con más carácter *s* se mantienen más cercanos al núcleo con carga positiva y están menos disponibles para enlazarse. Como resultado, el átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 (33% de carácter *s*) en la piridina es menos básico que el nitrógeno con hibridación sp^3 en una alquilamina (25% de carácter *s*).

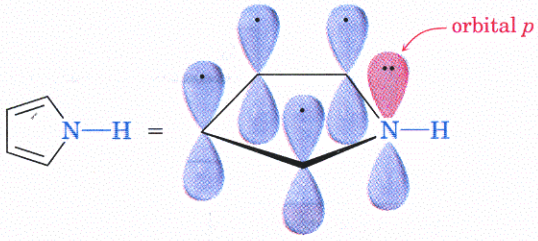


Piridina

TABLA 24.1 Basicidad de algunas aminas comunes

Nombre	Estructura	pK_a del ion amonio
Amoniaco	NH_3	9.26
Alquilamina primaria		
Etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	10.81
Metilamina	CH_3NH_2	10.66
Alquilamina secundaria		
Pirrolidina		11.27
Dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	10.73
Dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	10.49
Alquilamina terciaria		
Trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	11.01
Trimetilamina	$(CH_3)_3N$	9.81
Arilamina		
Anilina		4.63
Amina heterocíclica		
Piridina		5.25
Pirrol		0.4

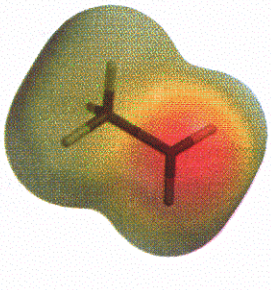
La falta casi completa de basicidad en el pirrol se debe a que los electrones sin compartir del par forman parte de un sexteto aromático (Sec. 15.7). Como resultado, no están disponibles para enlazarse a un ácido sin romper la estabilidad aromática del anillo.

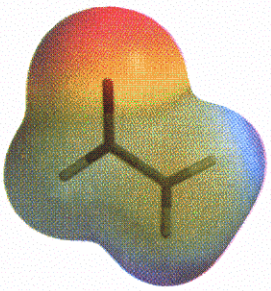


Pirrol

En contraste con las aminas, las *amidas* ($RCONH_2$) no son básicas. Las amidas no experimentan protonación cuando se tratan con ácidos acuosos y son poco nucleófilas. La razón principal para esta diferencia de basicidad entre aminas y amidas es que una amida se estabiliza por deslocalización de los electrones del par sin compartir en el nitrógeno por medio de un traslape de orbitales con el grupo carbonilo. Así, los mapas de potencial electrostático muestran que el nitróge-

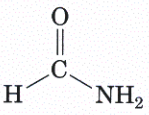
no amídico de la formamida es mucho menos negativo que el nitrógeno en la metilamina.





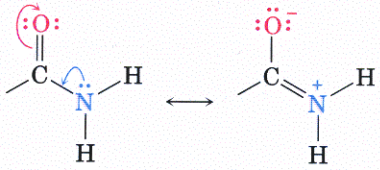
$CH_3—NH_2$

Metilamina



Formamida

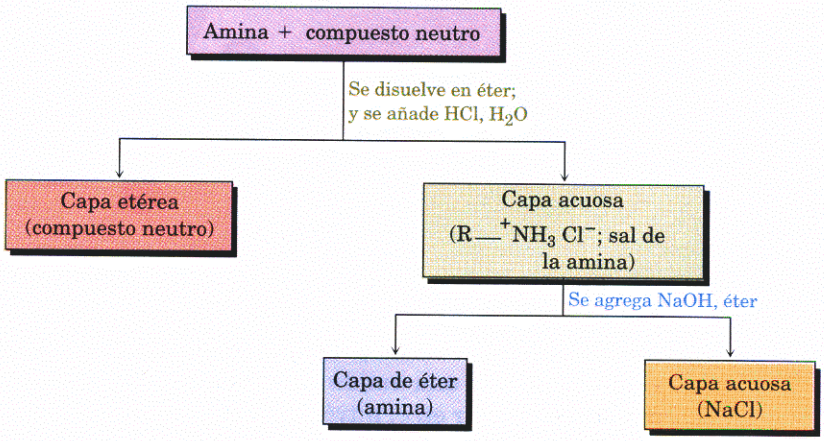
En lenguaje de resonancia, hay dos formas contribuyentes. Dado que esta estabilización por resonancia de la amida se puede perder, si se protona el átomo de nitrógeno, no se favorece la protonación.



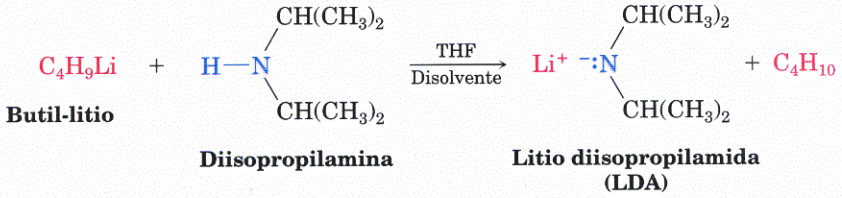
Con frecuencia es posible aprovechar su basicidad para purificar aminas. Por ejemplo, si se disuelve una mezcla de una amina básica y un compuesto neutro —como una cetona o un alcohol— en un disolvente orgánico y se agita con ácido acuoso, la amina básica se disuelve en la capa acuosa como una sal protonada, mientras que el compuesto neutro permanece en la capa del disolvente orgánico. La separación, adición de base y extracción de la capa acuosa con un disolvente orgánico dan la amina pura (Fig. 24.2).

FIGURA 24.2 ▼

Separación y purificación de una amina, componente de una mezcla.



Además de su comportamiento como bases, las aminas primarias y secundarias también actúan como *ácidos* débiles debido a un protón N–H que puede suprimir una base con fuerza suficiente. Por ejemplo, ya vimos cómo la diisopropilamina ($pK_a \approx 40$) reacciona con el butil-litio y da litio diisopropilamina (LDA) (Sec. 22.5).



Butil-litio **Diisopropilamina** **Litio diisopropilamida (LDA)**

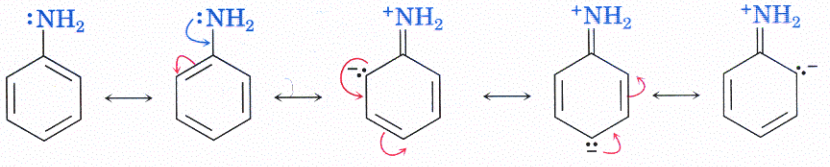
Los aniones dialquilamina (como la LDA) son bases extremadamente potentes que se utilizan mucho en química orgánica para la generación de iones enolato a partir de los compuestos carbonílicos (Sec. 22.8).

Problema 24.4 ¿Cuál compuesto, en cada uno de los pares siguientes, es más básico?
(a) $CH_3CH_2NH_2$ o $CH_3CH_2CONH_2$
(b) NaOH o CH_3NH_2
(c) CH_3NHCH_3 o piridina

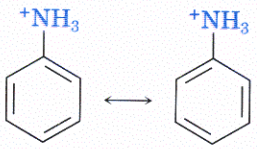
Problema 24.5 El ion bencilamonio ($C_6H_5CH_2NH_3^+$) tiene un $pK_a = 9.33$ y el ion propilamonio un $pK_a = 10.71$. ¿Cuál es la base más fuerte, bencilamina o propilamina? ¿Cuáles son los valores de pK_b de la bencilamina y propilamina?

24.5 Basicidad de las arilaminas sustituidas

Como se indica en la tabla 24.1, por lo general las arilaminas son menos básicas que las alquilaminas. Por ejemplo, el ion anilinio tiene un $pK_a = 4.63$, en tanto que en el caso del ion metilamonio es 10.66. Las arilaminas son menos básicas que las alquilaminas porque el par de electrones sin compartir del nitrógeno está deslocalizado por interacción con el sistema de electrones π del anillo aromático y está menos disponible para enlazarse a un H^+. En términos de resonancia, las arilaminas están estabilizadas en relación con las alquilaminas debido a las cinco estructuras en resonancia:



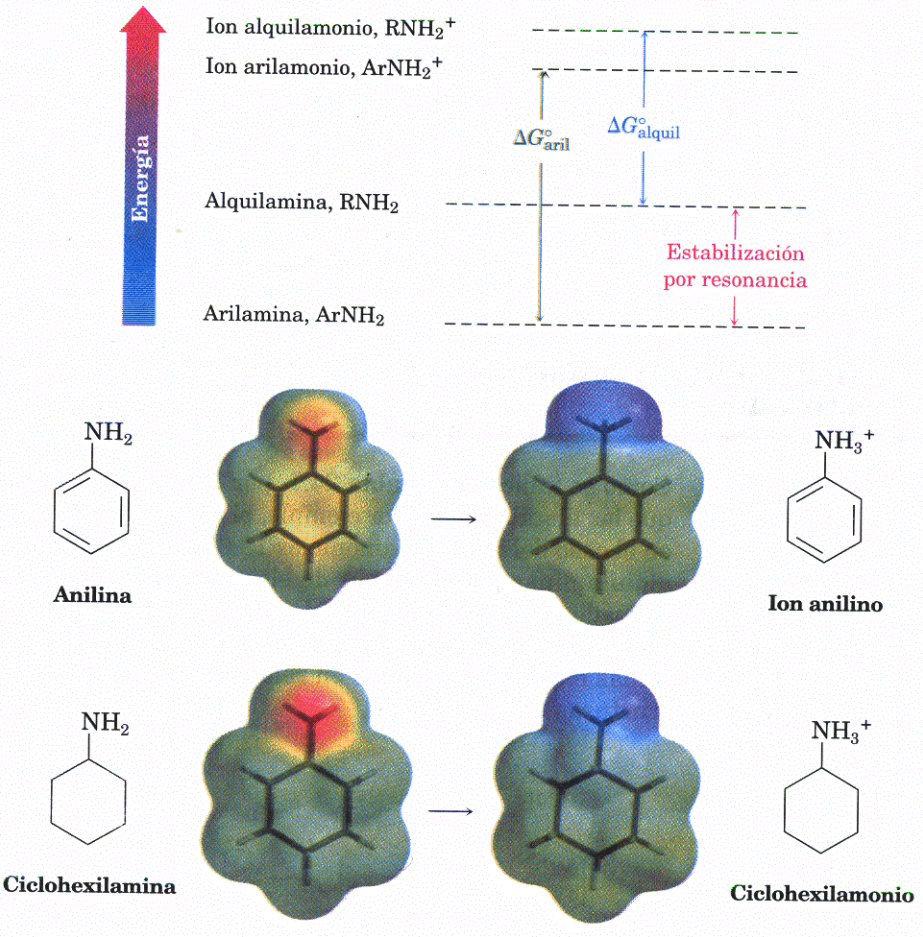
La estabilización por resonancia se pierde por protonación, aunque el ion arilamonio sólo puede adoptar dos de las estructuras en resonancia:



Como resultado, la diferencia de energía $\Delta G°$ entre las formas protonada y no protonada es mayor para las arilaminas que para las alquilaminas, por lo cual las arilaminas son menos básicas. La figura 24.3 ilustra la diferencia en $\Delta G°$ para los dos casos.

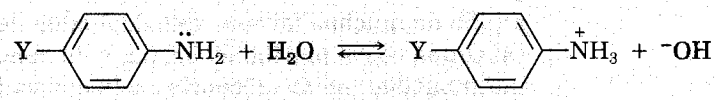
FIGURA 24.3

Las arilaminas tienen un $\Delta G°$ positivo mayor para la protonación y, por consiguiente, son menos básicas que las alquilaminas, principalmente por la estabilización por resonancia de su estado basal. Los mapas de potencial electrostático muestran que la densidad del par de electrones sin compartir está deslocalizada en la anilina, en comparación con la ciclohexilamina, pero que el ion amonio correspondiente localiza la carga en la misma forma.



Las arilaminas sustituidas pueden ser más o menos básicas que la anilina, según el sustituyente que tengan. Los sustituyentes donadores de electrones, por ejemplo $-CH_3$, $-NH_2$, y $-OCH_3$, que incrementan la reactividad de un anillo aromático hacia la sustitución electrofílica (Sec. 16.5), aumentan también la basicidad de la amina correspondiente. Los sustituyentes atractores de electrones, como $-Cl$, $-NO_2$, y $-CN$, hacen disminuir la reactividad del anillo hacia la sustitución electrofílica y, al mismo tiempo, reducen la basicidad de la arilamina. En la tabla 24.2 nada más se consideran las anilinas *p*-sustituidas, pero se observan tendencias similares en los derivados orto y meta.

TABLA 24.2 Basicidad de algunas anilinas *p*-sustituidas



	Sustituyente Y	pK_a	
Base más fuerte	$-NH_2$	6.15	Grupos activantes
	$-OCH_3$	5.34	
	$-CH_3$	5.08	
	$-H$	4.63	
	$-Cl$	3.98	Grupos desactivantes
	$-Br$	3.86	
Base más débil	$-C\equiv N$	1.74	
	$-NO_2$	1.00	

Problema 24.6 Ordene los compuestos siguientes de acuerdo con la basicidad creciente (sin consultar la tabla 24.2).
(a) *p*-nitroanilina, *p*-aminibenzaldehído, *p*-bromoanilina.
(b) *p*-cloroanilina, *p*-aminoacetofenona, *p*-metilanilina.
(c) *p*-(trifluorometil)anilina, *p*-metilanilina, *p*-(fluorometil)anilina.

24.6 Síntesis de aminas

Reducción de nitrilos, amidas y compuestos nitro

En las secciones 21.7 y 21.8 analizamos cómo preparar aminas reduciendo amidas y nitrilos con $LiAlH_4$. La secuencia en dos etapas de desplazamiento S_N2 con CN^- seguida por la reducción es un método excelente para convertir un halogenuro de alquilo en una alquilamina primaria que tiene un átomo más de carbono. La reducción de las amidas proporciona otro método excelente para convertir

los ácidos carboxílicos y sus derivados en aminas con el mismo número de átomos de carbono.

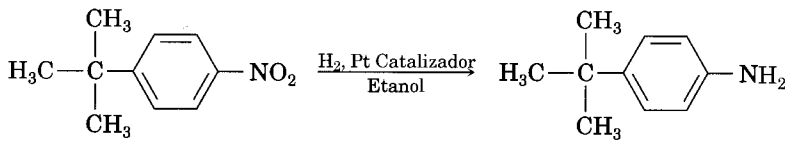
$$RX \xrightarrow{NaCN} RCN \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ Éter} RCH_2NH_2$$

Halogenuro de alquilo — **1ª amina**

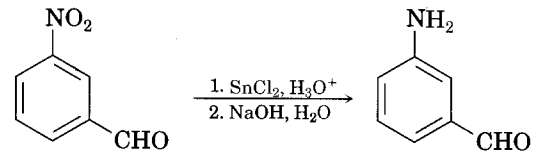
$$R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}OH \xrightarrow[2.\ NH_3]{1.\ SOCl_2} R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}NH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ Éter} RCH_2NH_2$$

Ácido carboxílico — **1ª amina**

Por lo general las arilaminas se preparan nitrando un material de partida aromático para luego reducir el grupo nitro. El paso de reducción se puede llevar a cabo de muchas formas, que dependen de las circunstancias. La hidrogenación catalítica sobre platino es limpia y da rendimientos elevados, pero a menudo es incompatible con la presencia en la molécula de otros grupos que también son reducibles, como los enlaces C=C o grupos carbonilo. El hierro, zinc, estaño, y el cloruro estañoso ($SnCl_2$) también son efectivos cuando se emplean en soluciones ácidas acuosas. El cloruro estañoso es particularmente suave y se usa con frecuencia cuando hay otros grupos funcionales reducibles.



***p*-*ter*-Butilnitrobenceno** — ***p*-*ter*-Butilanilina (100%)**



***m*-Nitrobenzaldehído** — ***m*-Aminobenzaldehído (90%)**

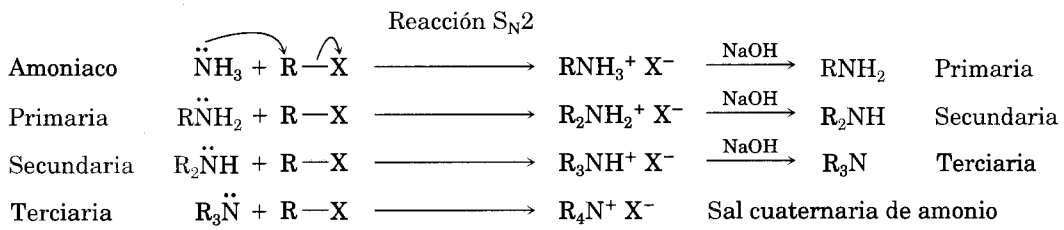
Problema 24.7 Proponga la estructura de un nitrilo o de una amida que pueda ser un precursor de cada una de las aminas siguientes:

(a) Propilamina
(b) Dipropilamina
(c) Bencilamina, $C_6H_5CH_2NH_2$
(d) *N*-etilamina

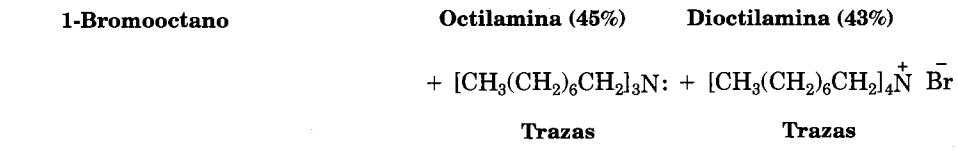
Reacciones S_N2 de los halogenuros de alquilo

El amoniaco y otras aminas son buenos nucleófilos en las reacciones S_N2. Como resultado, el método más sencillo para la síntesis de alquilaminas es la alquilación S_N2 de amoniaco o de una alquilamina con un halogenuro de alquilo. Si se

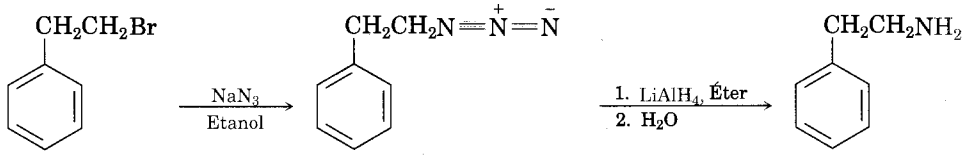
utiliza amoniaco, se obtiene una amina primaria; si se emplea una amina primaria, resulta una amina secundaria, etc. Incluso las aminas terciarias reaccionan con rapidez con los halogenuros de alquilo y producen sales cuaternarias de amonio, $R_4N^+X^-$.



Estas reacciones no se detienen con claridad después de que ocurre una alquilación. Debido a que las aminas primarias, secundarias y terciarias tienen una reactividad similar, la sustancia monoalquilada formada en un inicio continúa alquilándose para dar una mezcla de productos. Por ejemplo, al tratar 1-bromooctano dos veces con demasiado amoniaco se obtiene una mezcla que contiene sólo 45% de octilamina. Se produce una cantidad aproximadamente igual de dioctilamina con cantidades menores de trioctilamina y bromuro de tetraoctilamonio. Algunas veces se tienen rendimientos más altos del producto monoalquilado usando demasiada amina de la que se parte, pero incluso así los resultados son pobres.



Un método más adecuado para preparar aminas primarias es utilizar la síntesis de la azida, en la cual el ion azida, N_3^- se utiliza para el desplazamiento S_N2 de un ion halogenuro de un halogenuro de alquilo primario o secundario. Esto da una alquil azida, RN_3. Puesto que las alquil azidas no son nucleofílicas, no puede haber sobrealquilación. La reducción de la alquil azida —sea por hidrogenación catalítica sobre catalizador de paladio o por reacción con $LiAlH_4$— produce la amina primaria deseada. Aunque el método funciona bien, las azidas de peso molecular bajo son explosivas y se deben manejar con cuidado.



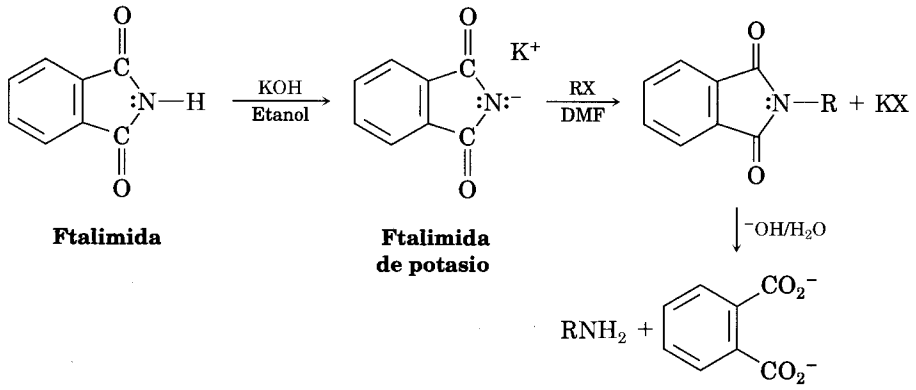
Una alternativa a la síntesis de la azida es la **síntesis de Gabriel de aminas**, la cual usa un alquilación de *ftalimida* para preparar una amina primaria a partir de un halogenuro de alquilo. Podemos considerar que las **imidas**



Siegmund Gabriel

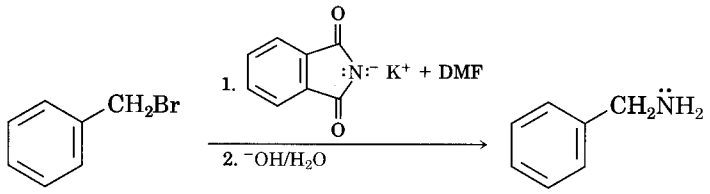
Nació en Berlín, Alemania, en 1851, y recibió su doctorado en 1874 en la Universidad de Berlín, trabajando con August von Hofmann. Después trabajó con Robert Bunsen y se convirtió en profesor de química en la Universidad de Berlín. Murió en 1924.

(−CONHCO−) son similares al acetoacetato de etilo en que el hidrógeno de N−H está flanqueado por dos grupos carbonilo. Así, las imidas pierden su protón con las bases, por ejemplo KOH, y el anión resultante se alquila con rapidez en una reacción similar a la síntesis del éster acetoacético (Sec. 22.8). La hidrólisis básica de la imida *N*-alquilada produce una amina primaria. Note que la etapa de hidrólisis de la imida se relaciona muy de cerca con la hidrólisis de una amida (Sec. 21.7).



Ftalimida **Ftalimida de potasio**

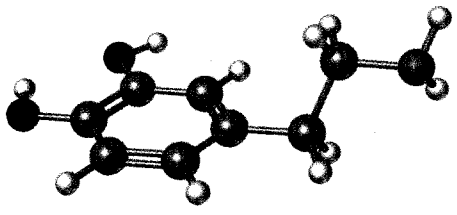
Por ejemplo,



Bromuro de bencilo **Bencilamina (81%)**

Problema 24.8 Escriba el mecanismo de la última etapa de la síntesis de Gabriel, la hidrólisis promovida por una base de una ftalimida para producir una amina más un ion ftalato.

Problema 24.9 Muestre dos métodos para la síntesis de dopamina, un neurotransmisor que participa en la regulación del sistema nervioso central. Utilice el halogenuro de alquilo necesario.

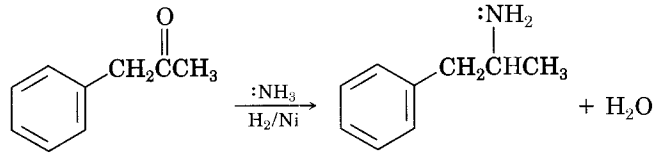


Dopamina

Aminación reductiva de aldehídos y cetonas

Las aminas se pueden sintetizar en una sola etapa tratando un aldehído o cetona con amoniaco o una amina, en presencia de un agente reductor, proceso que se llama **aminación reductiva**. Por ejemplo, la anfetamina, que es un estimu-

lante del sistema nervioso central, se prepara comercialmente mediante la aminación reductiva de la fenil-2-propanona con amoniaco, utilizando nitrógeno gaseoso como reductor, sobre níquel como catalizador.



Fenil-2-propanona **Anfetamina**

La aminación reductiva se efectúa siguiendo la vía que se ilustra en la figura 24.4. Primero se forma un intermediario imina a través de una reacción de adición nucleofílica (Sec. 19.9) y luego se reduce esta imina.

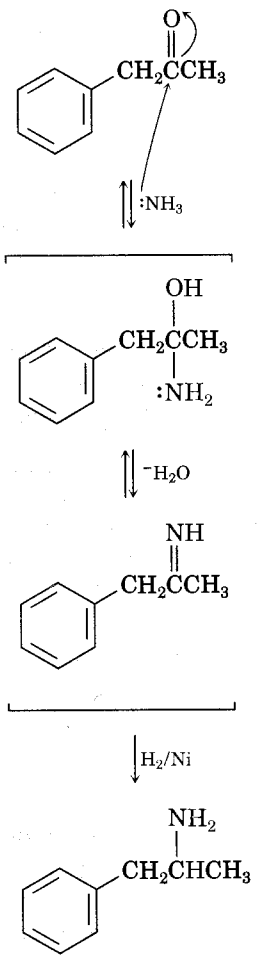
FIGURA 24.4 ▼

Mecanismo de la aminación reductiva de una cetona para dar una amina. (Los detalles de la etapa de formación de la imina se muestran en la figura 19.8.)

El amoniaco ataca al grupo carbonilo en una reacción de adición nucleofílica y produce una carbinolamina intermediario.

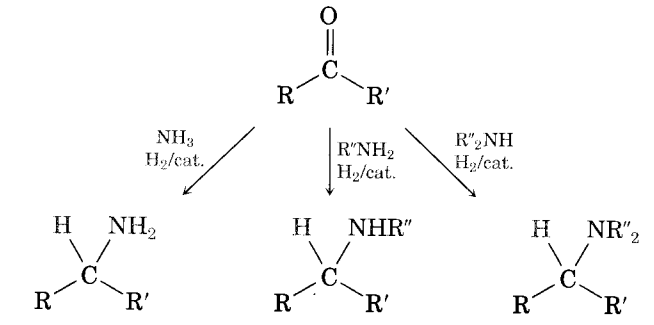
El intermediario pierde agua para dar una imina.

La imina se reduce catalíticamente sobre níquel para dar el producto, la amina.



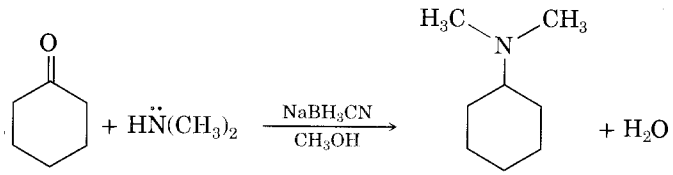
© 1984 JOHN MCMURRY

El amoniaco, las aminas primarias y las aminas secundarias también se pueden emplear en la reacción de aminación reductiva; los resultados respectivos son aminas primarias, secundarias y terciarias.



Amina primaria **Amina secundaria** **Amina terciaria**

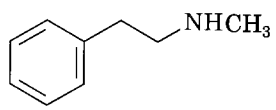
Muchos agentes reductores son efectivos, pero la elección más común en el laboratorio es el cianoborohidruro de sodio, $NaBH_3CN$, relacionado con $NaBH_4$.



Ciclohexanona ***N,N*-Dimetilciclohexilamina (85%)**

En la sección 29.6 veremos que en las vías biológicas de síntesis de los aminoácidos a menudo se utiliza un proceso relacionado muy de cerca con la aminación reductiva.

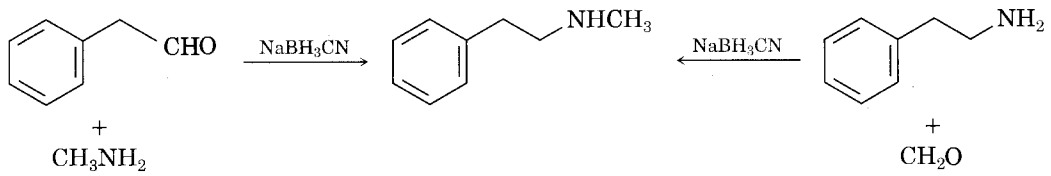
Problema de práctica 24.1 ¿Cómo puede preparar *N*-metil-2-feniletilamina utilizando una reacción de aminación reductiva?



***N*-metil-2-feniletilamina**

Estrategia Observe la molécula objetivo e identifique los grupos unidos al nitrógeno. Uno de esos grupos debe ser un derivado del componente aldehídico o cetónico y el otro debe provenir de la amina. En el caso de la *N*-metil-2-feniletilamina, hay dos combinaciones que nos llevan al producto: fenilacetaldehído más metilamina, o formaldehído más 2-feniletilamina. En general, suele ser mejor escoger la combinación con el componente amino más sencillo —en este caso la metilamina— y usar amina en exceso como reactivo.

Solución



Problema 24.10 ¿Cómo prepararía las aminas siguientes utilizando reacciones de aminación reductora? Muestre todos los precursores si puede haber más de uno.
(a) $CH_3CH_2NHCH(CH_3)_2$ (b) N-etilanilina (c) N-metilciclopentilamina

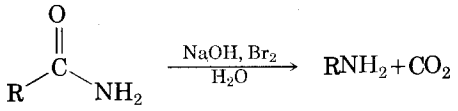
Rearreglos de Hofmann y Curtius

Los derivados de ácidos carboxílicos se pueden convertir en aminas primarias si pierden un átomo de carbono por medio de los **rearreglos de Hofmann** o **de Curtius**. Aunque la primera incluye una amida primaria y la segunda comprende una azida de acilo, ambas se efectúan a través de mecanismos similares.

August Wilhelm von Hofmann

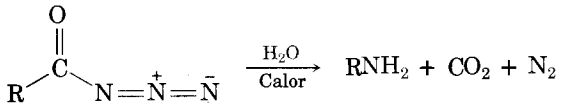
Nació en Giessen, Alemania, en 1818, hijo del arquitecto que diseñó el edificio de química de la universidad de esa ciudad. Después de recibir su doctorado, trabajando con Justus von Liebig en la Universidad de Giessen, trabajó como primer director del Royal College of Chemistry en Londres (1845-1864) y después se cambió a la Universidad de Berlín como profesor (1865-1892). Entre sus muchas contribuciones a la química, fue uno de los fundadores de la química de colorantes alemana, descubrió el formaldehído y fue cofundador de la Sociedad Química Alemana. Murió en 1892.

Rearreglos de Hofmann



Una amida

Rearreglos de Curtius



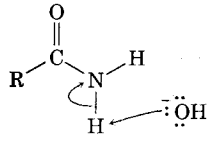
Una azida de acilo

El rearreglo de Hofmann se efectúa cuando se trata una amida primaria, $RCONH_2$, con Br_2 y una base (Fig. 24.5). El mecanismo general es largo, pero la mayor parte de las etapas ya se conocen. Así, la bromación de una amida en las etapas 1 y 2 es análoga a la bromación promovida por bases de un ion enolato de una cetona (Sec. 22.7), y el rearreglo del anión de la bromamida en la etapa 4 es similar al rearreglo del carbocatión (Sec. 6.12). La diferencia principal entre la etapa de migración en el rearreglo de Hofmann y el rearreglo de un carbocatión es que el grupo –R inicia su migración al átomo vecino *al mismo tiempo* que el ion bromuro sale, en lugar de esperar a que salga. La adición nucleofílica de agua al grupo isocianato carbonilo en el quinto paso es un proceso típico del grupo carbonilo (Sec. 19.6), como lo es la etapa de descarboxilación final (Sec. 22.8).

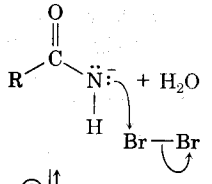
FIGURA 24.5 ▼

Mecanismo del rearreglo de Hofmann de una amida a una amina. Cada etapa es análoga a la reacción ya estudiada.

La base extrae un protón ácido N–H y produce un anión.



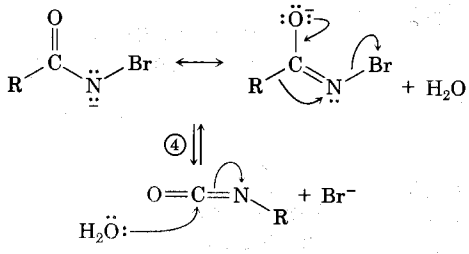
El anión reacciona con bromo en una reacción de sustitución en alfa para dar una *N*-bromoamida.



Una bromoamida

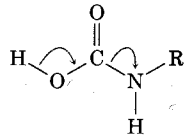
La base extrae el protón amídico restante y da un anión bromoamida.

El anión bromoamida se reacomoda al migrar el grupo R unido al carbono carbonílico al nitrógeno al mismo tiempo que el ion bromuro sale. Esto da un isocianato.



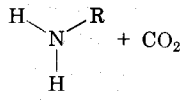
Un isocianato

El isocianato añade agua en una etapa de adición nucleofílica y produce un ácido carbámico.



Un ácido carbámico

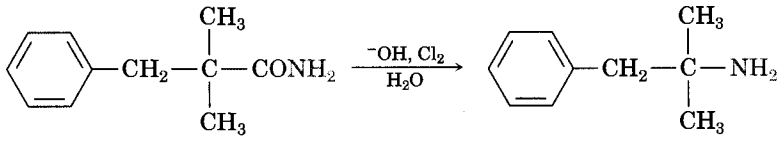
El ácido carbámico pierde espontáneamente CO_2, con lo que se produce la amina.



© 1984 JOHN MCMURRY

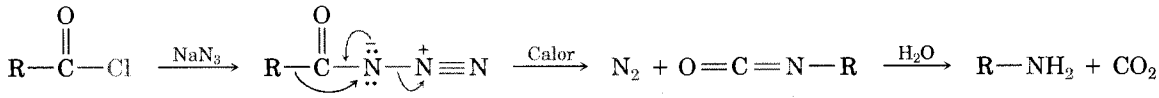
Theodor Curtius
Nació en Duisberg, Alemania, en 1857, y recibió su doctorado en la Universidad de Leipzig, trabajando con Kerman Kolbe. Fue profesor en las universidades de Kiel, Bonn, y Heidelberg (1898-1926). Murió dos años después.

A pesar de la complejidad del mecanismo, es frecuente obtener altos rendimientos de alquilaminas y de arilaminas con el rearreglo de Hofmann. Por ejemplo, la fentermina, un fármaco supresor del apetito, se prepara en forma comercial por el rearreglo de Hofmann de una amida primaria. Conocida comúnmente con el nombre de *fenphen*, se sospecha que la combinación de fentermina con fenfluramina, otro supresor del apetito, puede causar daños al corazón.



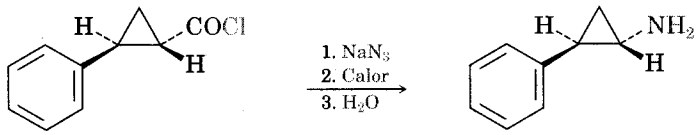
2,2-Dimetil-3-fenilpropanamida **Fentermina**

Tanto en el rearreglo de Curtius como en el de Hofmann un grupo –R migra del átomo de carbono del C=O al nitrógeno vecino, al mismo tiempo que se pierde un grupo saliente. La reacción se efectúa por calentamiento de una azida de acilo que se prepara mediante la sustitución nucleofílica de acilo de un cloruro de ácido.



Cloruro de ácido **Azida de acilo** **Isocianato** **Amina**

Al igual que el rearreglo de Hofmann, el rearreglo de Curtius se usa comercialmente con frecuencia. Por ejemplo, la tranilcipromina un antidepresor, se fabrica a través del rearreglo de Curtius del cloruro de 2-fenilciclopropano carboxilo.

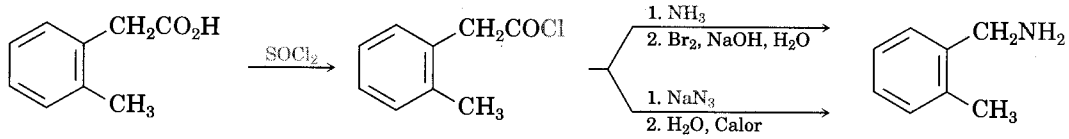


Cloruro de *trans*-2-fenilciclopropancarbonilo **Tranilcipromina**

Problema de práctica 24.2 ¿Cómo puede preparar *o*-metilbencilamina a partir de un ácido carboxílico utilizando ambas rearreglos: de Hofmann y de Curtius?

Estrategia Tanto el rearreglo de Curtius como el de Hofmann convierten un derivado de ácido carboxílico —sea una amida (Hofmann) o un cloruro de ácido (Curtius)— en una amina primaria haciéndolo perder un carbono, RCOY ⟶ RNH_2. Ambas reacciones se inician con el mismo ácido carboxílico, el cual se puede identificar reemplazando el grupo $–NH_2$ del producto amina con un grupo –COOH. En el caso presente se necesita ácido *o*-metilfenilacético.

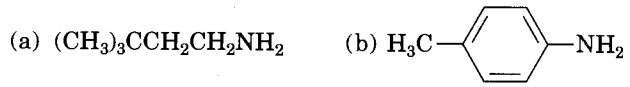
Solución



Ácido *o*-metilfenilacético **o-Metilbencilamina**

Problema 24.11 Muestre el mecanismo del rearreglo de Curtius de una azida de acilo a un isocianato. Use flechas curvas para indicar el flujo de electrones. También muestre el mecanismo de la adición de agua a un isocianato para dar ácido carbámico.

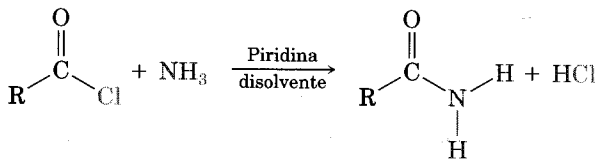
Problema 24.12 ¿Cómo puede preparar las aminas siguientes, utilizando los rearreglos de Hofmann y Curtius a partir de un derivado de ácido carboxílico?

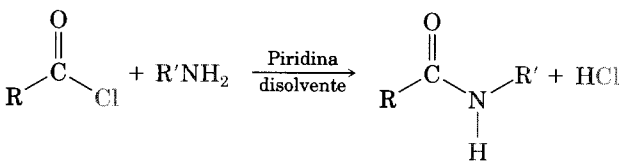
(a) $(CH_3)_3CCH_2CH_2NH_2$ (b) 

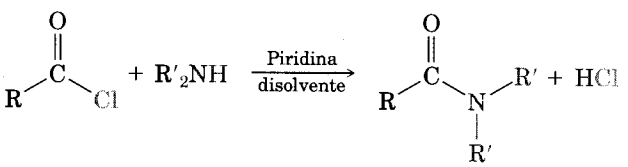
24.7 Reacciones de aminas

Alquilación y acilación

Ya hemos estudiado las dos reacciones generales de las aminas: alquilación y acilación. Como vimos en este capítulo, las aminas primarias, secundarias y terciarias se pueden alquilar haciéndolas reaccionar con un halogenuro de alquilo primario. Las alquilaciones de las aminas primarias y secundarias son difíciles de controlar y con frecuencia dan mezclas de productos, pero las aminas terciarias se alquilan con limpieza y dan sales cuaternarias de amonio. Las aminas primarias y secundarias (no las terciarias) se pueden acilar haciéndolas reaccionar con cloruros de ácido o anhídridos de ácido; el resultado son amidas (Secs. 21.4 y 21.5).







Eliminación de Hofmann

Como los alcoholes, las aminas se pueden convertir en alquenos a través de una reacción de eliminación. Debido a que el ion amido, NH_2^-, es un mal grupo saliente, primero se debe convertir en un grupo saliente más adecuado. En la **reacción de eliminación de Hofmann**, se metila una amina por medio de una reacción con exceso de yodometano y produce una sal cuaternaria de amonio. Ésta experimenta una eliminación y da lugar a un alqueno por calentamiento con óxido de plata, Ag_2O, como base. Por ejemplo, la hexilamina se convierte en 1-hexeno con 69% de rendimiento.

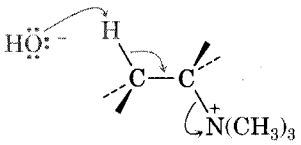
$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2 \xrightarrow[\text{(Exceso)}]{CH_3I} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3I^-$$

Hexilamina — **Yoduro de hexiltrimetilamonio**

$$\xrightarrow[H_2O,\ \text{calor}]{Ag_2O} CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2 + N(CH_3)_3$$

1-Hexeno (60%)

El óxido de plata actúa intercambiando el ion yoduro por el ion hidróxido en la sal cuaternaria, con esto da la base que se necesita para la eliminación. La etapa real de eliminación es una reacción E2 (Sec. 11.11), en la cual el ion hidróxido elimina un protón al mismo tiempo que el átomo de nitrógeno, con carga positiva, actúa de grupo saliente.

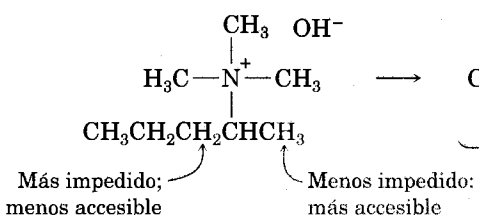


Sal cuaternaria de amonio

$$\xrightarrow{\text{Reacción E2}} \quad \diagdown C{=}C \diagup \; + H_2O + N(CH_3)_3$$

Alqueno

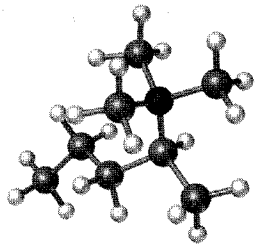
Un aspecto interesante de la eliminación es que da productos diferentes a los de la mayoría de las reacciones E2. Mientras que en las reacciones E2 de un halogenuro de alquilo predomina el alqueno *más* sustituido (regla de Zaitsev, Sec. 11.10), en la eliminación de Hofmann de una sal cuaternaria de amonio prevalece el alqueno *menos* sustituido. Por ejemplo el hidróxido de (1-metilbutil)trimetilamonio produce 1-penteno y 2-penteno en una proporción de 94:6. La razón de esta selectividad quizá sea estérica. Debido al gran tamaño del grupo saliente trialquilamina, la base atacante debe extraer un átomo de hidrógeno lo más estéricamente que le sea posible, que es la posición con menos impedimento.



Hidróxido de (1-Metilbutil)trimetilamonio

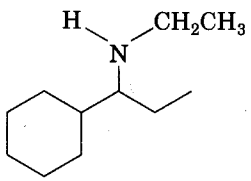
$$\longrightarrow \quad \underbrace{CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2}_{\textbf{1-Penteno}} + \underbrace{CH_3CH_2CH{=}CHCH_3}_{\textbf{2-Penteno}}$$

Relación 94:6



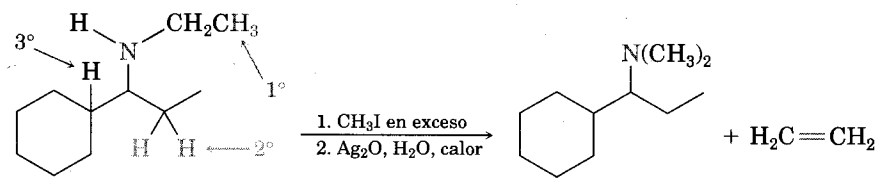
La reacción de eliminación de Hofmann es importante, principalmente a causa de su uso histórico como herramienta de degradación en la determinación de la estructura de muchas aminas complejas que existen en la naturaleza. La reacción no se usa con frecuencia porque es más fácil preparar alquenos por otras vías.

Problema de práctica 24.3 ¿Qué producto espera obtener mediante la eliminación de Hofmann de la amina siguiente?



Estrategia La eliminación de Hofmann es una reacción que convierte una amina en un alqueno. Se produce al revés de la regla de Zaitzev y genera el doble enlace menos sustituido. Para predecir el producto, observe los reactivos e identifique las posiciones en que puede ocurrir una eliminación (las posiciones de los dos carbonos de los cuales se eliminará el nitrógeno). Entonces efectúe una eliminación utilizando el hidrógeno más accesible. En el caso presente, hay tres posiciones posibles en que puede ocurrir la eliminación, primaria, secundaria y terciaria. La posición primaria es la más accesible y conduce al alqueno menos sustituido, el etileno.

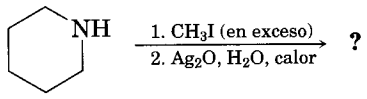
Solución



Problema 24.13 ¿Qué productos espera obtener mediante la eliminación de Hofmann de las aminas siguientes? Si se forma más de un producto, indique cuál es el principal.

(a) $CH_3CH_2H_2CH(NH_2)CH_2CH_2CH_2CH_3$
(b) Ciclohexilamina
(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2(NH_2)CH_2CH_2CH_3$
(d) *N*-etilciclohexilamina

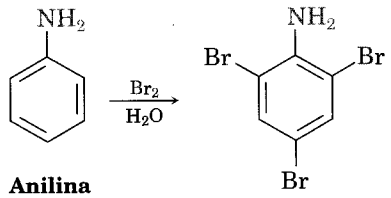
Problema 24.14 ¿Qué producto espera obtener por eliminación de Hofmann de una amina heterocíclica, como la piperidina? Escriba todos los pasos.



24.8 Reacciones de arilaminas

Sustitución aromática electrofílica

Los sustituyentes amino, activantes enérgicos, son grupos que orientan a las posiciones orto- y para- en las reacciones de sustitución aromática electrofílica (Sec. 16.5). La alta reactividad de los bencenos aminosustituidos en ocasiones puede ser un problema porque es difícil evitar que haya una polisustitución. Por ejemplo, la reacción de la anilina con Br_2 se efectúa con rapidez y produce 2,4,6-tribromado. El grupo amino es un activante tan enérgico que no es posible detener la reacción en la primera etapa.



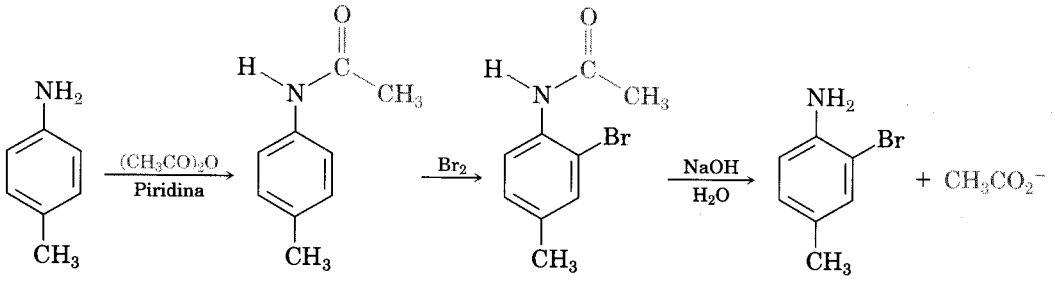
Anilina

2,4,6-Tribromoanilina (100%)

Otro inconveniente de utilizar bencenos aminosustituidos en las reacciones de sustitución aromática electrofílica es que no trabajan las reacciones de Friedel-Crafts (Sec. 16.3). El grupo amino forma un complejo ácido-base con el catalizador $AlCl_3$,que evita la reacción posterior. Ambos inconvenientes —reactividad elevada y basicidad de la amina— pueden evitarse realizando las reacciones de sustitución aromática electrofílica con la amida correspondiente, mejor que con la amina libre.

Como vimos en la sección 21.5, el tratamiento de una amina con anhídrido acético produce un derivado *N*-acetilado. Aunque aún son activantes y orientan a las posiciones orto- y para-, los sustituyentes *amido* (−NHCOR) son activantes menos enérgicos y básicos que los grupos amino, ya que su par de electrones sin compartir en el nitrógeno está deslocalizado por la vecindad del grupo carbonilo. Como resultado, la bromación de una *N*-arilamida es limpia y da un producto monobromado y la hidrólisis con base acuosa genera una amina libre. Por ejemplo, la *p*-toluidina (4-metilanilina) se puede acetilar, bromar e hidrolizar para

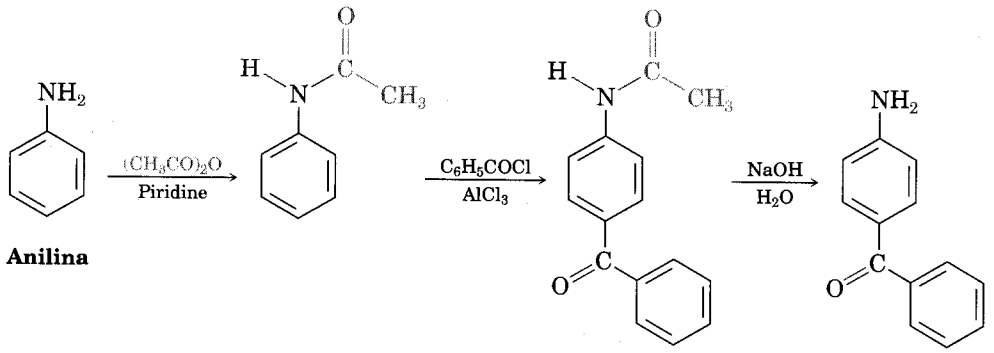
producir la 2-bromo-4-metilanilina, con 79% de rendimiento. No se obtiene alguno de los productos 2,6-dibromado.



***p*-Toluidina**

2-Bromo-4-metilanilina (79%)

Las alquilaciones y acilaciones de Friedel-Crafts de las *N*-arilamidas también se presentan con normalidad. Por ejemplo la benzoilación de la acetanilida (*N*-acetilanilina) en las condiciones de Friedel-Crafts da 4-aminobenzofenona con un rendimiento de 80% después de la hidrólisis.

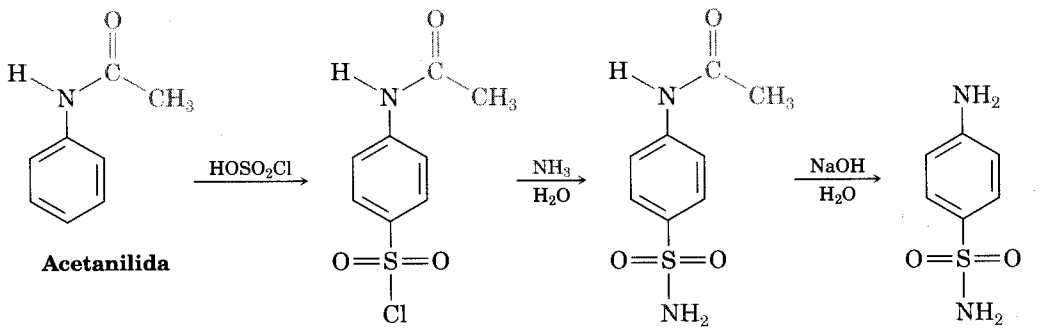


Anilina

4-Aminobenzofenona (80%)

La modulación de la reactividad de un benceno aminosustituido mediante la formación de una amida es un recurso útil que permite realizar muchas clases de sustituciones aromáticas electrofílicas que de otro modo serían imposibles. Un buen ejemplo es la preparación de los *fármacos sulfa*.

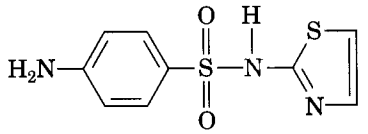
Los fármacos sulfa —por ejemplo, la sulfanilamida— fueron de los primeros agentes farmacéuticos que se usaron clínicamente contra las infecciones. Aunque los antibióticos las han sustituido en gran parte por ser más seguros y potentes, las sulfas fueron muy utilizadas en la década de los cuarenta y se les acreditó haber salvado la vida de miles de heridos durante la Segunda Guerra Mundial. Se preparan por clorosulfonación de la acetanilida, seguida por la reacción del cloruro de *p*(*N*-acetilamino)-bencensulfonilo con amoniaco o alguna otra amina para dar una sulfonamida. La hidrólisis de la amida produce el fármaco sulfa. Note que esta hidrólisis de la amida se efectúa en presencia del grupo sulfonamida porque las sulfonamidas se hidrolizan muy despacio.



Acetanilida

Sulfanilamida (un fármaco sulfa)

Problema 24.15 Proponga una síntesis del sulfatiazol a partir de benceno y la amina necesaria.

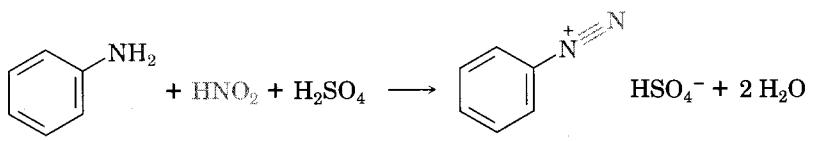


Sulfatiazol

Problema 24.16 Proponga la síntesis de los compuestos siguientes a partir de benceno:
(a) *N*,*N*-Dimetilanilina (b) *p*-Cloroanilina
(c) *m*-Cloroanilina (d) 2,4-Dimetilanilina

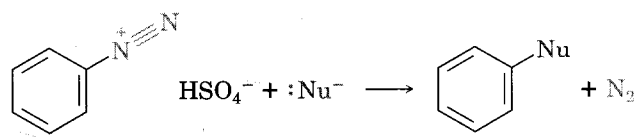
Sales de diazonio: reacción de Sandmeyer

Las arilaminas primarias reaccionan con ácido nitroso, HNO_2, y dan **sales de arildiazonio, Ar–$\overset{+}{N}$≡NX$^-$**, estables. La reacción de *diazoación* es compatible con la presencia de una amplia variedad de sustituyentes en el anillo aromático.



Las *alquilaminas* también reaccionan con el ácido nitroso, pero los productos alcanodiazonio son tan reactivos que no es posible aislarlos. En lugar de ello, la pérdida instantánea de nitrógeno da carbocationes. La inestabilidad del catión no ayuda a la pérdida análoga de N_2 de un ion arildiazonio, la cual produce un catión arilo.

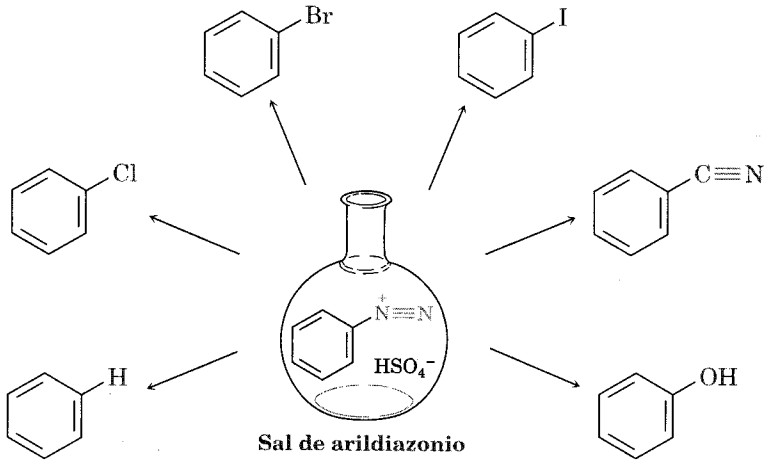
Las sales de arildiazonio son muy útiles porque se puede cambiar el grupo diazonio (N_2) por un nucleófilo en una reacción de sustitución de radicales:



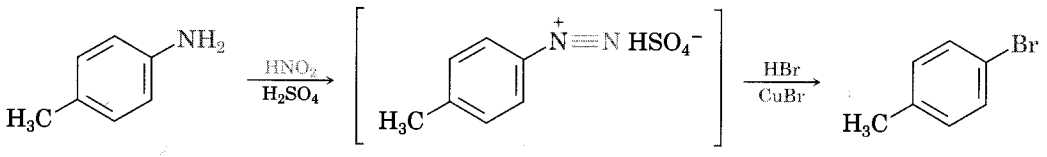
Una buena cantidad de nucleófilos reacciona con las sales de arildiazonio y produce una diversidad de bencenos sustituidos. La secuencia general de 1) nitración, 2) reducción, 3) diazoación y 4) sustitución nucleofílica quizá sea el método sencillo de sustitución aromática más versátil (Fig. 24.6).

FIGURA 24.6

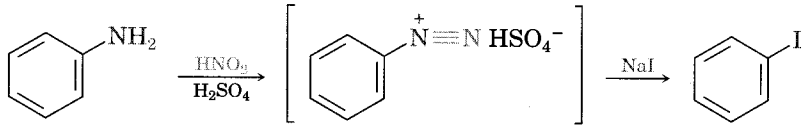
Preparación de compuestos aromáticos sustituidos a partir de reacciones de desplazamiento de sales de diazonio.



Los cloruros y bromuros de arilo se preparan haciendo reaccionar una sal de arildiazonio con el halogenuro cuproso, CuX, correspondiente, proceso denominado **reacción de Sandmeyer**. Los yoduros de arilo se pueden preparar a partir de una reacción directa con NaI sin tener que usar la sal cuprosa. Los rendimientos usuales varían entre 60 a 80 por ciento.



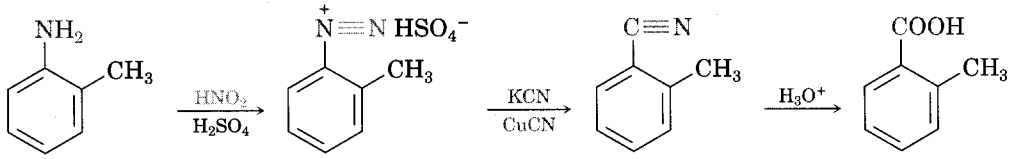
***p*-Metilanilina** ***p*-Bromotolueno (73%)**



Anilina **Yodobenzeno (67%)**

Un tratamiento similar de la sal de arildiazonio con CuCN produce el nitrilo ArCN. El nitrilo se puede convertir más tarde en otros grupos funcionales, como el carboxilo. Por ejemplo, la reacción de Sandmeyer del bisulfato de *o*-metilbencen diazonio con CuCN produce *o*-metilbenzonitrilo, el cual se puede hidrolizar a fin de obtener ácido *o*-metilbenzoico. Este producto no se puede preparar

a partir del *o*-xileno por la vía usual de oxidación de una cadena lateral, dado que se oxidarían ambos grupos metilo.



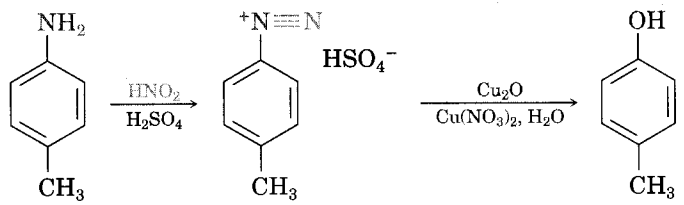
***o*-Metilanilina** | ***o*-Metilbencendiazonio** | ***o*-Metilbenzonitrilo** | **Ácido *o*-metilbenzoico**



Traugott Sandmeyer

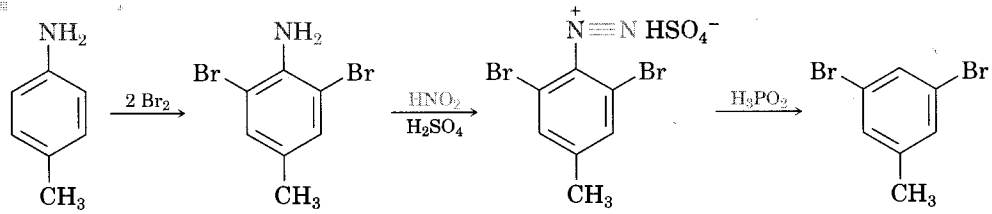
Nació en Wettingen, Suiza, en 1854, y recibió su doctorado en la Universidad de Heidelberg. Ejerció su carrera profesional realizando investigación farmacéutica en la Compañía Geigy, en Basilea, Suiza. Murió en 1922.

El grupo diazonio también se puede reemplazar con –OH a fin de producir un fenol y con –H para tener un areno. Un fenol se prepara a partir de la reacción de la sal de arildiazonio con óxido de cobre (I) en una solución acuosa de nitrato de cobre (II). Esta reacción es de gran utilidad, ya que son pocos los métodos generales para introducir un grupo –OH en un anillo aromático.

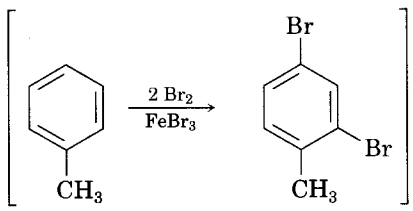


***p*-Metilanilina (*p*-Toluidina)** | ***p*-Cresol (93%)**

La reducción de una sal de diazonio para dar un areno se lleva a cabo por tratamiento con ácido hipofosforoso, H_3PO_2. El uso principal de esta reacción es introducir en forma temporal un sustituyente amino en un anillo para aprovechar su efecto director. Suponga, por ejemplo, que necesita preparar 3,5-dibromo tolueno. El producto no se puede elaborar por bromación directa del tolueno porque la reacción ocurriría en las posiciones 2 y 4. Sin embargo, si comienza en la *p*-metilanilina (*p*-toluidina), la dibromación se efectúa en la posición orto al sustituyente amino que es un orientador más poderoso y la diazoación, seguida por tratamiento con H_3PO_2, forma el producto que se desea.

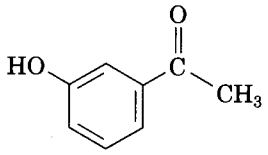


***p*-Metilanilina** | **3,5-Dibromotolueno**



Tolueno | **2,4-Dibromotolueno**

Problema de práctica 24.4 ¿Cómo puede preparar *m*-hidroxiacetofenona a partir de benceno, empleando en su esquema una reacción de sustitución del grupo diazonio?

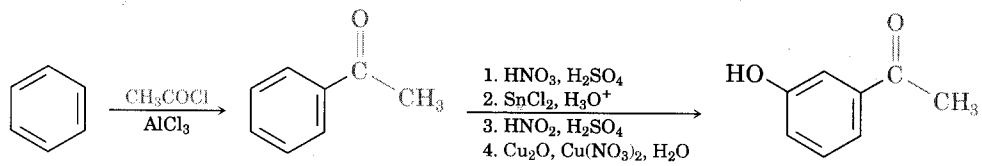


***m*-Hidroxiacetofenona**

Estrategia Como siempre, las síntesis orgánicas se planean trabajando de atrás hacia delante, desde el producto final, un paso a la vez. Primero, identifique los grupos funcionales del producto y recuerde cómo se sintetizan esos grupos. La *m*-hidroxiacetofenona tiene un grupo –OH y un grupo $-COCH_3$ en la posición meta unidos al anillo bencénico. Por lo general un grupo hidroxilo se introduce al anillo aromático siguiendo una secuencia de cuatro pasos de nitración, reducción, diazoación, y sustitución del diazonio. Un grupo acetilo se introduce mediante una reacción de acilación de Friedel-Crafts.

En seguida, pregúntese cuál debe ser el precursor inmediato del producto. Como el grupo acetilo es un director meta, en tanto que el grupo hidroxilo es un director a orto y para, la acetofenona debe ser un precursor de la *m*-hidroxi fenona. A su vez, el benceno es un precursor de la acetofenona.

Solución



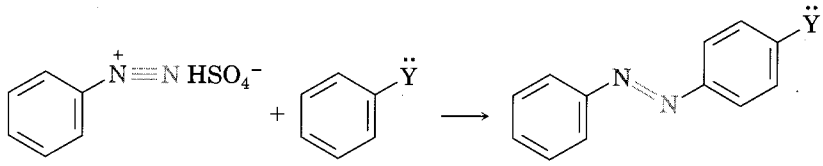
Benceno **Acetofenona** ***m*-Hidroxiacetofenona**

Problema 24.17 ¿Cómo puede preparar los compuestos siguientes a partir de benceno, utilizando en su esquema una reacción de sustitución de un grupo diazonio?

(a) Ácido *p*-bromobenzoico (b) Ácido *m*-bromobenzoico
(c) *m*-Bromoclorobenceno (d) Ácido *p*-metilbenzoico
(e) 1,2,4-Tribromobenceno

Reacciones de copulación de las sales de diazonio

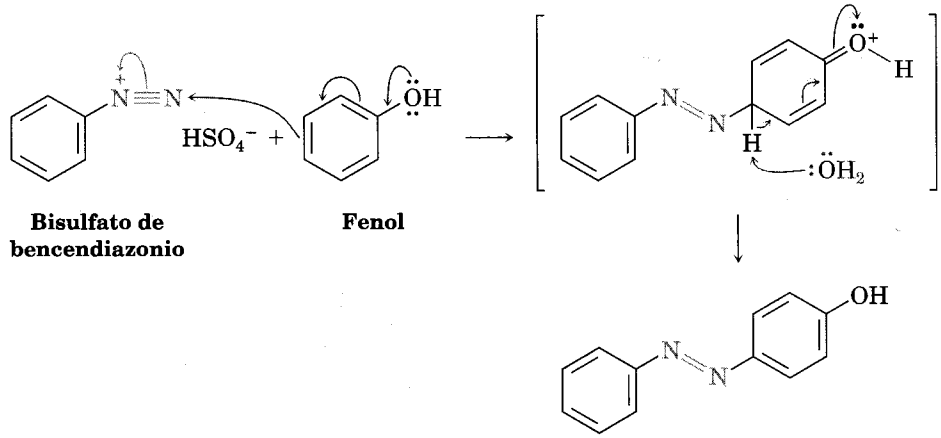
Las sales de arildiazonio sufren una reacción de copulación con anillos aromáticos activados para producir **compuestos azo** de colores brillantes, **Ar–N=N–Ar′**:



Un compuesto azo

donde Y = –OH o $-NR_2$

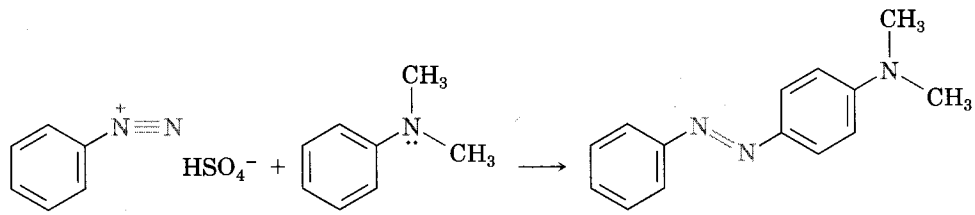
Las reacciones de copulación de las sales de diazonio son sustituciones aromáticas electrofílicas típicas, en las cuales el ion diazonio cargado positivamente es el electrófilo que reacciona con un anillo rico en electrones de un fenol o de una arilamina. Por lo general, la reacción se efectúa en la posición para, aunque el ataque en orto puede tener lugar si la posición para está bloqueada.



Bisulfato de bencendiazonio **Fenol**

***p*-Hidroxiazobenceno**
(cristales de color naranja, p. f. 152 °C)

Los productos azoacoplados se usan mucho como colorantes, puesto que su sistema extendido de electrones π conjugados ocasiona que absorban en la región visible del espectro electromagnético (Sec. 14.13). Por ejemplo, el *p*-(dimetilamino)azobenceno es un compuesto amarillo brillante que en un tiempo se empleó como agente colorante para la margarina.



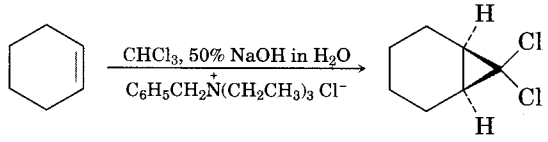
Bisulfato de bencendiazonio ***N,N*-Dimetilanilina** ***p*-(Dimetilamino)azobenceno**
(cristales de color amarillo, p. f. 127 °C)

Problema 24.18 Proponga una síntesis del *p*-(dimetilamino)azobenceno a partir de benceno como material orgánico de partida.

24.9 Sales de tetraalquilamonio como catalizadores de transferencia de fase

Las sales de tetraalquilamonio se emplean como catalizadores en muchas clases de reacciones orgánicas. Como ejemplo, imagine un experimento en que se disuelve ciclohexeno en cloroformo y se trata con NaOH acuoso. En virtud de que es im-

posible mezclar las capas orgánica y de agua, la base de la fase acuosa no entra en contacto con el cloroformo de la fase orgánica y no hay reacción. Sin embargo, si se añade una cantidad pequeña de cloruro de benciltrietilamonio, hay una reacción inmediata. El cloroformo reacciona con NaOH y forma diclorocarbeno, que se añade al doble enlace del ciclohexeno y da diclorociclopropano, con 77% de rendimiento (Sec. 7.6).

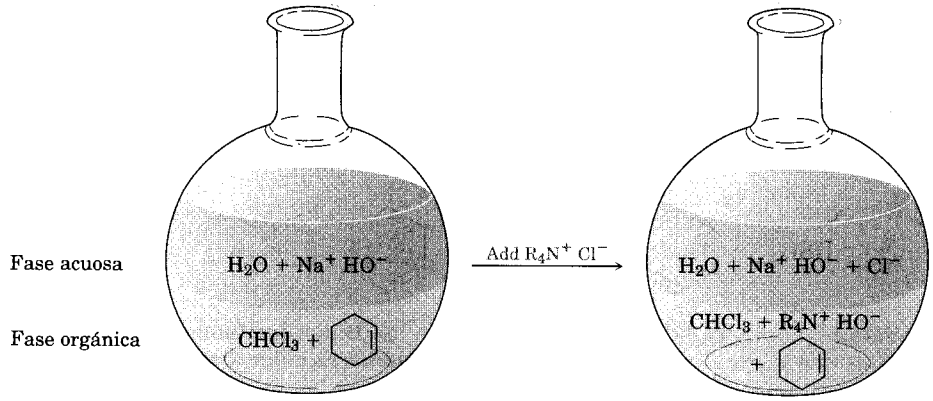


77%

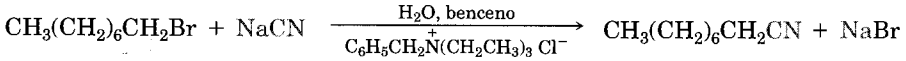
¿Cómo cataliza la sal de tetraalquilamonio la reacción de ciclopropanación? Aun cuando el ion benciltrietilamonio tiene carga, es soluble en los disolventes orgánicos debido a los cuatro sustituyentes hidrocarburo en el nitrógeno. Pero cuando el ion tetraalquilamonio con carga *positiva* pasa a la capa orgánica, debe fluir un ion con carga *negativa* para que se conserve la neutralidad de las cargas. Por tanto, el ion hidróxido —presente en una cantidad mucho mayor que el ion cloruro— pasa de la fase acuosa a la fase orgánica, donde reacciona de inmediato con el cloroformo (Fig. 24.7).

FIGURA 24.7

Catálisis de transferencia de fase. La adición de una pequeña cantidad de sal de tetraalquilamonio a una mezcla de dos fases permite la transferencia de un anión inorgánico de la fase acuosa a la fase orgánica, donde puede efectuarse una reacción.



La transferencia de un ion inorgánico como el OH^- de una fase a la otra se denomina **transferencia de fase**, y nos referimos a la sal de tetraalquilamonio como un *catalizador de transferencia de fase*. Muchas clases de reacciones orgánicas —entre ellas oxidaciones, reducciones, alquilaciones de grupo carbonilo y reacciones S_N2— están sujetas a la catálisis de transferencia de fase. A menudo, esto mejora el rendimiento de manera considerable. Las reacciones S_N2 son buenos candidatos para la catálisis de transferencia de fase porque los nucleófilos inorgánicos se pueden transferir de una fase acuosa (prótica) a una fase orgánica (aprótica), donde son mucho más reactivos. Por ejemplo:



1-Bromooctano **Nonanonitrilo (92%)**

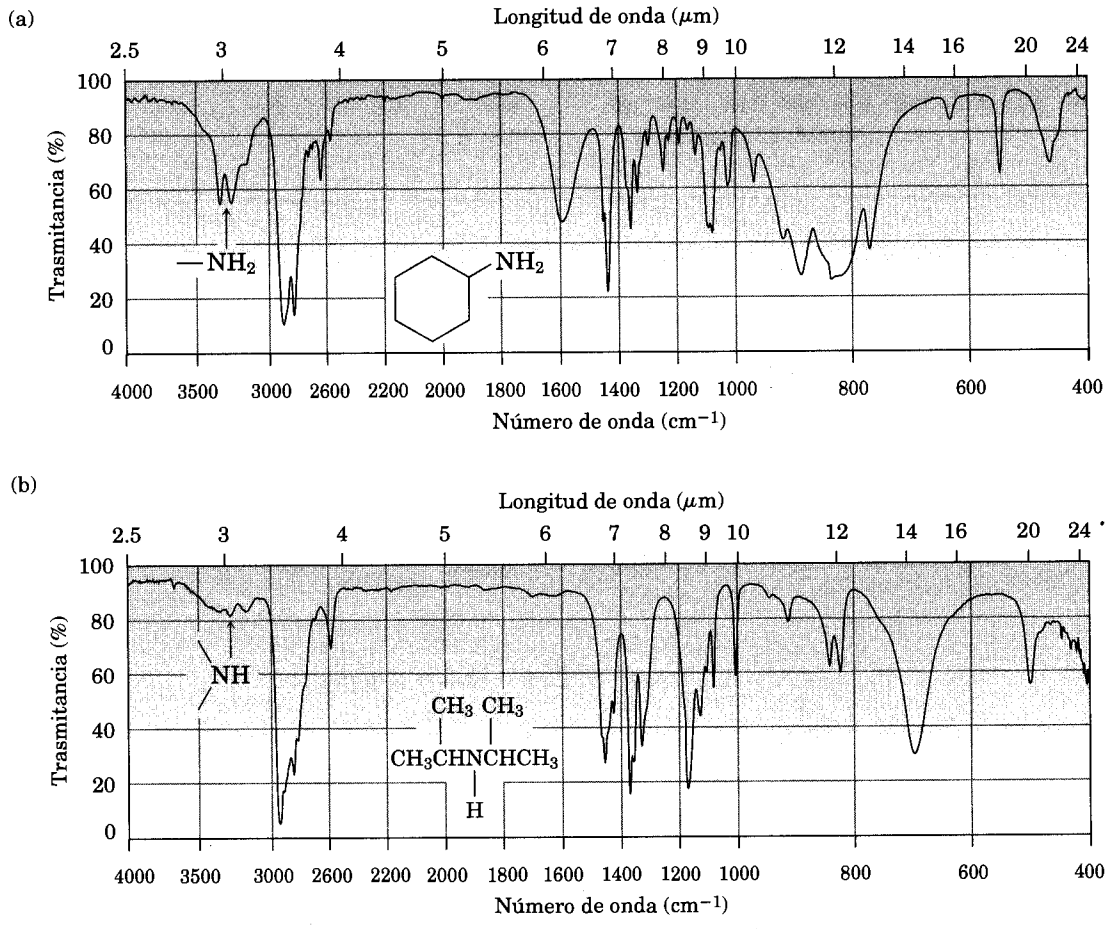
24.10 Espectroscopia de aminas

Espectroscopia en el infrarrojo

Las aminas primarias y secundarias pueden identificarse por las absorciones características de estiramiento N–H en el intervalo de los 330–350 cm^{-1} del espectro en el IR. Los alcoholes también absorben en ese intervalo (Sec. 17.12), pero en la absorción de las aminas las bandas suelen ser más agudas y menos intensas que las bandas de hidroxilo. Las aminas primarias muestran un par de bandas de unos 3350 y 3450 cm^{-1}, en tanto que las aminas secundarias presentan una banda a 3350 cm^{-1}. Las aminas terciarias no absorben en esta región debido a que no tienen enlaces N–H. En la figura 24.8 se presentan espectros IR representativos de ambas clases de aminas, primarias y secundarias.

FIGURA 24.8 ▼

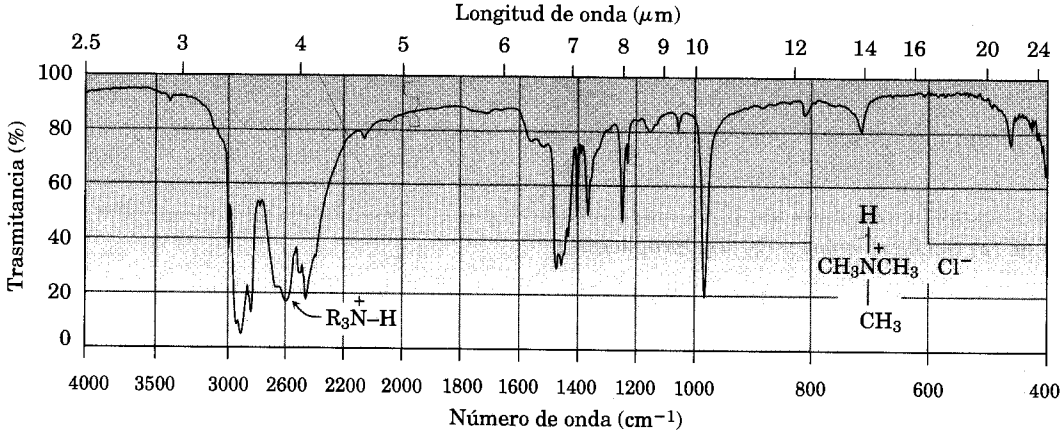
Espectros en el infrarrojo de (a) ciclohexilamina y (b) diisopropilamina.



Además de observar las absorciones características de N–H, hay un truco muy sencillo para saber si un compuesto es una amina. La adición de una pequeña cantidad de HCl produce una banda ancha y fuerte en el intervalo de 2200-3000 cm^{-1} si la muestra contiene un grupo amino. Todas las aminas protonadas muestran esta absorción fácil de observar a causa del enlace del amonio $R_3N{-}H^+$. En la figura 24.9 se da un ejemplo.

FIGURA 24.9 ▼

Espectro en el infrarrojo del cloruro de trimetilamonio.



Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

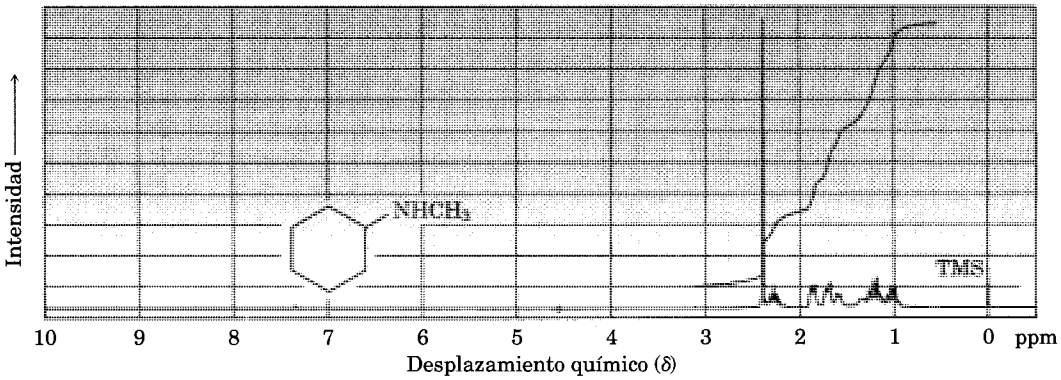
Las aminas son difíciles de identificar con la simple espectroscopia ^1H RMN porque los hidrógenos N–H tienden a aparecer como señales anchas sin un corte claro en el acoplamiento con los hidrógenos C–H vecinos. Al igual que las absorciones de O–H (Sec. 17.12), las absorciones N–H de aminas pueden aparecer en un intervalo muy amplio y se reconocen mejor añadiendo una pequeña cantidad de D_2O al tubo de la muestra. Se presenta un intercambio de N–D por N–H y desaparece la señal N–H del espectro de RMN.

$$\text{N—H} \xrightleftharpoons{D_2O} \text{N—D} + \text{HDO}$$

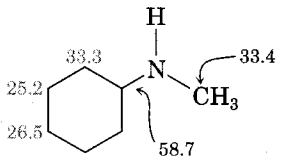
Los hidrógenos del carbono vecino al nitrógeno están un tanto desprotegidos por el efecto de atracción de electrones del nitrógeno; por consiguiente, absorben en un campo menor que los hidrógenos de los alcanos. Los grupos *N*-metilo son particularmente distintivos porque absorben como un singulete definido de tres protones a 2.2-2.6 δ. Esta resonancia del *N*-metilo a 2.42 δ se ve con facilidad en el espectro de ^1H RMN de la *N*-metilciclohexilamina (Fig. 24.10).

FIGURA 24.10 ▼

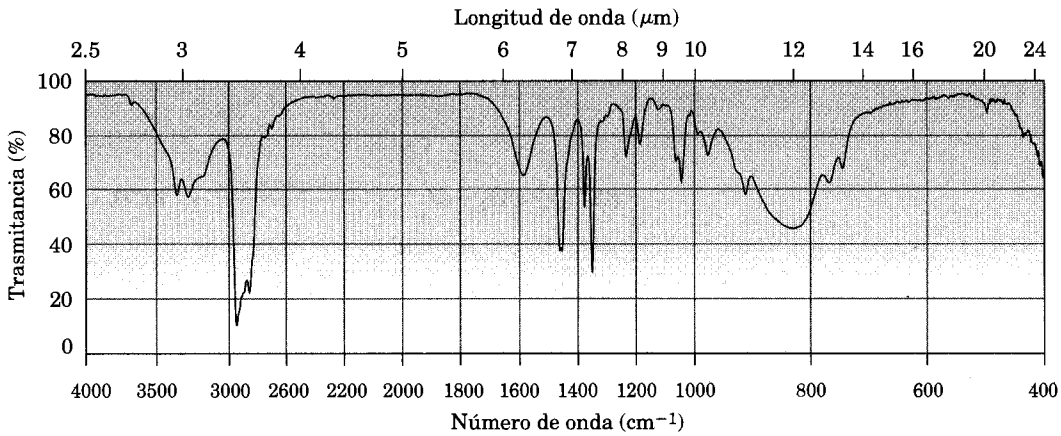
Espectro de RMN protónica de la *N*-metilciclohexilamina.

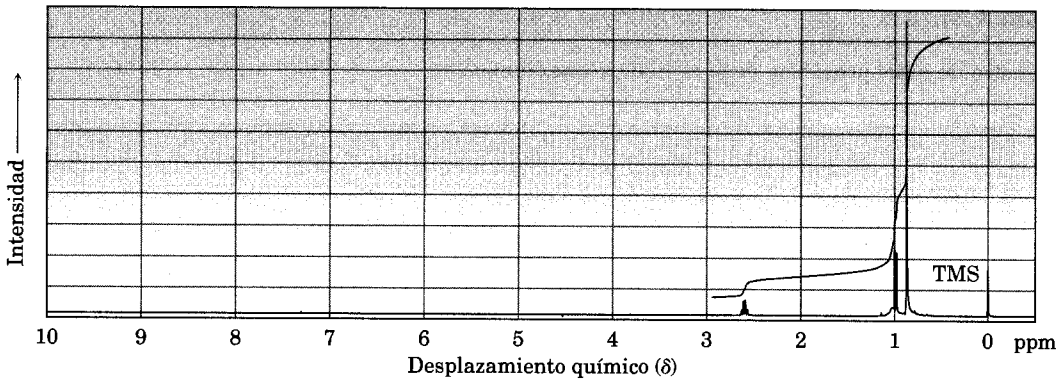


Los carbonos vecinos a los nitrógenos amino aparecen un tanto desprotegidos en el espectro ^{13}C RMN y absorben alrededor de 20 ppm debajo de donde podrían absorber en un alcano de estructura similar. En la *N*-metilciclohexilamina, por ejemplo, el carbono del anillo al cual está unido el nitrógeno absorbe en una posición de 24 ppm debajo de cualquier otro carbono de anillo.



Problema 24.19 El compuesto A, $C_6H_{12}O$, presenta una absorción al IR de 1715 cm^{-1} y da un compuesto B, $C_6H_{15}N$, cuando se trata con amoniaco y $NaBH_3CN$. Se muestran los espectros de IR y ^1H RMN de B. ¿Cuáles son las estructuras de A y B?

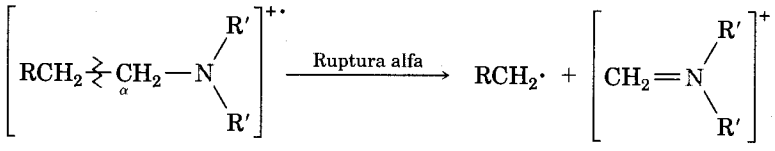




Espectrometría de masas

La **regla del nitrógeno** de la espectrometría de masas dice que un compuesto con un número impar de átomos de nitrógeno tiene un peso molecular con número impar. Así, la presencia de nitrógeno en una molécula se detecta observando su espectro de masa. Un ion molecular de número impar suele significar que el compuesto desconocido tiene uno o tres átomos de nitrógeno, y un ion molecular con número par, que tiene cero o dos átomos de nitrógeno. La lógica que sustenta esta regla deriva del hecho de que el nitrógeno es trivalente, por lo que requiere un número impar de átomos de hidrógeno en una molécula. Por ejemplo, la metilamina tiene la fórmula CH_5N y un peso molecular de 31 uma; la morfina, la fórmula $C_{17}H_{19}NO_3$ y un peso molecular de 285 uma.

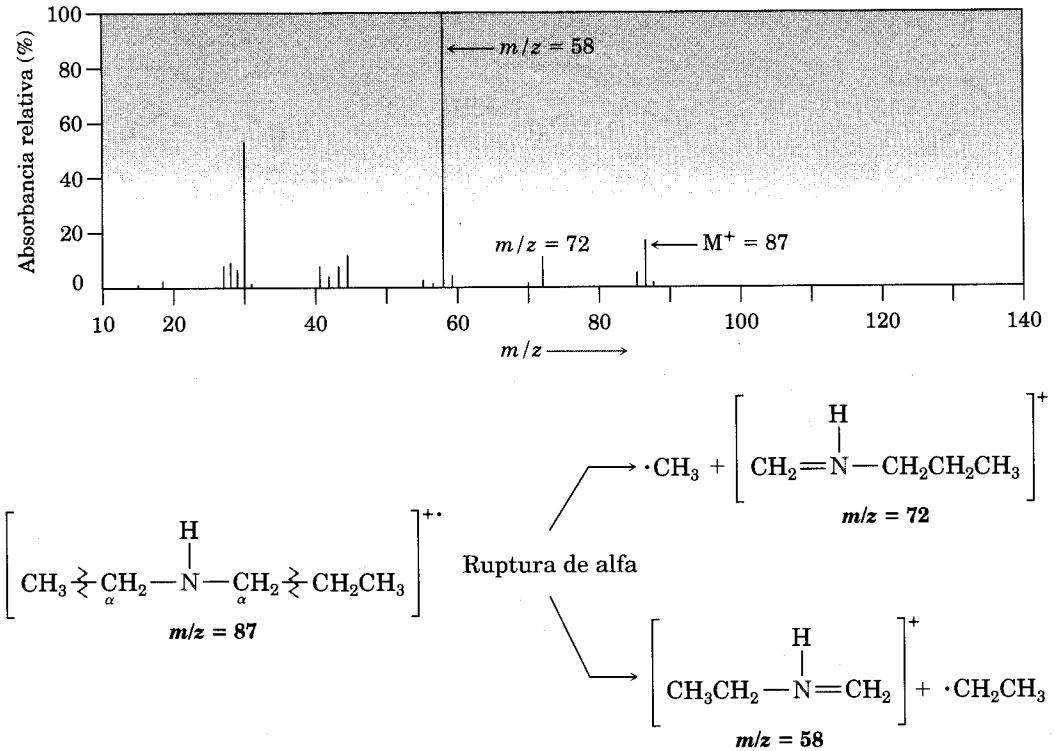
Las aminas alifáticas presentan una ruptura α en el espectrómetro de masa similar a la ruptura observada para los alcoholes alifáticos (Sec. 17.12). Un enlace C–C se rompe cerca del átomo de nitrógeno y da un radical alquilo y un catión que contiene nitrógeno.



Como un ejemplo, el espectro de masas de la *N*-etilpropilamina que se ilustra en la figura 24.11 tiene picos a $m/z = 58$ y $m/z = 72$, que corresponden a las dos posibles formas de ruptura o escisión α.

FIGURA 24.11 ▼

Espectro de masas de *N*-etilpropilamina. Los dos modos posibles de escisión o ruptura en alfa originan los iones de los fragmentos observados a $m/z = 58$ y $m/z = 72$.

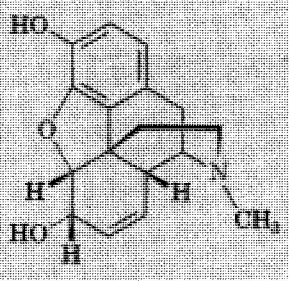


QUÍMICA EN ACCIÓN

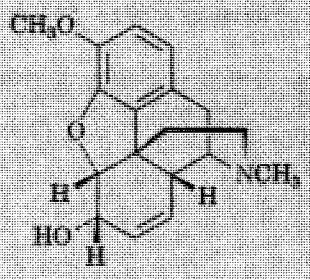
Alcaloides de morfina

Los usos médicos de los alcaloides de la morfina se conocen desde el siglo XVII, cuando se utilizaban extractos crudos de la amapola del opio, *Papaver somniferum*, para el alivio del dolor. La morfina fue el primer alcaloide puro en ser aislado de la amapola, pero la codeína, estrechamente relacionada con la morfina, también se encuentra en forma natural. El organismo convierte la codeína —éter metílico de la morfina— en morfina. Aquélla se usa en prescripciones de medicamentos contra la tos y como analgésico. La heroína —otro compuesto relacionado con la morfina— no se halla de manera natural, pero se sintetiza al diacetilar la morfina.

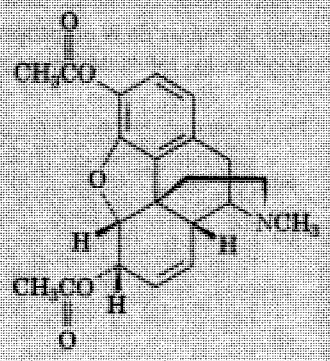
(continúa) ▶



Morfina



Codeína



Heroína

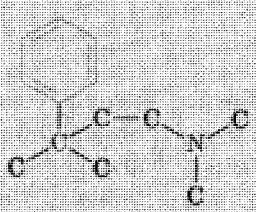
Las investigaciones químicas para averiguar la estructura de la morfina ocuparon la mente de los mejores químicos del siglo XIX y principios del XX; pero sólo hasta 1924 Robert Robinson resolvió este rompecabezas. La reacción clave para establecer la estructura fue la eliminación de Hofmann.

La morfina y los compuestos relacionados con ella son agentes farmacéuticos muy útiles, aunque provocan tremendos problemas sociales por sus propiedades adictivas. Se han hecho muchos esfuerzos por dilucidar cómo funciona la morfina y desarrollar análogos modificados que retengan su actividad analgésica sin ocasionar dependencia física. Hasta donde comprendemos ahora, la morfina se une a sitios receptores de los opiáceos en el cerebro. No interfiere con la transmisión de una señal de dolor al cerebro, sino que cambia la recepción cerebral de la misma.

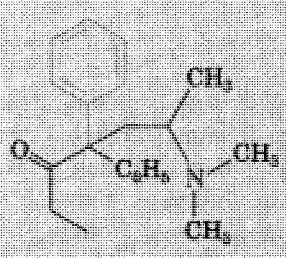
Se han sintetizado y ensayado cientos de moléculas parecidas a la morfina en busca de sus propiedades analgésicas. La investigación ha demostrado que no es necesaria toda la complejidad de la estructura original para que tenga lugar su actividad biológica. De acuerdo con la "regla de la morfina", la actividad biológica requiere (1) un anillo aromático unido a (2) un átomo de carbono cuaternario y (3) una amina terciaria situada (4) a dos átomos de carbono alejados. La meperidina (Demerol), un analgésico de uso muy difundido, y la metadona, una sustancia que se usa en el tratamiento de la adicción a la heroína, son dos compuestos que se ajustan a la regla de la morfina.



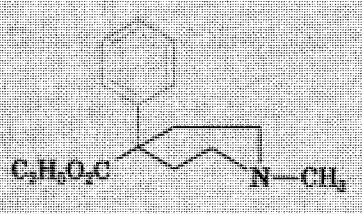
El alcaloide morfina se aísla de la amapola del opio, *Papaver somniferum*.



Regla de la morfina: un anillo aromático, unido a un carbono cuaternario, unido a dos carbonos más, unido a una amina terciaria



Metadona



Meperidina

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

amina, 976
amina heterocíclica, 979
amina primaria (RNH_2), 977
amina secundaria (R_2NH), 977
amina terciaria (R_3N), 977
aminación reductiva, 992
arilamina, 979
compuestos azo (ArN_2Ar'), 1006
eliminación de Hofmann, 999
imida (–CONHCO–), 991
reacción de Sandmeyer, 1004
rearreglo de Curtius, 996
rearreglo de Hofmann, 995
regla del nitrógeno, 1012
sal cuaternaria de amonio, 977
sal de arildiazonio ($ArN_2^+X^-$)
síntesis de azidas, 991
síntesis de Gabriel de aminas , 991
transferencia de fase, 1008

Las **aminas** son derivados orgánicos del amoniaco. Se nombran de acuerdo con el sistema de la IUPAC añadiendo el sufijo *-amina* a los nombres de los sustituyentes alquilo o considerando el grupo amino como un sustituyente en una molécula progenitora más compleja.

Los enlaces en las aminas son similares a los del amoniaco. El átomo de nitrógeno tiene hibridación sp^3, los tres sustituyentes están dirigidos hacia tres vértices de un tetraedro y el par de electrones sin compartir ocupa el cuarto vértice del tetraedro. Una característica interesante de esta estructura tetraédrica es que las aminas experimentan una inversión piramidal rápida, la cual interconvierte las imágenes especulares.

El par de electrones sin compartir en el nitrógeno domina la química de las aminas. Dicho par hace que las aminas sean básicas y nucleofílicas. La fuerza de la base de las **arilaminas** suele ser menor que la de las aminas alifáticas, ya que el par de electrones sin compartir del nitrógeno está deslocalizado debido a la interacción con el sistema aromático π. Los sustituyentes que atraen electrones en el anillo aromático debilitan la basicidad de una anilina sustituida, mientras que los sustituyentes donadores de electrones incrementan la basicidad.

Las arilaminas se preparan mediante la nitración de un anillo aromático, seguida por una reducción. Las alquilaminas se preparan a partir de una reacción S_N2 del amoniaco o de una amina con un halogenuro de alquilo. Es frecuente que los resultados de este método sean pobres; sin embargo, hay una alternativa preferible: la **síntesis de Gabriel de aminas**. Las aminas también se pueden preparar siguiendo varios métodos reductores, entre ellos la reducción de amidas, nitrilos, y azidas con $LiAlH_4$. Aún más importante es la reacción de **aminación reductiva** en la cual una cetona o un aldehído se trata con una amina en presencia de un agente reductor —por ejemplo, $NaBH_3CN$—. Además , las aminas resultan de los **rearreglos** de **Hofmann** y **Curtius** de los derivados del ácido carboxílico. Ambos métodos aprovechan la migración del grupo –R enlazado al carbono carbonílico y dan un producto que tiene un carbono de menos que el material de partida.

Muchas de las reacciones de las aminas son conocidas de capítulos pasados. Así, las aminas reaccionan con halogenuros de alquilo en reacciones S_N2 y con los cloruros de ácido en reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo. Las aminas sufren también eliminación E2 para producir alquenos si ellas primero son transformadas en sus sales de amonio caternario por tratamiento con yodometano y luego calentadas con óxido de plata (la **eliminación de Hofmann**).

La reacción más útil de las arilaminas es la conversión por diazotación con ácido nitroso en **sales de arildiazonio, $ArN_2^+X^-$.** El grupo diazonio se puede reemplazar con muchos otros sustituyentes en la **reacción de Sandmeyer** para dar una amplia variedad de compuestos aromáticos sustituidos. Los cloruros, bromuros, yoduros de arilo y nitrilos se pueden preparar a partir de las sales de arildiazonio, así como los arenos y los fenoles. Además de su reactividad hacia las reacciones de sustitución, las sales de diazonio presentan acoplamiento con fenoles y arilaminas para dar colorantes azo de colores brillantes.

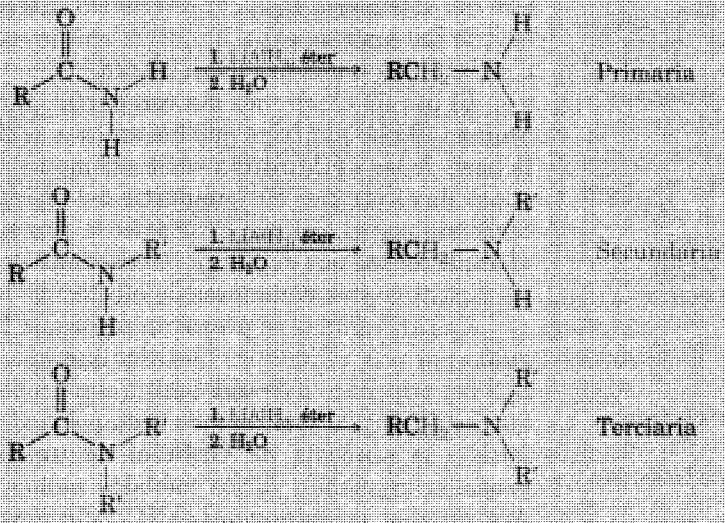
Resumen de reacciones

1. Preparación de aminas (Sec. 24.6)

(a) Reducción de nitrilos

$$RCH_2X + Na^+ {}^-CN \xrightarrow[\text{Disolvente}]{DMF} RCH_2C{\equiv}N \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ éter} RCH_2CH_2NH_2$$

(b) Reducción de amidas



(c) Reducción de nitrobencenos

$$ArNO_2 + H_2 \xrightarrow[\text{Etanol}]{Pt} ArNH_2$$

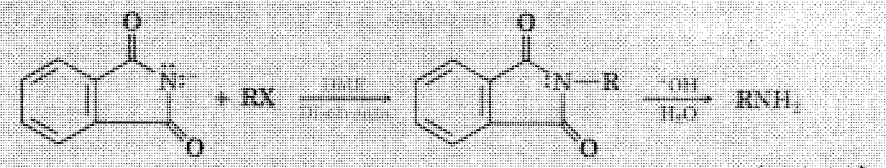
$$ArNO_2 + Fe \xrightarrow[2.\ HO^-]{1.\ H_3O^+} ArNH_2$$

$$ArNO_2 + SnCl_2 \xrightarrow[2.\ HO^-]{1.\ H_3O^+} ArNH_2$$

(d) Alquilación S_N2 con halogenuros de alquilo

Amoniaco	$:NH_3 + RX$	$\longrightarrow$	$RNH_3^+\ X^-$	$\xrightarrow{NaOH}$ RNH_2	Primaria
Primaria	$:NH_2R + RX$	$\longrightarrow$	$R_2NH_2^+\ X^-$	$\xrightarrow{NaOH}$ R_2NH	Secundaria
Secundaria	$:NHR_2 + RX$	$\longrightarrow$	$R_3NH^+\ X^-$	$\xrightarrow{NaOH}$ R_3N	Terciaria
Terciaria	$:NR_3 + RX$	$\longrightarrow$	$R_4N^+\ X^-$		Sal cuaternaria de amonio

(e) Síntesis de Gabriel de aminas

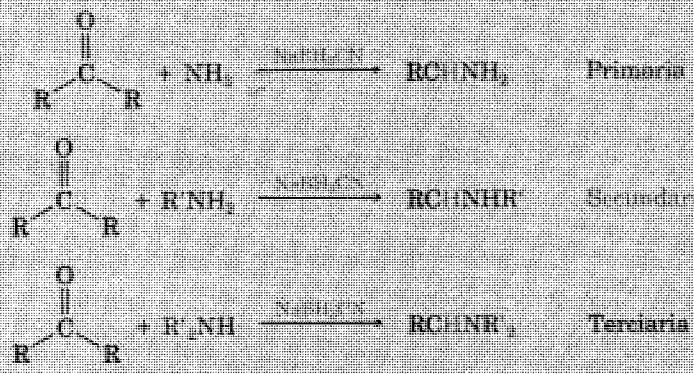


(continúa) ▶

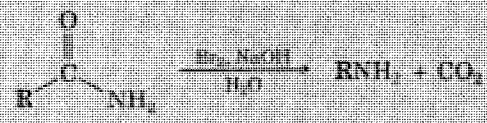
(f) Reducción de azidas



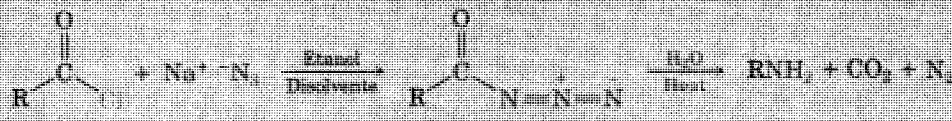
(g) Aminación reductiva de cetonas/aldehídos



(h) Rearreglo de Hofmann de las amidas



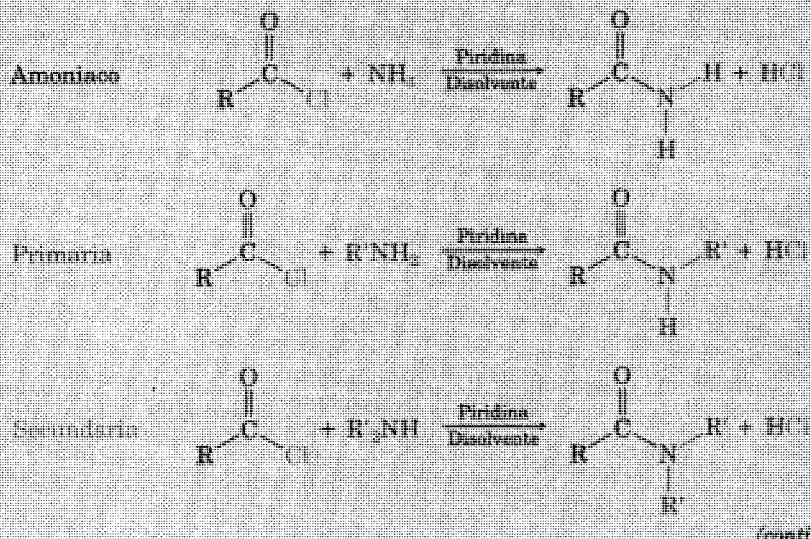
(i) Rearreglo de Curtius de azidas de acilo



2. Reacciones de las aminas

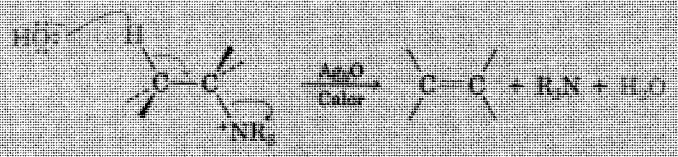
(a) Alquilación con halogenuros de alquilo; vea la reacción 1d) (Sec. 24.7)

(b) Sustitución nucleofílica del acilo (Secs. 21.4 y 24.7)



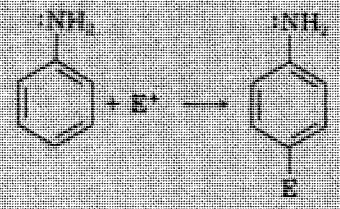
(continúa) ▶

(c) Eliminación de Hofmann (Sec. 24.7)



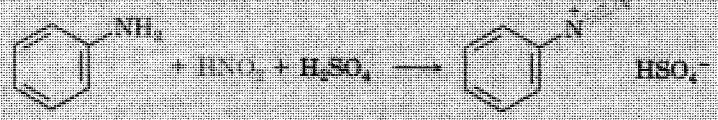
El alqueno menos sustituido es el producto favorecido.

(d) Sustitución electrofílica aromática (Secs. 16.5 y 24.8)

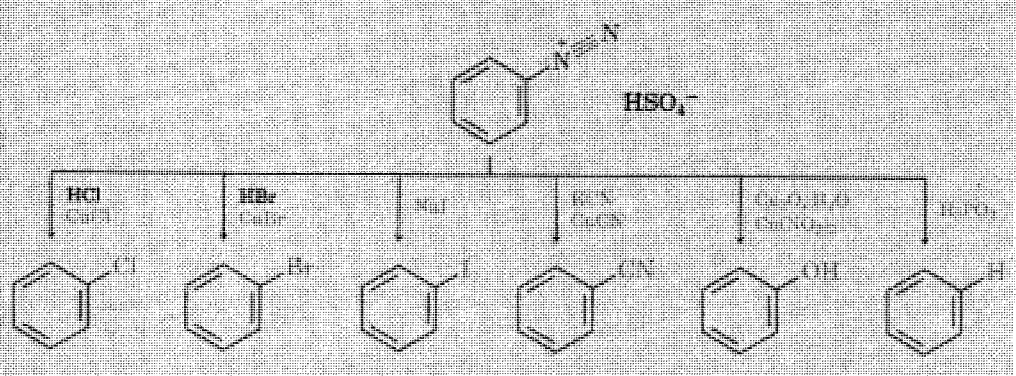


Directores orto y para

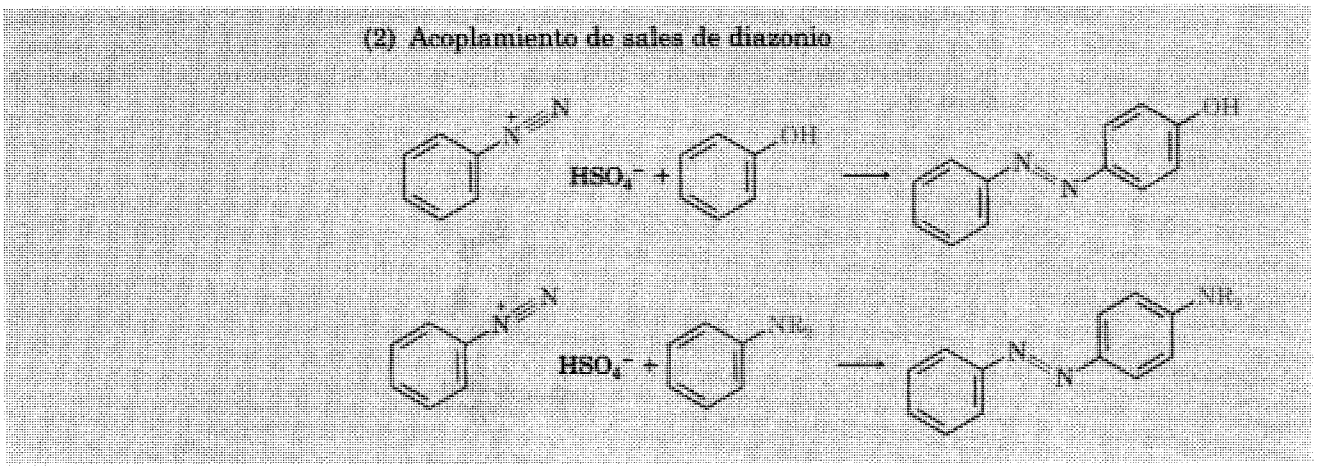
(e) Formación de sales de arildiazonio (Sec. 24.8)



(f) Reacciones de las sales de arildiazonio (Sec. 24.8)
(1) Reacciones del tipo de Sandmeyer



(continúa) ▶

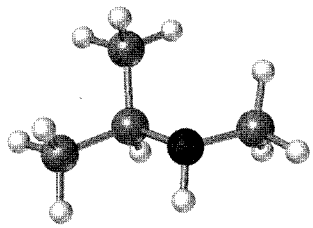


Visualización de la química

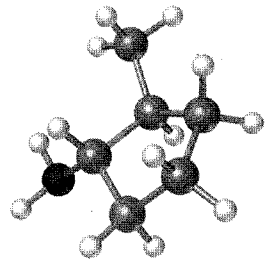
(Los problemas 24.1 al 24.19 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

24.20 Dé el nombre de las aminas siguientes e identifíquelas como primarias, secundarias o terciarias:

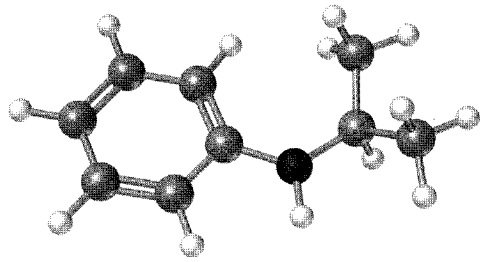
(a)



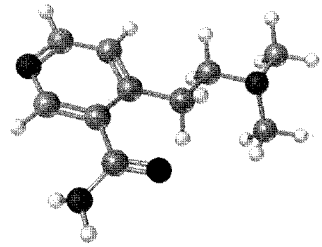
(b)



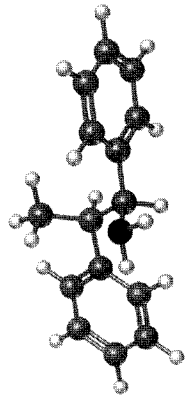
(c)



24.21 El compuesto siguiente contiene tres átomos de nitrógeno. Ordénelos de menor a mayor basicidad.

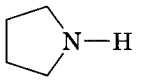


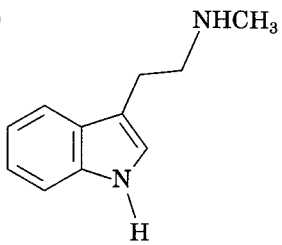
24.22 Dé el nombre de la amina siguiente, incluyendo la estereoquímica *R,S*, y dibuje el producto de la reacción con demasiado yodometano, seguido por calentamiento con Ag_2O (eliminación de Hofmann). ¿La estereoquímica del alqueno que se produce es *Z* o *E*? Explique la respuesta.

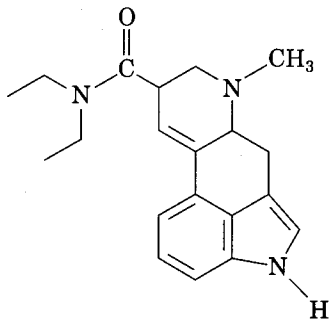


Problemas adicionales

24.23 Ordene cada uno de los átomos de nitrógeno de las sustancias siguientes como primarios, secundarios o terciarios

(a) 

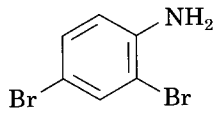
(b) 

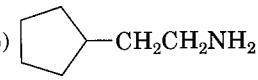
(c) 

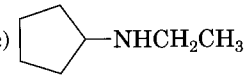
Ácido lisérgico dietilamida

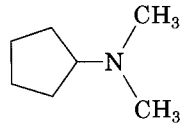
24.24 Dibuje las estructuras qué corresponden a los nombres IUPAC siguientes:
(a) *N,N*-Dimetilanilina
(b) (Ciclohexilmetil)amina
(c) *N*-Metilciclohexilamina
(d) (2-metilciclohexil)Amina
(e) Ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)propanoico
(f) *N*-Isopropil-*N*-metilciclohexilamina

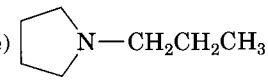
24.25 Dé el nombre de los compuestos siguientes:

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) $H_2NCH_2CH_2CH_2CN$

24.26 Proponga estructuras para las sustancias que se ajustan a estas descripciones:
(a) Sal de amonio cuaternaria, quiral
(b) Amina heterocíclica de cinco miembros
(c) Amina secundaria, $C_6H_{11}N$

24.27 Dé las estructuras de los productos orgánicos más importantes que esperaría de la reacción de *m*-toluidina (*m*-metilanilina) con los reactivos siguientes:
(a) Br_2 (un equivalente) (b) CH_3I (en exceso) (c) $CH_3Cl + AlCl_3$
(d) CH_3COCl en piridina (e) El producto de (d), después HSO_3Cl

24.28 Muestre los productos de la reacción de p-bromoanilina con los reactivos siguientes:
(a) Exceso de CH_3I (b) HCl (c) HNO_2, H_2SO_4
(d) CH_3COCl (e) CH_3MgBr (f) CH_3CH_2Cl, $AlCl_3$
(g) El producto de (c) con CuCl (h) El producto de (d) con CH_3CH_2Cl, $AlCl_3$

24.29 ¿Cómo prepararía las sustancias siguientes a partir de 1-butanol?
(a) Butilamina (b) Dibutilamina (c) Propilamina
(d) Pentilamina (e) *N,N*-Dimetilbutilamina (f) Propeno

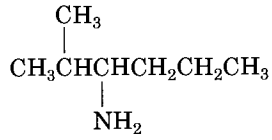
24.30 ¿Cómo elaboraría las sustancias siguientes a partir de ácido pentanoico?
(a) Pentanamida (b) Butilamina (c) Pentilamina
(d) Ácido 2-bromopropanoico (e) Hexanonitrilo (f) Hexilamina

24.31 ¿Cómo puede preparar anilina a partir de estos materiales de partida?
(a) Benceno (b) Benzamida (c) Tolueno

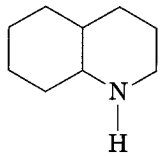
24.32 ¿Cómo convertiría la anilina en cada uno de los productos de la lista del problema 24.31?

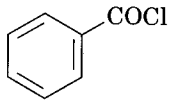
24.33 ¿Cómo puede preparar pentilamina a partir de estos materiales iniciales?
(a) Pentanamida (b) Pentanonitrilo (c) 1-buteno
(d) Hexanamida (e) 1-butanol (f) 5-deceno
(g) Ácido pentanoico

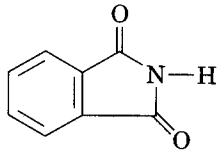
24.34 ¿Cuáles son los productos principales que espera de la eliminación de Hofmann de las aminas siguientes?
(a) *N*-metilciclopentilamina
(b) *N*-fenil-*N*-(1-metil)pentilamina

(c) 

24.35 Prediga el (los) producto(s) de las reacciones siguientes. Si se forma más de un producto, diga cuál es el más importante.

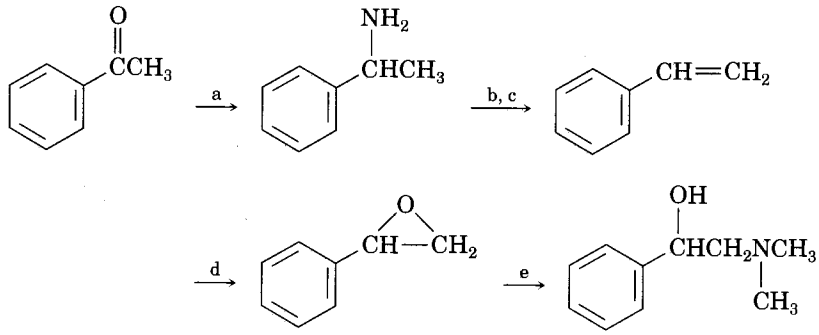
(a)  $\xrightarrow{CH_3I\ (exceso)}$ **A?** $\xrightarrow{Ag_2O,\ H_2O}$ **B?** $\xrightarrow{Calor}$ **C?**

(b)  $\xrightarrow{NaN_3}$ **A?** $\xrightarrow{Calor}$ **B?** $\xrightarrow{H_2O}$ **C?**

(c)  $\xrightarrow{KOH}$ **A?** $\xrightarrow{C_6H_5CH_2Br}$ **B?** $\xrightarrow[H_2O]{KOH}$ **C?**

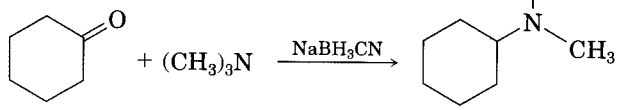
(d) $BrCH_2CH_2CH_2CH_2Br$ + 1 equiv CH_3NH_2 $\xrightarrow[H_2O]{NaOH}$ **?**

24.36 Ponga los reactivos faltantes a-e en el esquema:

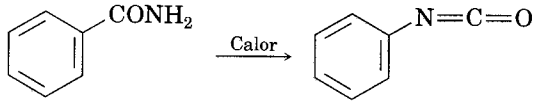


24.37 Las síntesis que siguen están incorrectas. ¿Cuál es el error en cada una?

(a) $CH_3CH_2CONH_2 \xrightarrow{Br_2,\ NaOH,\ H_2O} CH_3CH_2CH_2NH_2$

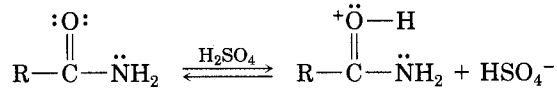
(b) 

(c) $(CH_3)_3C{-}Br + NH_3 \longrightarrow (CH_3)_3C{-}NH_2$

(d) 

(e) $CH_3CH_2CH_2CHCH_3$ (NH_2) $\xrightarrow[2.\ Ag_2O\ \ 3.\ Calor]{1.\ CH_3I\ (exceso)} CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$

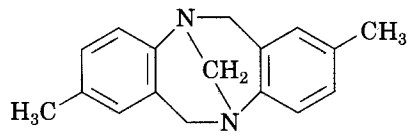
24.38 La protonación de una amida se efectúa en el oxígeno, más que en el nitrógeno. Sugiera una razón para este comportamiento tomando en cuenta la resonancia.



24.39 ¿Cómo puede explicar que la difenilamina no se disuelve en HCl acuoso diluido y parece que no es básica?

24.40 Explique por qué la *p*-nitroanilina (pK_a = 1.0) es menos básica que la *m*-nitroanilina (pK_a = 2.5) un factor de 30. Dibuje las estructuras en resonancia para fundamentar su argumento. (Los valores de pK_a se refieren a los iones amonio correspondientes.)

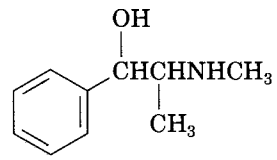
24.41 Es imposible que la mayor parte de las aminas trisustituidas quirales se resuelva en sus enantiómeros debido a que la inversión del nitrógeno piramidal se efectúa con suma rapidez; pero la sustancia conocida como *base de Tröger* es una excepción. Elabore un modelo molecular de dicha base y explique por que se puede resolver en sus enantiómeros.



Base de Tröger

24.42 Muestre el mecanismo de la aminación reductora de la ciclohexanona y dimetilamina con $NaBH_3CN$.

24.43 ¿Cómo se puede usar la aminación reductiva para sintetizar la efedrina (o adrenalina), un aminoalcohol muy utilizado en el tratamiento del asma bronquial?

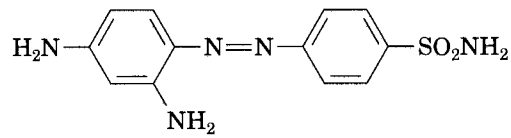


Efedrina

24.44 Un problema de la aminación reductiva como método para la síntesis de aminas es que a veces se obtienen subproductos. Por ejemplo, la aminación reductiva del benzaldehído con metilamina lleva a una mezcla de *N*-metilbencilamina y *N*-metildibencilamina. ¿Cómo supone que se forma el subproducto: una amina terciaria? Proponga un mecanismo.

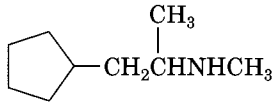
24.45 Proponga una ruta para la síntesis de 1-bromo-2,4-dimetilbenceno a partir de benceno.

24.46 El prontosil es un colorante azoico antibacteriano que alguna vez se utilizó para el tratamiento de las infecciones del conducto urinario. ¿Cómo lo prepararía a partir de benceno?



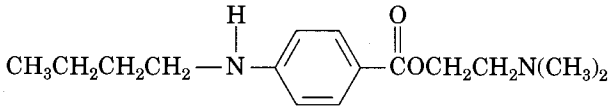
Prontosil

24.47 La ciclopentamina es un estimulante del sistema nervioso central semejante a la anfetamina. Proponga una síntesis de ciclopentamina a partir de sustancias de cinco carbonos o menos.



Ciclopentamina

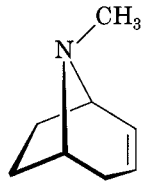
24.48 La tetracaína es una sustancia usada medicinalmente como un anestésico espinal en punciones lumbares.



Tetracaína

(a) ¿Cómo podría prepararla a partir del derivado de anilina correspondiente, $ArNH_2$?
(b) ¿Cómo la elaboraría a partir de ácido *p*-nitrobenzoico?
(c) ¿Cómo la prepararía a partir de benceno?

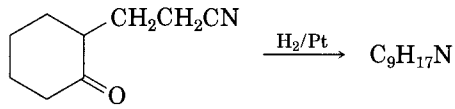
24.49 La atropina, $C_{17}H_{23}NO_3$ es un alcaloide venenoso aislado de las hojas y las raíces de *Atropa belladonna*, la mortal sombra de la noche. En dosis bajas actúa como relajante muscular; 0.5 ng (nanogramo, 10^{-9} g) es suficiente para causar dilatación de la pupila. Por hidrólisis básica, la atropina produce ácido trópico, $C_6H_5CH(CH_2OH)COOH$, y tropina, $C_8H_{15}NO$. La tropina es un alcohol ópticamente inactivo que por deshidratación con H_2SO_4 produce tropideno. Proponga una estructura para la atropina.



Tropideno

24.50 El tropideno (problema 24.49) se puede convertir en tropilideno (1,3,5-cicloheptatrieno) siguiendo una serie de pasos. ¿Cómo puede llevar a cabo esta conversión?

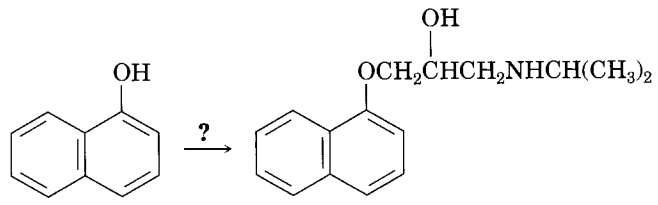
24.51 Proponga una estructura para el producto con fórmula $C_9H_{17}N$ que resulta cuando el 2-(2-cianoetil)ciclohexanona se reduce catalíticamente.



24.52 La coniína, $C_8H_{17}N$, es el principio tóxico de la poción de cicuta que dieron de beber a Sócrates. Cuando se somete a la eliminación de Hofmann, la coniína produce 5-(*N,N*-dimetilamino)-1-octeno. Si la coniína es una amina secundaria, ¿cuál es su estructura?

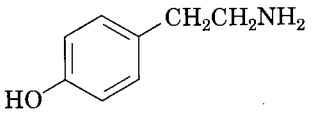
24.53 ¿Cómo puede sintetizar la coniína (problema 24.52) a partir de acrilonitrilo ($H_2C{=}CHCN$) y 3-oxohexanoato de etilo ($CH_3CH_2CH_2COCH_2Et$)? (*Sugerencia:* vea el problema 24.51.)

24.54 ¿Cómo sintetizaría el estimulante cardiaco propranolol partiendo de 1-hidroxinaftaleno y algún otro reactivo que sea necesario?



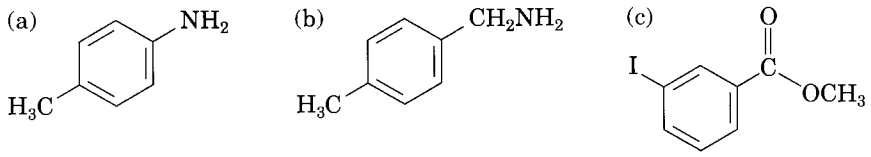
1-Hidroxinaftaleno **Propranolol**

24.55 La tiramina es un alcaloide que se encuentra, entre otras fuentes, en el muérdago y en el queso. ¿Cómo la puede sintetizar a partir de benceno, por un lado, y de tolueno por otro?

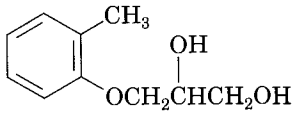


Tiramina

24.56 ¿Cómo puede preparar los compuestos siguientes a partir de tolueno? En algunos casos se necesita una reacción de sustitución de diazonio.



24.57 La mefenesina es un fármaco que se utiliza como relajante muscular y como sedante. Proponga una síntesis de mefenesina a partir de benceno y algún otro reactivo necesario.

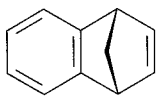


Mefenesina

24.58 La reacción del ácido antranílico (ácido *o*-aminobenzoico) con HNO_2 y H_2SO_4 produce una sal de diazonio que se puede tratar con una base para dar un carboxilato neutro de diazonio.

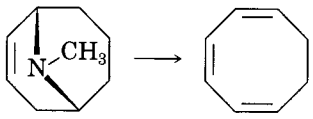
(a) ¿Cuál es la estructura del carboxilato neutro de diazonio?

(b) Al calentar el carboxilato de diazonio se forma CO_2, N_2 y un producto intermedio que reacciona con el 1,3-ciclopentadieno para formar el producto siguiente:



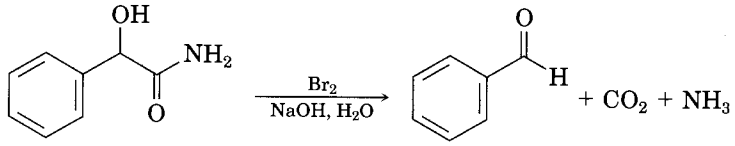
¿Cuál es la estructura del producto intermedio y que clase de reacción se efectuó al reaccionar con el ciclopentadieno?

24.59 El ciclooctatetraeno se sintetizó por primera vez en 1911 siguiendo una ruta que comprendía la transformación siguiente:

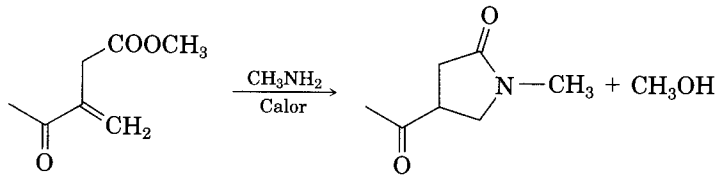


¿Cómo podría utilizar la eliminación de Hofmann para llevar a cabo esta reacción? ¿Cómo finalizaría la síntesis para convertir el ciclooctatrieno en ciclooctatetraeno?

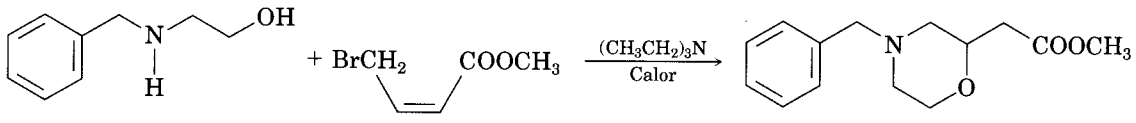
24.60 Cuando una α-hidroxiamida se trata con Br_2 en NaOH acuoso en las condiciones de la reacción de eliminación de Hofmann, pierde CO_2 y se forma un aldehído de cadena más corta. Proponga un mecanismo.



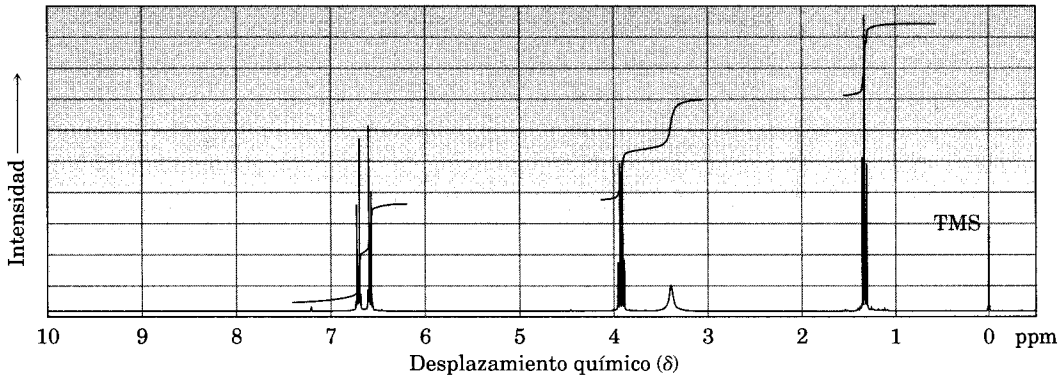
24.61 Proponga un mecanismo para la reacción siguiente:



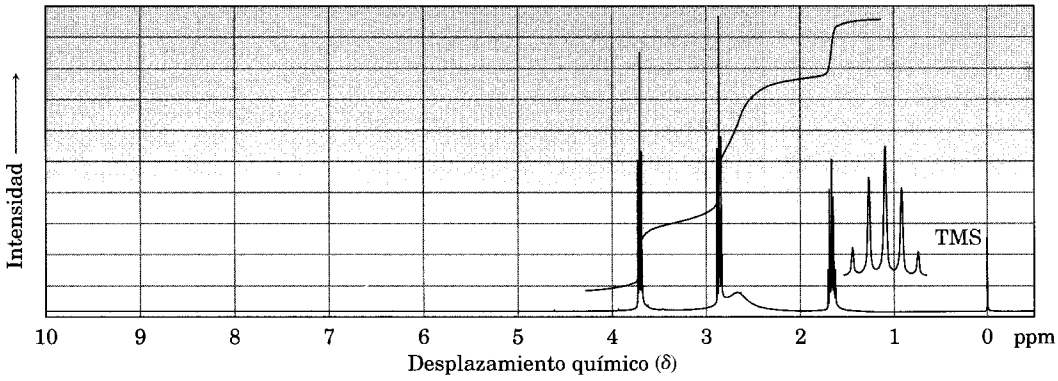
24.62 Proponga un mecanismo para la reacción siguiente:



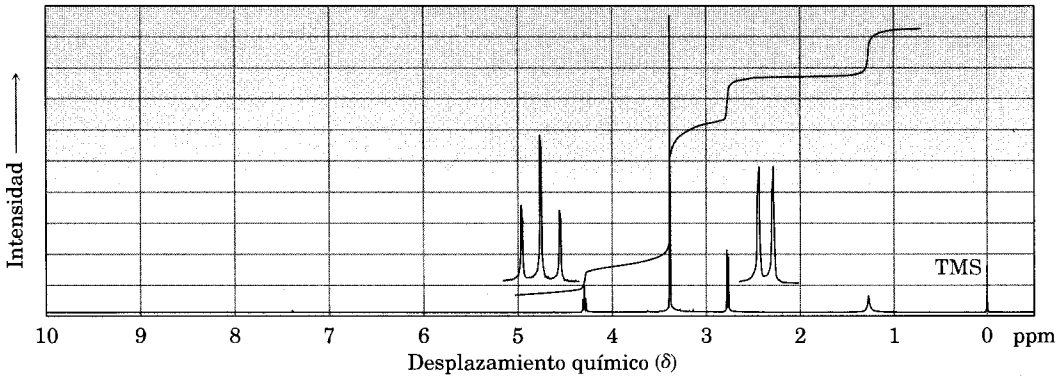
24.63 La fenacetina, una sustancia que se usaba como un medicamento de venta libre contra el dolor de cabeza, tiene la fórmula $C_{10}H_{13}NO_2$. La fenacetina es neutra y no se disuelve en ácidos ni en bases. Cuando se calienta con NaOH acuoso, produce una amina, $C_8H_{11}NO$, cuyo espectro de ^1H RMN se muestra. Cuando se trata con HI, la amina se rompe en un aminofenol, C_6H_7NO. ¿Cuál es la estructura de la fenacetina y cuáles son las estructuras de la amina y del aminofenol?



24.64 Proponga estructuras para las aminas que presentan los espectros siguientes de ^1H RMN:
(a) C_3H_9NO

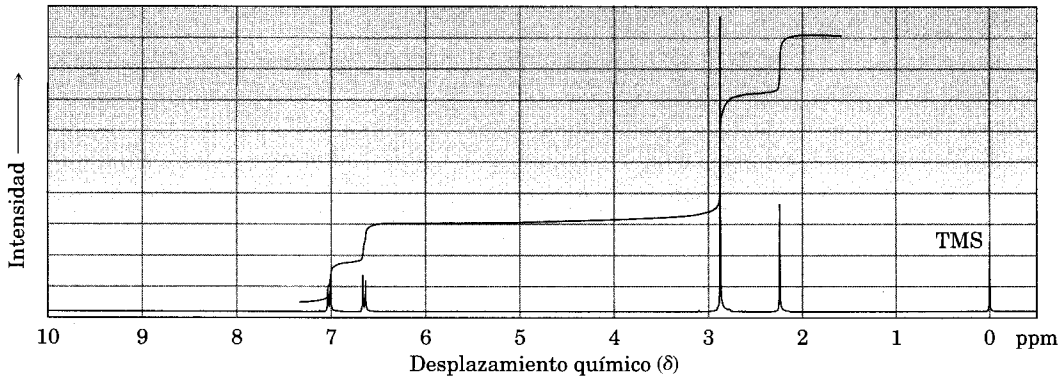


(b) $C_4H_{11}NO_2$

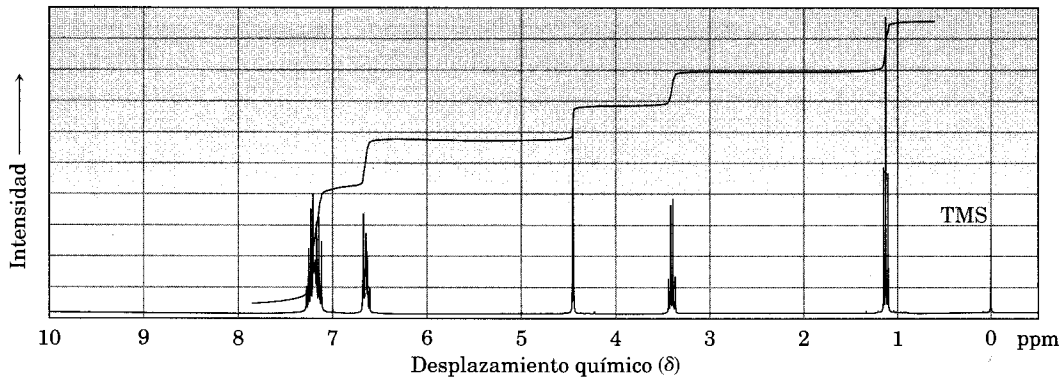


24.65 Proponga estructuras para los compuestos que muestran los espectros siguientes de ^1H RMN.

(a) $C_9H_{13}N$

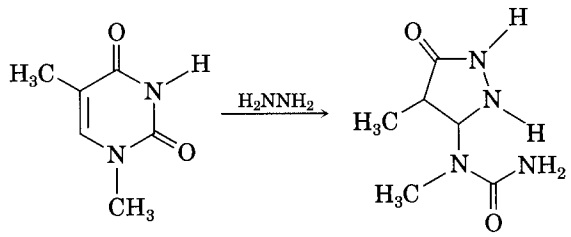


(b) $C_{15}H_{17}N$

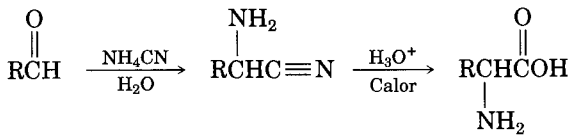


Perspectiva

24.66 Una de las reacciones que se emplean para determinar la secuencia de nucleótidos en una cadena de DNA es la reacción con hidrazina. Proponga un mecanismo para la reacción siguiente. (Vea la sección 28.15.)

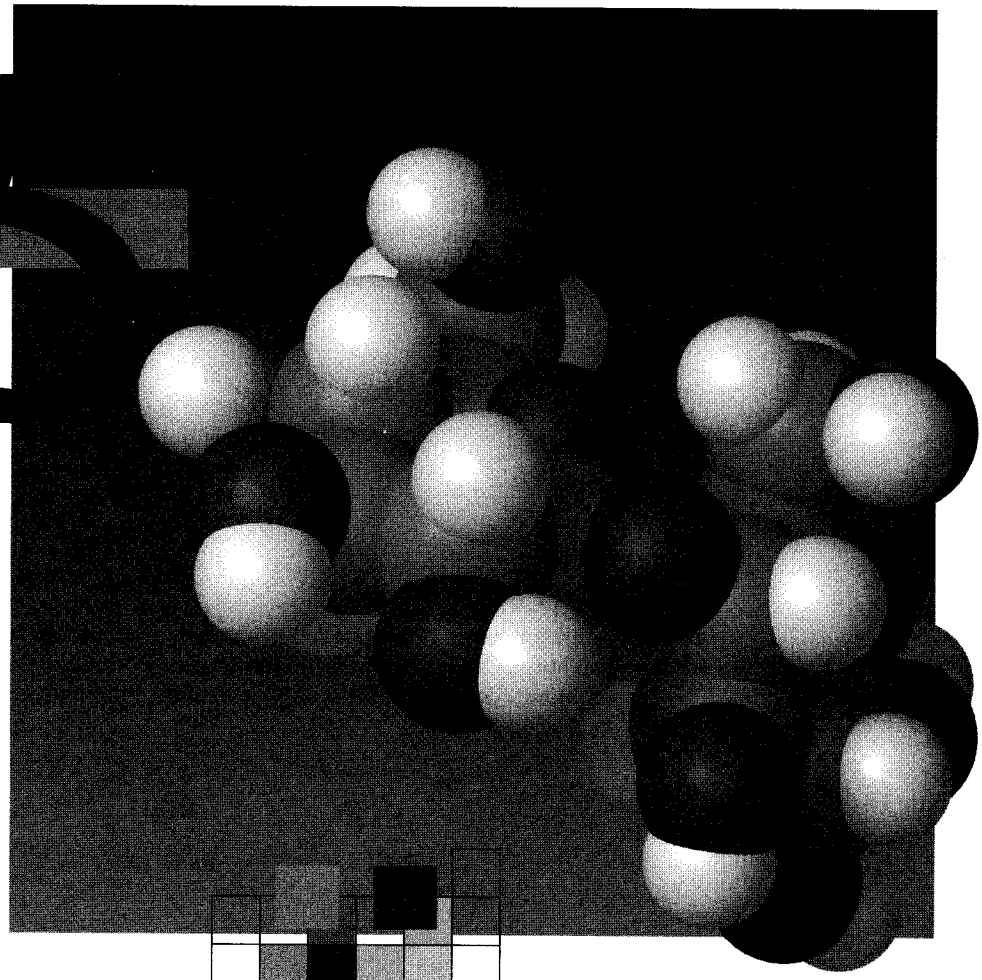


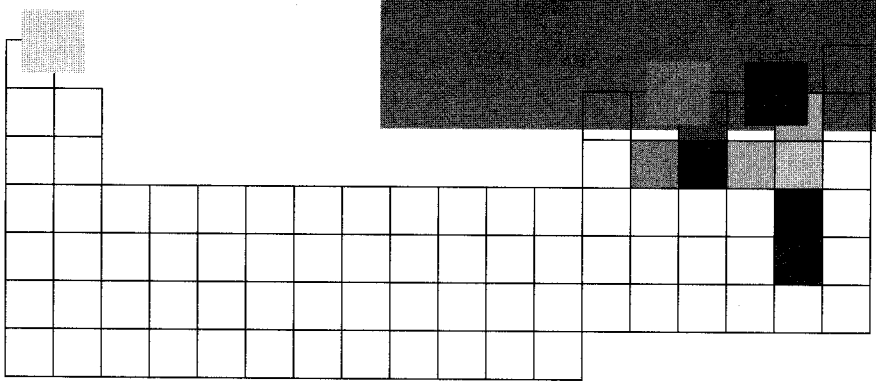
24.67 Los α-aminoácidos se pueden preparar por medio de la *síntesis de Strecker*, un proceso en dos etapas en que un aldehído se trata con cianuro de amonio, seguido por hidrólisis del aminonitrilo intermedio con ácido acuoso. Proponga un mecanismo para la reacción. (Vea la sección 26.3.)



Un α-aminoácido

25



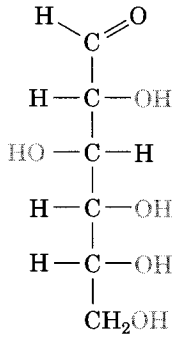


Biomoléculas: carbohidratos

Los carbohidratos se encuentran en todos los organismos vivos. El azúcar y el almidón de los alimentos, la celulosa de la madera, el papel y el algodón, son carbohidratos casi puros. Los carbohidratos modificados forman parte del recubrimiento que rodea las células vivas, otros son parte de los ácidos nucleicos que llevan la información genética y otros se utilizan como medicamentos.

La palabra *carbohidratos* deriva históricamente de que la glucosa, el primer carbohidrato sencillo que se obtuvo puro, tiene la fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$ y en un principio se creyó que era un "hidrato de carbono, $C_6(H_2O)_6$".

Este punto de vista se abandonó muy pronto, pero el nombre persistió. Ahora, el término **carbohidrato** se usa para referirse a una clase amplia de aldehídos y cetonas polihidroxiladas que comúnmente llamamos *azúcares*.



Glucosa (llamada también dextrosa), un pentahidroxihexanal

Las plantas verdes sintetizan los carbohidratos durante la fotosíntesis, un proceso muy complicado en el cual la luz solar proporciona la energía para convertir el dióxido de carbono y el agua en glucosa más oxígeno. Luego, muchas moléculas de glucosa se enlazan químicamente en la planta para almacenarse como celulosa o almidón. Se ha estimado que más del 50% de peso seco de la biomasa de la Tierra —todas las plantas y los animales— consiste en polímeros de glucosa. El consumo y metabolismo de carbohidratos proporciona la mayor fuente de energía que necesitan los organismos. Así, los carbohidratos actúan como los intermediarios químicos mediante los cuales la energía del sol se almacena y se usa para sostener la vida.

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O \xrightarrow{\text{Luz solar}} 6\,O_2 + \underbrace{C_6H_{12}O_6}_{\text{Glucosa}} \longrightarrow \text{Celulosa, almidón}$$

Puesto que el hombre y la mayor parte de los mamíferos carecen de las enzimas necesarias para la digestión de la celulosa, necesitan almidón como fuente de carbohidratos en su dieta. Sin embargo, los animales que comen pasto como las vacas, en su primer estómago tienen microorganismos capaces de digerir la celulosa. De esta forma, la energía almacenada en la celulosa forma parte de la cadena biológica de alimentos cuando estos rumiantes comen pasto y la utilizan en su alimentación.

25.1 Clasificación de los carbohidratos

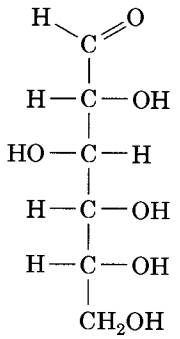
Los carbohidratos se clasifican por lo general en dos grupos: *simples* y *complejos*. Los **azúcares simples,** o **monosacáridos**, son carbohidratos como la glucosa y la fructosa que no se pueden convertir por hidrólisis en azúcares más pequeños. Los **carbohidratos complejos** están formados por dos o más azúcares simples enlazados. La sacarosa (azúcar de mesa), por ejemplo, es un **disacárido** formado por una glucosa enlazada con una fructosa. De manera similar, la celulosa es un **polisacárido** estructurado con varios millares de unidades de glucosa enla-

zadas. La hidrólisis de un polisacárido lo rompe en sus monosacáridos constituyentes.

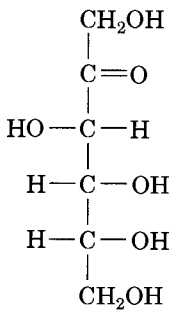
$$\text{1 Sacarosa} \xrightarrow{H_3O^+} \text{1 Glucosa + 1 Fructosa}$$

$$\text{Celulosa} \xrightarrow{H_3O^+} \sim\text{3000 Glucosa}$$

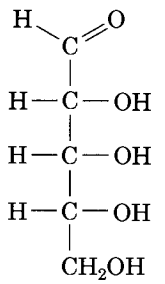
Los monosacáridos se clasifican después en **aldosas** o **cetosas**. El sufijo *-osa* designa un carbohidrato; los prefijos *aldo-* y *ceto-* identifican la naturaleza del grupo carbonilo. El número de átomos de carbono en el monosacárido se indica utilizando *tri-*, *tetr-*, *pent-*, *hex-*, etc., en el nombre. Por ejemplo, la glucosa es una *aldohexosa* (un azúcar aldehídico de seis carbonos); la fructosa, una *cetohexosa* (un azúcar cetónico de seis carbonos), y la ribosa, una *aldopentosa* (un azúcar aldehídico de cinco carbonos). La mayor parte de los azúcares que se encuentra comúnmente son aldopentosas o aldohexosas.



Glucosa
(una aldohexosa)



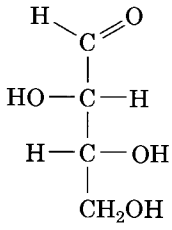
Fructosa
(una cetohexosa)



Ribosa
(una aldopentosa)

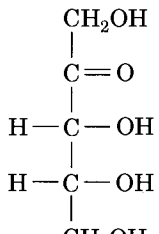
Problema 25.1 Clasifique cada uno de los monosacáridos siguientes:

(a)



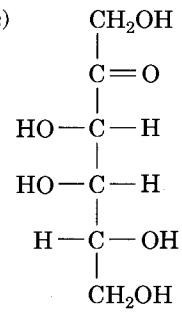
Treosa

(b)



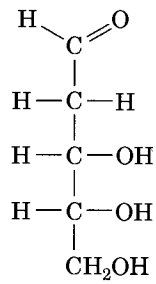
Ribulosa

(c)



Tagatosa

(d)



2-Deoxirribosa

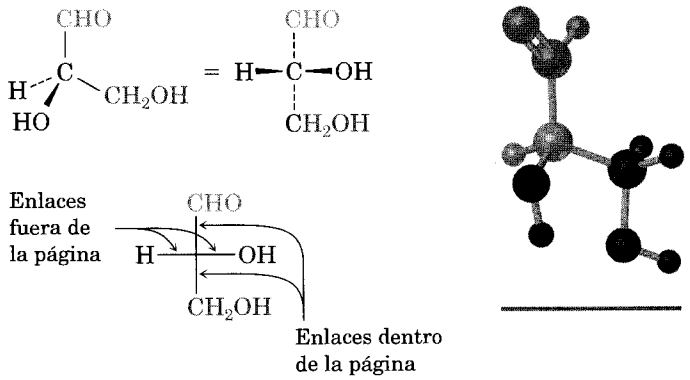
25.2 Configuraciones de los monosacáridos: proyecciones de Fischer

Debido a que todos los carbohidratos tienen átomos de carbono quirales, desde tiempo atrás se reconoció que es necesario un método estándar de representación para describir la estereoquímica de los carbohidratos. El método más difundido emplea las proyecciones de Fischer para describir los centros de quiralidad sobre una página plana.

A partir de la sección 9.13, recuerde que un átomo de carbono tetraédrico se representa en una proyección de Fischer con dos líneas cruzadas. Las líneas horizontales representan los enlaces que salen de la página, y las líneas verticales, los enlaces que están dentro de la misma. Por convención, el carbono carbonílico se coloca en o cerca de la parte superior en las proyecciones de Fischer. Así, el (*R*)-gliceraldehído, el monosacárido más sencillo, se dibuja como se muestra en la figura 25.1.

FIGURA 25.1

Proyección de Fischer del (*R*)-gliceraldehído.



Proyección de Fischer del (*R*)-gliceraldehído

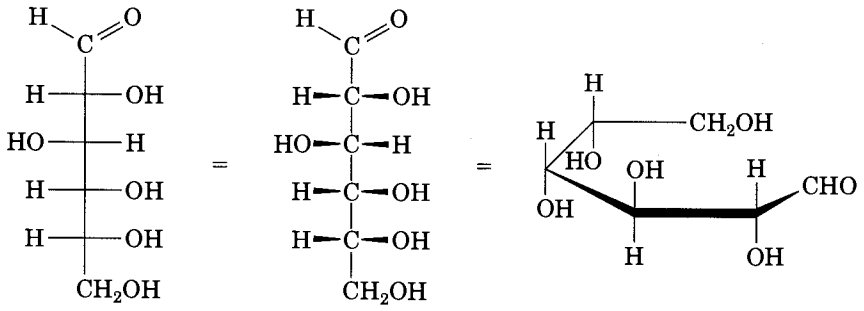
Recuerde que las proyecciones de Fischer se pueden hacer rotar sobre la página 180° sin cambiar su significado, pero no 90° o 270°.



(*R*)-Gliceraldehído

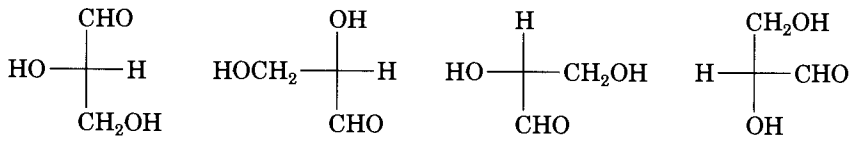
Los carbohidratos con más de un centro de quiralidad se representan poniendo los centros arriba uno de otro, con el carbono carbonílico en la parte superior. Por ejemplo, la glucosa tiene cuatro centros de quiralidad puestos arriba uno

de otro en una proyección de Fischer. Estas representaciones no dan un cuadro exacto de la verdadera conformación de una molécula, la cual está enrollada alrededor de ella misma como un brazalete.



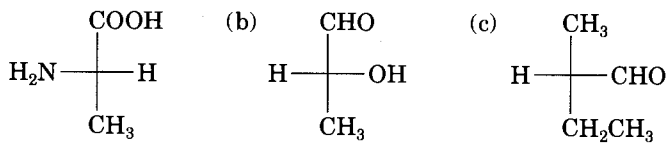
Glucosa
(el grupo carbonilo arriba)

Problema 25.2 ¿Cuál de estas proyecciones de Fischer del gliceraldehído representa el mismo enantiómero?



A **B** **C** **D**

Problem 25.3 Convierta las proyecciones de Fischer siguientes en representaciones tetraédricas y asigne la estereoquímica *R* o *S* a cada una:



25.3 Azúcares D,L

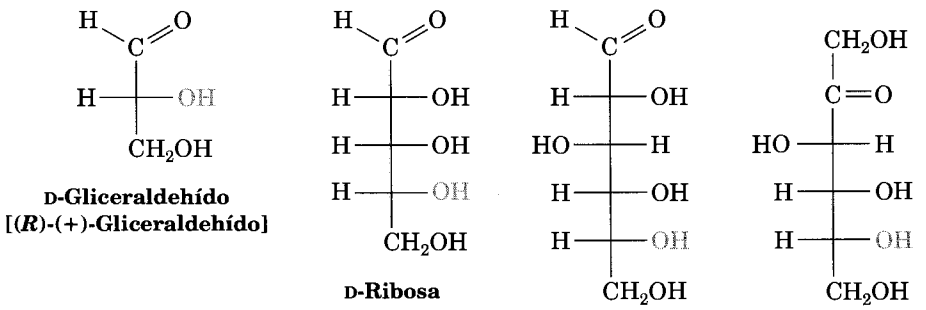
El gliceraldehído, la aldosa más sencilla, sólo tiene un centro de quiralidad, de suerte que posee dos formas enantiómeras (imágenes especulares), Sin embargo, sólo el enantiómero dextrorrotatorio se encuentra en forma natural; esto es, una muestra del gliceraldehído que se encuentra en la naturaleza en un polarímetro hace girar la luz polarizada en un plano en la dirección de las manecillas del reloj (+).

Dado que se ha demostrado que el (+)-gliceraldehído tiene una configuración *R* en C2, en una proyección de Fischer se puede representar como se ve en la figura 25.1. Por razones históricas anteriores a la adopción del sistema *R,S*, nos referimos al (*R*)-(+)-gliceraldehído como D-gliceraldehído (D porque es dextrorrotatorio). El otro enantiómero, (*S*)-(−)-gliceraldehído se conoce como (L)-gliceraldehído (L por levorrotatorio, o levogiratorio).

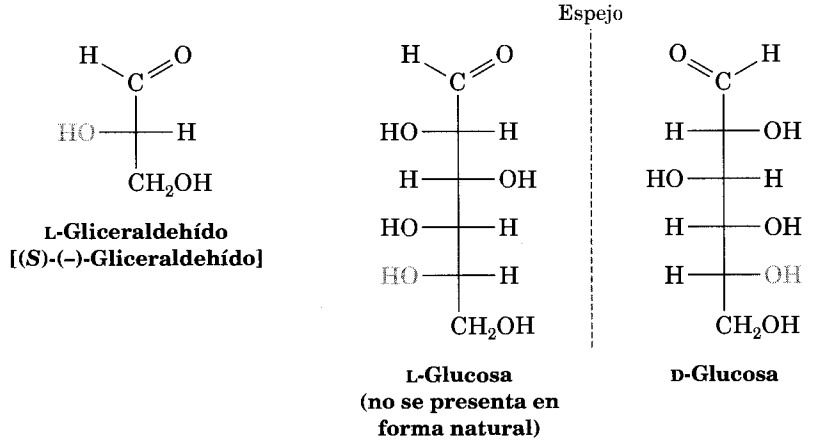
Debido a la forma en que los monosacáridos se biosintetizan en la naturaleza, la glucosa, la fructosa y casi todos los monosacáridos que se encuentran en la naturaleza tienen la misma configuración estereoquímica *R* que el D-gliceraldehído en el centro de quiralidad más alejado del grupo carbonilo. En las proyecciones de Fischer, la mayor parte de los azúcares naturales tiene el grupo oxhidrilo en el centro inferior de quiralidad a la derecha (Fig. 25.2). Nos referimos a todos estos azúcares como **azúcares D.**

FIGURA 25.2 ▼

Algunos azúcares D de origen natural. El grupo hidroxilo en el centro de quiralidad más alejado del grupo carbonilo tiene la misma configuración *R* que el (+)-gliceraldehído. Cuando la molécula se dibuja en una proyección de Fischer con el grupo carbonilo en la parte superior o cerca de ella, el grupo –OH en el centro de quiralidad más abajo apunta hacia la derecha.

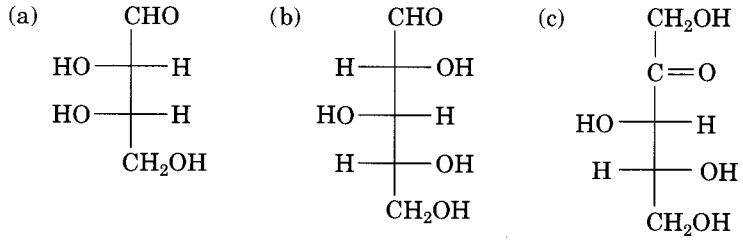


En contraste con los azúcares-D los **azúcares-L** tienen una configuración *S* en el centro de quiralidad inferior, con el grupo –OH apuntando hacia la *izquierda* en las proyecciones de Fischer. Así, un azúcar L es la imagen especular (enantiómero) del azúcar D correspondiente y tiene la configuración opuesta a dicho azúcar en todos los centros de quiralidad. Observe que las notaciones D y L no tienen relación con la dirección en que un azúcar dado hace rotar la luz polarizada en un plano; un azúcar D puede ser dextrorrotatorio o levorrotatorio. El prefijo D indica solamente que el grupo –OH en el centro de quiralidad más bajo está a la derecha cuando la molécula se dibuja en una proyección de Fischer, con el grupo carbonilo en la parte superior o cerca de ella.



Note también que en el sistema de nomenclatura D o L de carbohidratos sólo se describe la configuración de *un* centro de quiralidad y no se dice nada respecto a la configuración de otros posibles centros de quiralidad. La ventaja del sistema es que permite relacionar un azúcar con otro con rapidez y visualmente.

Problema 25.4 Asigne la configuración *R* o *S* a cada centro de quiralidad de los azúcares siguientes y diga en cada caso si es un azúcar D o un azúcar L:



Problema 25.5 La (+) arabinosa, una aldopentosa de amplia distribución entre las plantas, se nombra sistemáticamente (2*R*, 3*S*, 4*S*)-2,3,4,5-tetrahidroxipentanal. Dibuje una proyección de Fischer de la (+) arabinosa e identifique si es un azúcar D o un azúcar L.

25.4 Configuración de las aldosas

Las aldotetrosas son azúcares de cuatro carbonos con dos centros de quiralidad. Hay $2^2 = 4$ posibles aldotetrosas estereoisómeras, o dos pares de enantiómeros D,L llamados *eritrosa* y *treosa*.

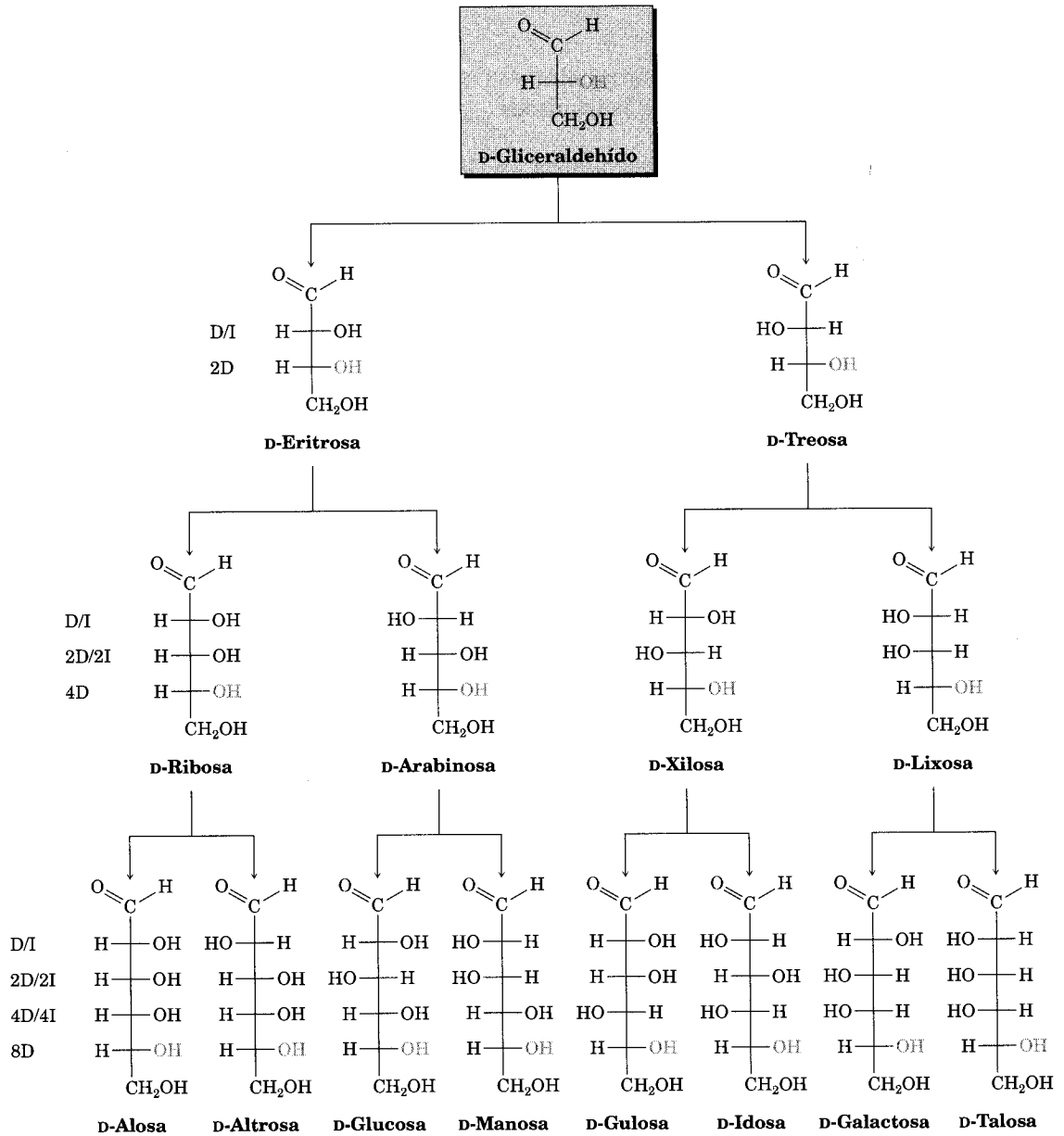
Las aldopentosas tienen tres centros de quiralidad y un total de $2^3 = 8$ posibles estereoisómeros, o cuatro pares D,L de enantiómeros. Estos cuatro pares se llaman *ribosa, arabinosa, xilosa* y *lixosa*. Todos, excepto la lixosa, se encuentran en abundancia en la naturaleza. La D-ribosa es un constituyente importante del ARN (ácido ribonucleico), la L-arabinosa se encuentra en muchas plantas y la D-xilosa se halla en la madera.

Las aldohexosas tienen cuatro centros de quiralidad y un total de $2^4 = 16$ posibles estereoisómeros, u ocho pares de enantiómeros D,L. Los nombres son *alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa* y *talosa*. De las ocho, sólo la D-glucosa (del almidón y la celulosa) y la D-galactosa (de gomas y pectinas) se encuentran ampliamente en la naturaleza. La D-manosa y la D-talosa también se encuentran en la naturaleza, pero en menor abundancia.

Las proyecciones de Fischer de las D-aldosas de cuatro, cinco y seis carbonos se muestran en la figura 25.3. A partir del D-gliceraldehído podemos imaginarnos que las dos D-aldotetrosas se construyen insertando un centro de quiralidad nuevo abajo del carbono aldehídico. Cada una de las dos D-aldotetrosas origina dos D-aldopentosas (cuatro en total), y cada una de las cuatro D-aldopentosas genera dos D-aldohexosas (ocho en total). Cada una de las D-aldosas de la figura 25.3 tiene un enantiómero L, que no aparece en la figura.

FIGURA 25.3

Configuración de las D-aldosas. Las estructuras se han acomodado en orden de izquierda a derecha de modo que los grupos –OH en C2 se alternen derecha/izquierda (D/I) en toda la serie. De manera similar, los grupos –OH en C3 se alternan dos a la derecha y dos a la izquierda(2D/2I); los grupos –OH en C4 se alternan 4D/4I, y los grupos en C5 están a la derecha en las ocho (8D). Cada D-aldosa tiene su enantiómero L correspondiente, el cual no se muestra.



Louis F. Fieser

Louis F. Fieser nació en Columbus, Ohio, en 1899, y se doctoró, en la Universidad de Harvard en 1924 con James B. Conant. Fue profesor de química en Bryn Mawr College y después en la Universidad de Harvard. Mientras estuvo en Bryn Mawr conoció a quien posteriormente sería su esposa, Mary. Los dos Fieser escribieron numerosos textos de química y monografías. Entre sus contribuciones, Fieser fue reconocido por su trabajo en química de esteroides y por realizar la primera síntesis de la vitamina K. También fue el inventor de la gasolina gelificada, o napalm, que se desarrolló en Harvard durante la Segunda Guerra Mundial. Murió en 1977.

Louis Fieser, de la Universidad de Harvard, sugirió el procedimiento siguiente para recordar los nombres y estructuras de las ocho D-aldohexosas (Fig. 25.3):

PASO 1 Ponga ocho proyecciones de Fischer con los grupos –CHO en la parte superior y el grupo $-CH_2OH$ hasta abajo.

PASO 2 Indique la estereoquímica en C5 colocando los ocho grupos –OH a la derecha (serie D).

PASO 3 Indique la estereoquímica en C4, alternando cuatro grupos –OH a la derecha y cuatro a la izquierda.

PASO 4 Indique la estereoquímica en C3 alternando dos grupos –OH a la derecha, dos a la izquierda y de nuevo otra vez.

PASO 5 Indique la estereoquímica en C2 alternando los grupos –OH derecha, izquierda, derecha, izquierda hasta acomodar todos.

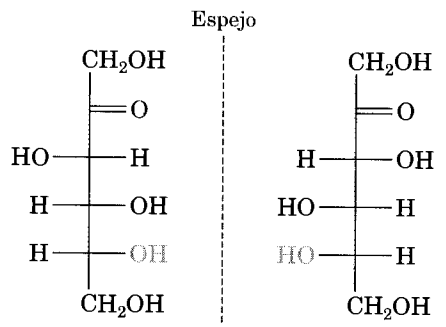
PASO 6 Nombre los ocho isómeros utilizando alguna frase mnemotécnica que le funcione.

Las estructuras de las cuatro D aldopentosas se pueden generar en forma similar.

Problema de práctica 25.1 Dibuje una proyección de Fischer de la L-fructosa.

Estrategia Como la L-fructosa es el enantiómero de la D-fructosa, vea la estructura de la D-fructosa e invierta la configuración en cada centro quiral.

Solución

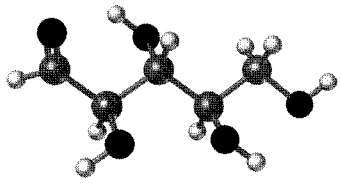


D-Fructosa **L-Fructosa**

Problema 25.6 En la figura 25.3 sólo se muestran los azúcares D. Dibuje las proyecciones de Fischer para los azúcares L siguientes:
(a) L-xilosa (b) L-galactosa (c) L-alosa

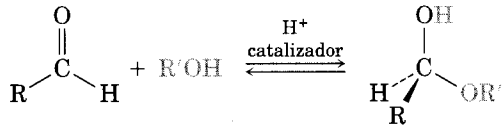
Problema 25.7 ¿Cuántas aldopentosas hay? ¿Cuántas son azúcares D y cuántas son azúcares L?

Problema 25.8 El modelo siguiente es el de una aldopentosa. Dibuje una proyección de Fischer del azúcar e identifíquelo ¿Es un azúcar D o un azúcar L?



25.5 Estructuras cíclicas de los monosacáridos: formación de hemiacetales

En la sección 19.11 mencionamos que los aldehídos y las cetonas presentan una reacción de adición nucleofílica reversible, muy rápida, con los alcoholes, para formar hemiacetales:



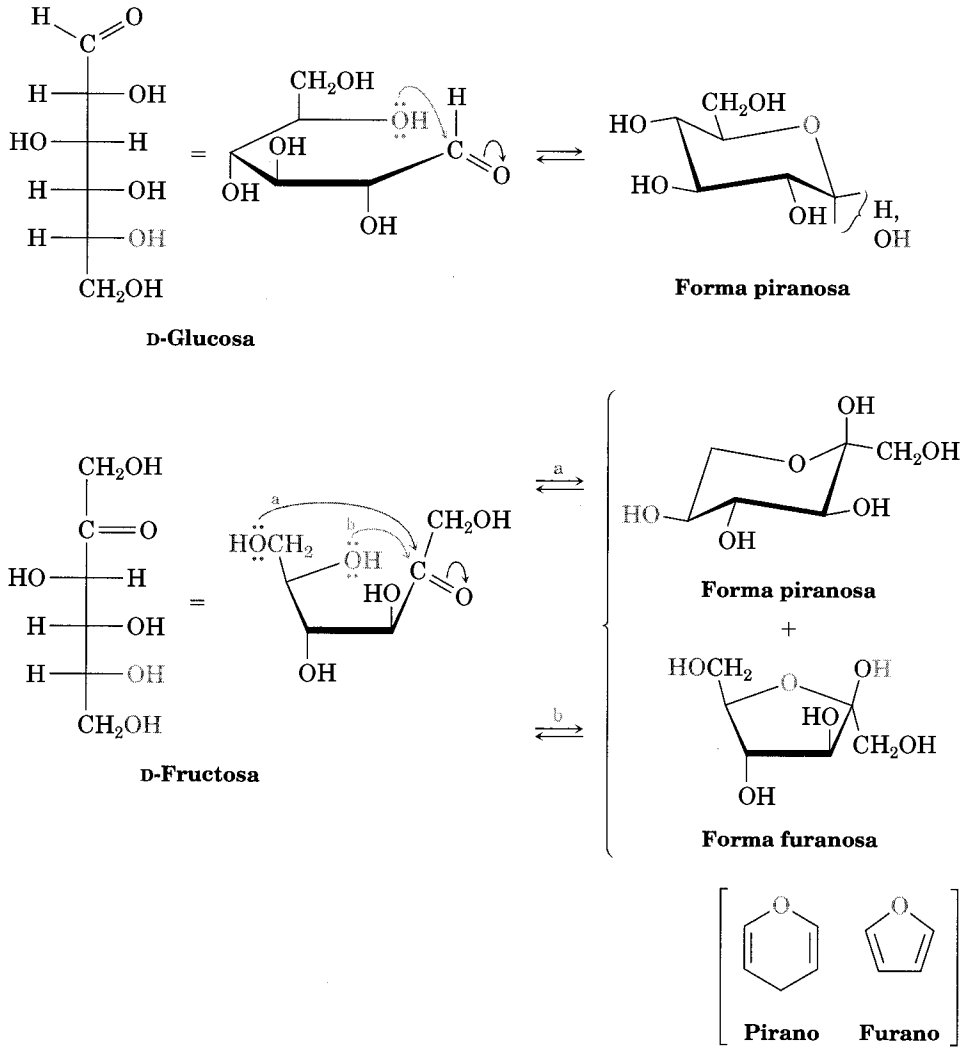
Aldehído **Hemiacetal**

Si los grupos carbonilo e hidroxilo están en la misma molécula, se puede llevar a cabo una adición nucleofílica *intramolecular,* que da origen a un hemiacetal *cíclico.* Los hemiacetales cíclicos de cinco y seis miembros son muy estables, por lo que hay muchos carbohidratos en equilibrio entre las formas de cadena abierta y de cadena cíclica. Por ejemplo, en solución acuosa la glucosa está principalmente como ciclo de seis miembros, o **piranosa**, forma que proviene de la adición nucleofílica intramolecular del grupo –OH del C5 al grupo carbonilo en C1, Por otro lado, la fructosa se encuentra en una proporción aproximada de 80% en la forma piranosa y alrededor de 20% como la forma cíclica de cinco miembros, o **furanosa**, que es el resultado de la adición del grupo –OH de C5 al carbonilo en C2. Los vocablos *piranosa* para el anillo de seis miembros y *furanosa* para el anillo de cinco miembros derivan de los nombres de los éteres cíclicos sencillos pirano y furano. Las formas cíclicas de la glucosa y la fructosa se muestran en la figura 25.4.

Al igual que los anillos de ciclohexano (Sec. 4.9), los anillos de piranosa tienen una geometría parecida a una silla con sustituyentes axiales y ecuatoriales. Por convención, los anillos se dibujan colocando el átomo de oxígeno del hemiacetal arriba a la derecha, como en la figura 25.4. Note que un grupo –OH a la *derecha* en una proyección de Fischer está en la cara *inferior* del anillo de piranosa, y un grupo –OH a la *izquierda* en una proyección de Fischer se encuentra en la cara de *arriba* del anillo. Para los azúcares D, el grupo terminal $-CH_2OH$

FIGURA 25.4 ▼

La glucosa y la fructosa en sus formas cíclicas piranosa y furanosa.

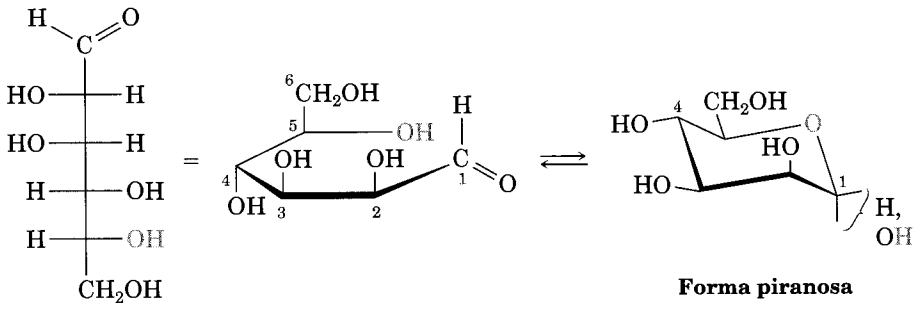


está arriba del anillo, mientras que para los azúcares L el grupo $-CH_2OH$ está hacia abajo.

Problema de práctica 25.2 La D-manosa difiere de la D-glucosa en su estereoquímica en C2. Dibuje la D-manosa en su forma piranosa parecida a una silla.

Estrategia Primero trace una proyección de Fischer de la D-manosa, apóyela sobre uno de sus lados y enróllela de modo que el grupo –CHO (C1) esté a la derecha, al frente y el grupo $-CH_2OH$ (C6) quede hacia atrás a la izquierda. Después una el –OH en C5 al grupo carbonilo C1 para estructurar el anillo de piranosa. Al dibujarlo en la forma de silla, eleve el carbono de la izquierda (C4) y dirija el carbono de la derecha (C1) hacia abajo.

Solución



D-Manosa

Forma piranosa

Problema 25.9 La D-alosa difiere de la D-glucosa en su estereoquímica en C3. Dibuje la D-alosa en su forma piranosa.

Problema 25.10 Trace la D-ribosa en su forma furanosa.

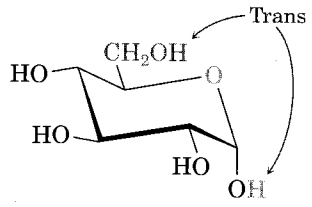
25.6 Anómeros de los monosacáridos: mutarrotación

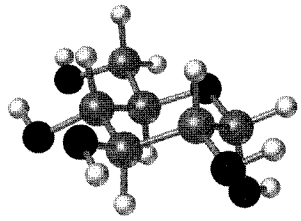
Cuando un monosacárido de cadena abierta se cicla a forma piranosa o furanosa, se genera una quiralidad en el carbono que estaba como carbonilo. Los dos diastereoisómeros producidos se llaman **anómeros,** y el átomo de carbono hemiacetal se denomina **centro anomérico.** Por ejemplo, en solución acuosa la glucosa se cicla reversiblemente a una mezcla de 36:64 de dos anómeros. El anómero en menor proporción, que tiene el grupo –OH de C1 trans respecto al sustituyente $-CH_2OH$ en C5, se llama **anómero** α; su nombre completo es α–D-glucopiranosa. El anómero en mayor proporción, que tiene el grupo –OH en C1 cis respecto al sustituyente $-CH_2OH$ en C5, se denomina **anómero** β; su nombre completo es β-D-glucopiranosa (Fig. 25.5). Note que en la β-D-glucopiranosa todos los sustituyentes en el anillo son ecuatoriales. Así, la β-D-glucopiranosa es la menos aglomerada y más estable de las ocho D-aldohexosas.

Ambos anómeros de la D-glucopiranosa se pueden cristalizar y purificar. La α-D-glucopiranosa tiene un punto de fusión de 146 °C y una rotación específica, $[\alpha]_D$, de +112.2°; la β-D-glucopiranosa pura tiene un punto de fusión de 148-155 °C y rotación específica de +18.7°. Sin embargo, cuando una muestra de alguno de los anómeros puros se disuelve en agua, su rotación específica cambia despacio y llega a un valor constante de +52.6°. La rotación específica de la solución del anómero α disminuye de +112.2° a +52.6°, en tanto que la rotación específica de la solución del anómero β se incrementa de +18.7° a +52.6°. Este cambio en la rotación óptica se llama **mutarrotación** y se debe a la lenta conversión de los anómeros puros en una mezcla 36:64 en equilibrio.

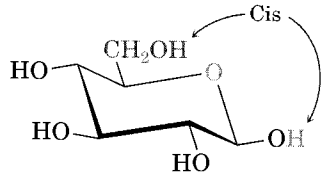
FIGURA 25.5

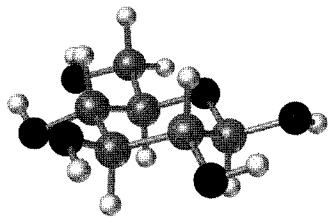
Anómeros alfa y beta de la glucosa.





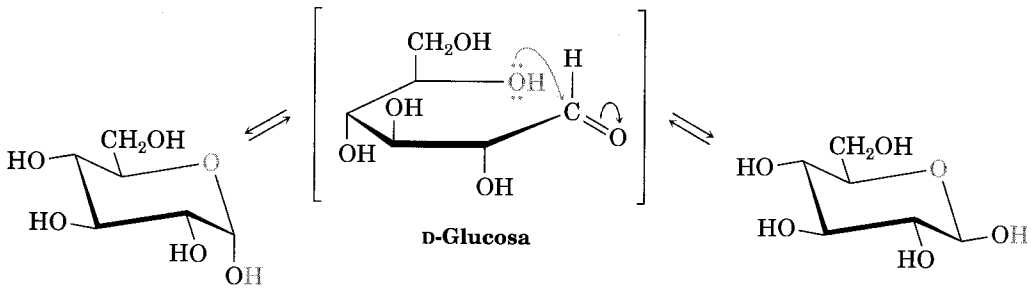
α-D-Glucopiranosa (36%) (anómero α: el OH y CH_2OH están en posición trans)





β-D-Glucopiranosa (64%) (anómero β: el OH y CH_2OH están en posición cis)

La mutarrotación se efectúa por una apertura reversible del anillo de cada anómero al aldehído de cadena abierta, seguida por otro cierre. Aunque a pH neutro el equilibrio es lento, es catalizado por ácidos y bases.



D-Glucosa

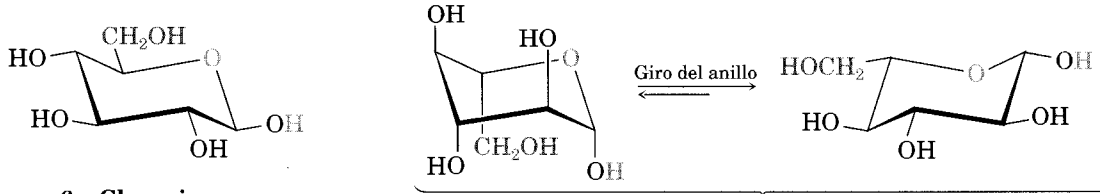
α-D-Glucopiranosa (36%)
$[\alpha]_D = +112.2°$

β-D-Glucopiranosa (64%)
$[\alpha]_D = +18.7°$

Problema de práctica 25.3 Dibuje la β-L-glucopiranosa en su conformación más estable, la de silla.

Estrategia Probablemente es más fácil empezar por dibujar la conformación de silla de la β-D-glucopiranosa. Luego trace la imagen especular cambiando la estereoquímica en cada posición del anillo y flexione el anillo hasta la conformación más estable de silla. Advierta que en el enantiómero L el grupo $-CH_2OH$ está en la cara inferior del anillo.

Solución



Problema 25.11 Dibuje ambos anómeros de la D-fructosa en sus formas furanosa.

Problema 25.12 Trace la β-D-galactopiranosa y la β-D-manopiranosa en sus conformaciones de silla, que son las más estables. Identifique cada sustituyente en el anillo como axial o ecuatorial. ¿Cuál esperaría que fuera más estable, galactosa o manosa?

Problema 25.13 Dibuje la β-L-galactopiranosa en su conformación más estable, la de silla, e identifique los sustituyentes como axiales o ecuatoriales.

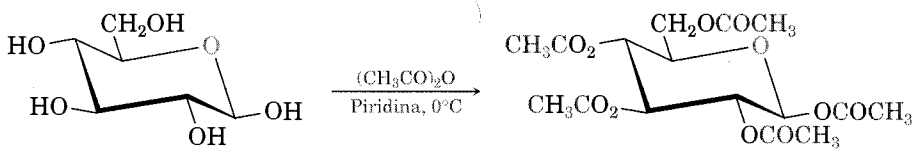
25.7 Reacciones de monosacáridos

Debido a que los monosacáridos sólo contienen dos clases de grupos funcionales, carbonilos e hidroxilos, la ahora familiar química de estos dos grupos está relacionada con las propiedades químicas de los monosacáridos.

Formación de éteres y ésteres

Los monosacáridos se comportan como alcoholes simples en mucha de su química. Por ejemplo, los grupos –OH de los carbohidratos se pueden convertir en ésteres y éteres, los cuales con frecuencia son más fáciles de trabajar que los azúcares libres. Debido a sus numerosos grupos hidroxilo, los monosacáridos suelen ser solubles en agua, pero insolubles en disolventes orgánicos como el éter. Son difíciles de purificar y tienden a producir jarabes más que cristales cuando se elimina el agua. Sin embargo, los derivados ésteres y éteres son solubles en disolventes orgánicos y se purifican y cristalizan con facilidad.

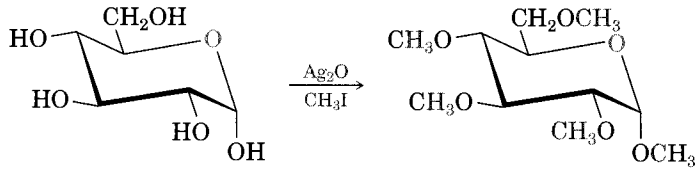
Por lo general, la esterificación se efectúa tratando el carbohidrato con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido en presencia de una base (Secs. 21.4 y 21.5). Todos los grupos hidroxilo reaccionan, incluyendo el anomérico. Por ejemplo, la β-D-glucopiranosa se convierte en su pentaacetato cuando se trata con anhídrido acético en solución en piridina.



β-D-Glucopiranosa

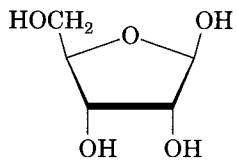
Penta-*O*-acetil-β-D-glucopiranosa (91%)

Los carbohidratos se convierten en éteres tratándolos con un halogenuro de alquilo en presencia de una base —la síntesis de éteres de Williamson (sección 18.3). En las condiciones estándares de Williamson, una base fuerte tiende a degradar las moléculas sensibles de azúcares, pero el óxido de plata trabaja bien y da buenos rendimientos de éteres. Por ejemplo, la α-D-glucopiranosa se convierte en su éter pentametílico con 85% de rendimiento haciéndola reaccionar con yodometano y Ag_2O.



α-D-Glucopiranosa **Éter pentametílico de la α-D-glucopiranosa (85%)**

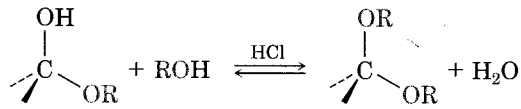
Problema 25.14 Dibuje los productos que obtiene por medio de la reacción de la β-D-ribofuranosa con:
(a) CH_3I, Ag_2O (b) $(CH_3CO)_2O$, piridina



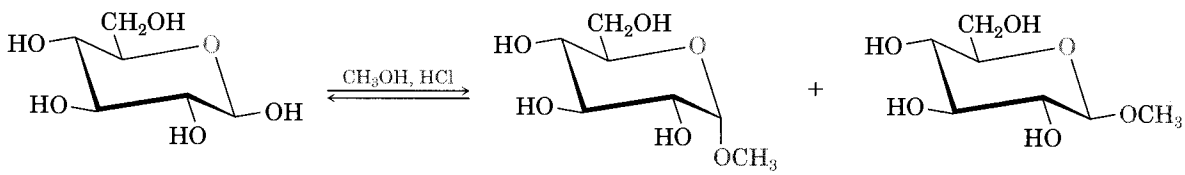
β-D-Ribofuranosa

Formación de glicósidos

En la sección 19.11 vimos que el tratamiento de un hemiacetal con un alcohol y un catalizador ácido produce un acetal:



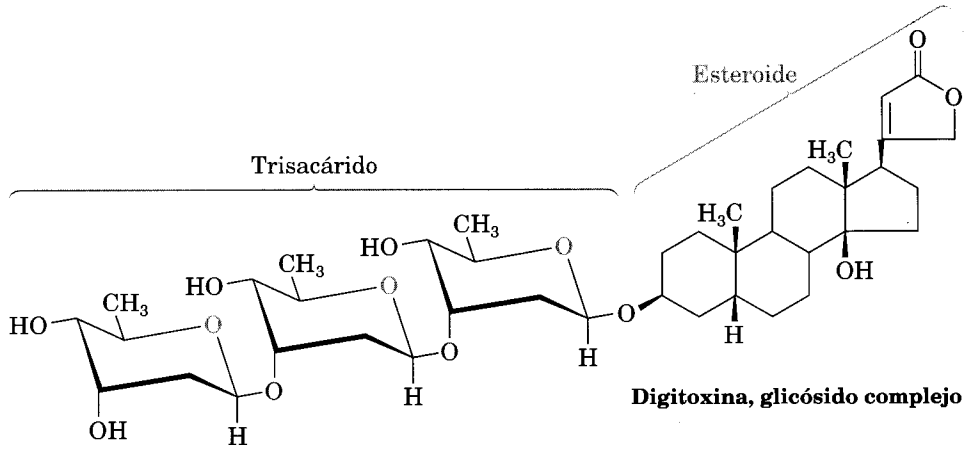
Del mismo modo, el tratamiento de un hemiacetal de un monosacárido con un alcohol y un catalizador ácido produce un acetal en que un grupo –OH anomérico ha sido reemplazado por un –OR. Por ejemplo, la reacción de la β-D-glucopiranosa con metanol da una mezcla de α y β metil D-glucopiranósidos:



β-D-Glucopiranosa (hemiacetal cíclico) **Metil α-D-glucopiranósido (66%)** **Metil β-D-glucopiranósido (33%)**

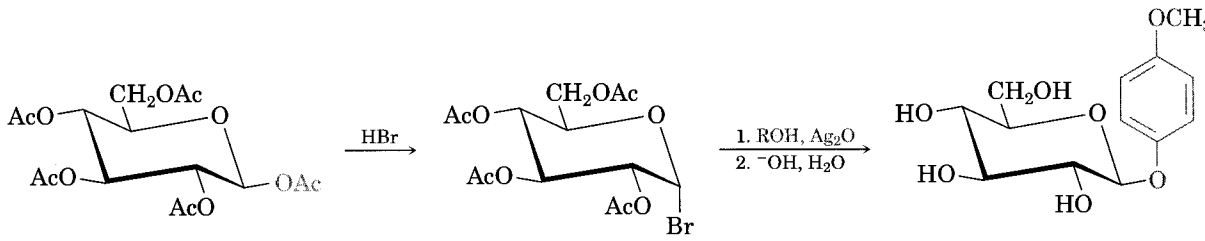
Los acetales de los carbohidratos se llaman **glicósidos**. En su nomenclatura, primero se cita el grupo alquilo y la terminación *-osa* del azúcar se sustituye con *-ósido*. Como todos los acetales, los glicósidos son estables en agua neutra. No están en equilibrio con una forma de cadena abierta ni presentan mutarrotación. Sin embargo, pueden convertirse de nuevo en el monosacárido libre por hidrólisis con ácido acuoso.

Los glicósidos son muy comunes en toda la naturaleza y muchas moléculas biológicamente importantes contienen enlaces glicósido. Por ejemplo, la digitoxina, el componente activo de las preparaciones de digital que se utilizan para el tratamiento de enfermedades cardiacas, es un glicósido que consiste en un alcohol esteroide complejo enlazado a un trisacárido. Note también que los tres azúcares están enlazados uno al otro mediante uniones glicósido.



Digitoxina, glicósido complejo

Con frecuencia la síntesis de los glicósidos en laboratorio es difícil, pero un método particularmente adecuado para preparar glucosa β-glicósidos comprende el tratamiento del pentaacetato de glucosa con HBr, más la adición del alcohol apropiado en presencia de óxido de plata. El método se llama **reacción de Koenigs-Knorr**, la secuencia comprende la formación del bromuro de piranosilo, seguido por una sustitución nucleofílica. Por ejemplo, la metilarbutina, un glicósido que se encuentra en las peras, se ha preparado a través de la reacción de bromuro de tetraacetil-α-D-glucopiranosilo con *p*-metoxifenol:



Pentaacetil-β-D-glucopiranosa

Bromuro de acetil α-D-glucopiranosilo

Metilarbutina

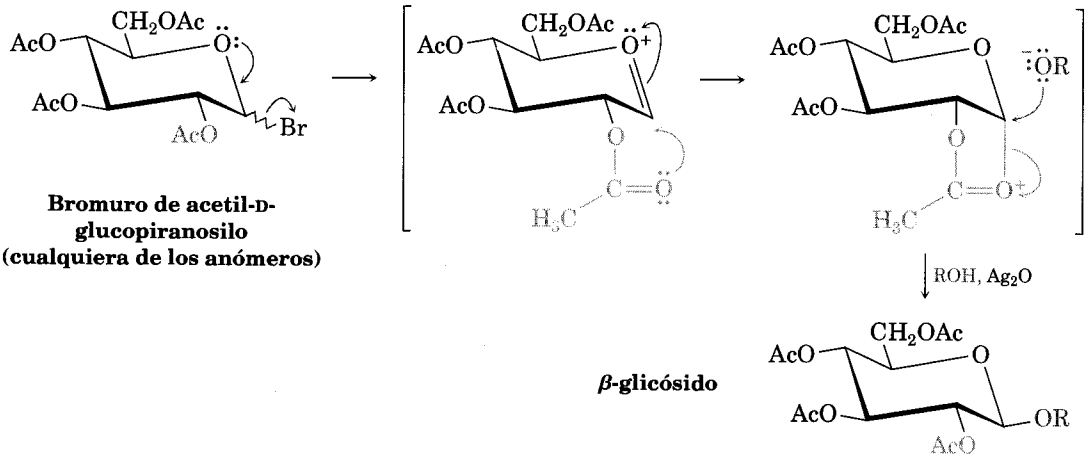
Aunque la reacción de Koenigs-Knorr parece incluir un sencillo desplazamiento inverso S_N2 del ion bromuro por el ion alcóxido, la situación es más compleja. Ambos anómeros, el α y el β del bromuro de tetraacetil-D-glucopiranosilo,

producen el *mismo* β-glicósido, lo que significa que ambos anómeros reaccionan en una vía común.

Los resultados se pueden comprender considerando que el bromuro de tetraacetil-D-glucopiranosilo (sea el anómero α o el β) presenta una pérdida espontánea de Br^-, seguida por una reacción interna con el grupo éster en C2 para formar un ion oxonio. Debido a que el acetato está en C2 en la parte inferior del anillo de la glucosa, el nuevo enlace carbono–oxígeno también se establece hacia abajo. A continuación se presenta un desplazamiento S_N2 del ion oxonio por un ataque posterior a C1 con la inversión usual de la configuración. Esto produce un β-glicósido y regenera el acetato en C2 (Fig. 25.6).

FIGURA 25.6 ▼

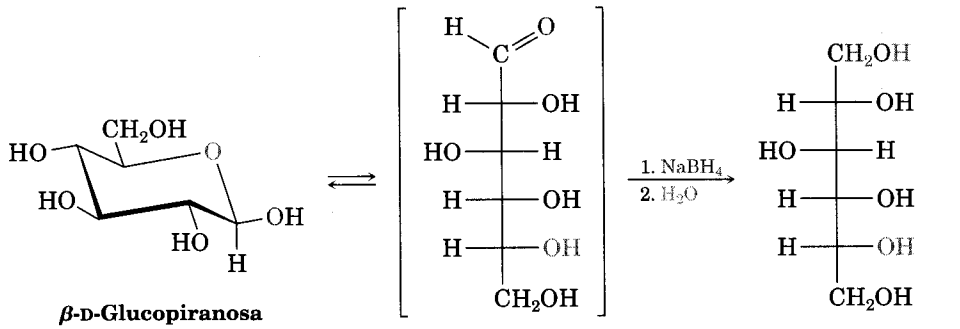
Mecanismo de la reacción de Koenigs-Knorr, que muestra el efecto del grupo vecino de un acetato cercano.



La participación del acetato que se ha mostrado en la reacción de Koenigs-Knorr se conoce como *efecto del grupo vecino* y es común que se presente en química orgánica. Los efectos de los grupos vecinos sólo suelen ser perceptibles porque afectan la velocidad o la estereoquímica de una reacción; el grupo vecino no presenta cambio alguno durante la reacción.

Reducción de monosacáridos

Al tratar un monosacárido con $NaBH_4$, se reduce a un polialcohol que recibe el nombre de **alditol**. La reducción tiene lugar por la intercepción de la forma de cadena abierta presente en el equilibrio del hemiacetal del aldehído/cetona. Aunque en cualquier momento sólo hay una cantidad pequeña de la forma de cadena abierta, esa pequeña cantidad se reduce. Esto continúa hasta que toda la muestra ha experimentado la reacción.



β-D-Glucopiranosa

D-Glucosa

D-Glucitol (D-Sorbitol), un alditol

El D-glucitol, o sea el alditol producido por la reducción de la D-glucosa, es una sustancia que se encuentra en forma natural en muchos frutos y bayas. Se utiliza con el nombre alterno de D-sorbitol como endulzante artificial y sustituto del azúcar en alimentos.

Problema 25.15 ¿Cómo puede explicar que la reducción de la D-galactosa con $NaBH_4$ produzca un alditol que es ópticamente inactivo?

Problema 25.16 La reducción de la L-gulosa con $NaBH_4$ produce el mismo alditol (D-glucitol) que la reducción de la D-glucosa. Explique el motivo.

Oxidación de monosacáridos

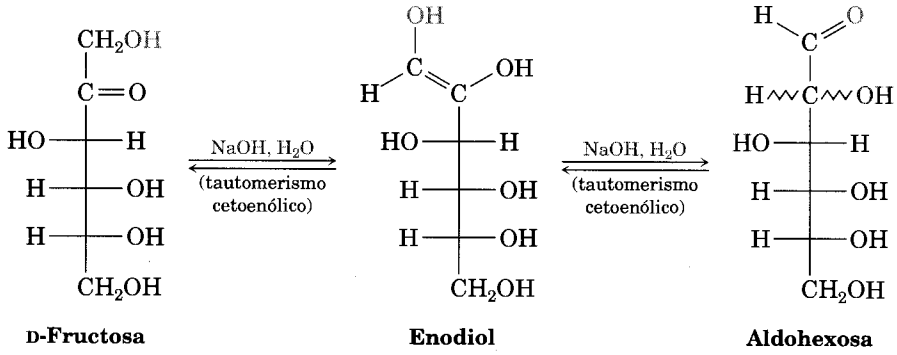
Como otros aldehídos, las aldosas se oxidan con facilidad y producen los ácidos carboxílicos correspondientes, que se denominan **ácidos aldónicos**. Las aldosas reaccionan con el reactivo de Tollens (Ag^+ en NH_3 acuoso), con el reactivo de Fehling (Cu^{2+} en tartrato de sodio acuoso) o con el reactivo de Benedict (Cu^{2+} en citrato de sodio acuoso) y producen azúcar oxidada y el ion metálico reducido. Las tres reacciones sirven como pruebas químicas sencillas de **los azúcares reductores** (*reductor* porque el azúcar reduce al agente oxidante).

Si se utiliza el reactivo de Tollens, se produce plata metálica como un espejo brillante sobre las paredes del matraz de reacción o del tubo de ensayo. Si se emplea el reactivo de Fehling o el de Benedict, un precipitado rojizo de Cu_2O es la señal de un resultado positivo. Algunos equipos domésticos de autoanálisis de diabetes aún usan la prueba de Benedict, aunque algunos métodos más modernos han reemplazado la prueba química. Una cantidad tan pequeña como 0.1% de glucosa en orina da una reacción positiva.

Todas las aldosas son azúcares reductores porque contienen un grupo carbonilo aldehídico, pero algunas cetosas también son azúcares reductores. La fructosa reduce el reactivo de Tollens, por ejemplo, aun cuando no contiene un grupo aldehído. La reducción ocurre porque la fructosa se isomeriza con rapidez en una aldosa en solución básica mediante una serie de corrimientos tautómeros ceto-enólicos (Fig. 25.7). Sin embargo, los glicósidos no son reductores. No reaccionan con el reactivo de Tollens porque el grupo acetal no se hidroliza en aldehído en condiciones básicas.

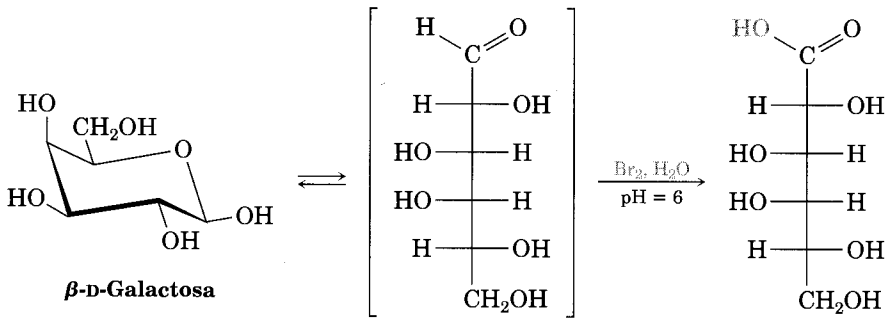
FIGURA 25.7 ▼

La fructosa es un azúcar reductor porque experimenta dos tautomerizaciones ceto-enólicas, catalizadas por base, cuyo resultado es la conversión a una aldohexosa. (Las líneas onduladas indican estereoquímica desconocida.)



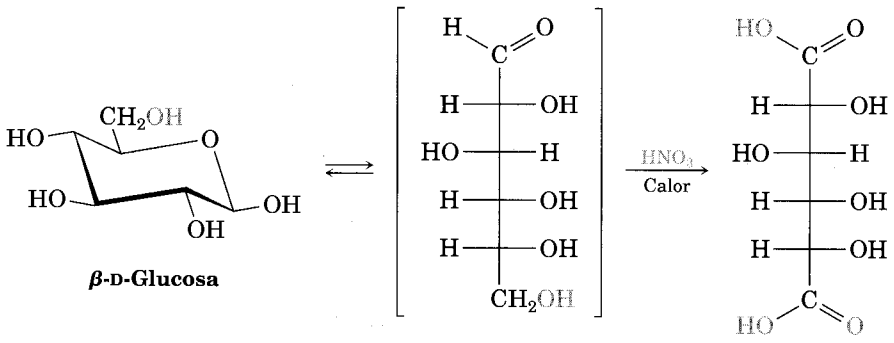
D-Fructosa **Enodiol** **Aldohexosa**

Aunque las reacciones de Tollens y de Fehling sirven como pruebas útiles de los azúcares reductores, no dan buenos rendimientos cuando se trata de producir ácidos aldónicos, ya que las condiciones alcalinas descomponen el carbohidrato. Con fines de preparación, una solución amortiguada de Br_2 acuoso es mejor oxidante. La reacción es específica para las aldosas; el Br_2 acuoso no oxida cetosas.



β-D-Galactosa **Ácido D-galactónico (un ácido aldónico)**

Si se utiliza un agente oxidante más poderoso —como HNO_3 diluido caliente—, las aldosas se oxidan hasta ácidos dicarboxílicos, llamados **ácidos aldáricos**. Ambos grupos, el –CHO en C1 y el $-CH_2OH$ terminal, se oxidan en esta reacción.



β-D-Glucosa **Ácido D-Glucárico (un ácido aldárico)**

Problema 25.17 La D-glucosa produce un ácido aldárico ópticamente activo si se trata con HNO_3, pero la D-alosa da un ácido aldárico sin actividad óptica. Explique la razón.

Problema 25.18 ¿Cuál de las otras seis D-aldohexosas produce ácidos aldáricos ópticamente activos por oxidación y cuáles dan ácidos aldáricos meso? (Véase el problema 25.17.)

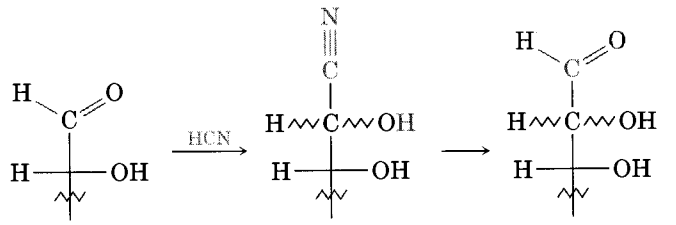
Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer

Heinrich Kiliani

Heinrich Kiliani nació en Würsburg, Alemania, en 1855. Se doctoró en la Universidad de Munich con Emil Erlenmeyer. Fue profesor de química en la Universidad de Freiburg, donde trabajó sobre la química de la digitoxina, el fármaco estimulante del corazón. Murió en 1945.

Gran parte de las primeras actividades en la química de los carbohidratos estaban orientadas a conocer las relaciones estereoquímicas entre los monosacáridos. Uno de los métodos usados más importantes fue la **síntesis de Kiliani-Fischer,** la cual alarga con un átomo de carbono la cadena de la aldosa. El grupo aldehído en C1 del azúcar original se convierte en el C2 del azúcar de cadena alargada y se añade otro carbono C1. Por ejemplo, una aldo*pento*sa se convierte en aldo*hexo*sa mediante la síntesis de Kiliani-Fischer.

El descubrimiento de la secuencia de alargamiento de la cadena se inició con la observación de Heinrich Kiliani en 1886 de que las aldosas reaccionan con HCN y forman cianohidrinas (Sec. 19.7). De inmediato, Emil Fischer apreció la importancia del descubrimiento de Kiliani y diseñó un método para convertir el grupo nitrilo de la cianohidrina en un aldehído.



Aldosa **Cianohidrina** **Aldosa de cadena alargada**

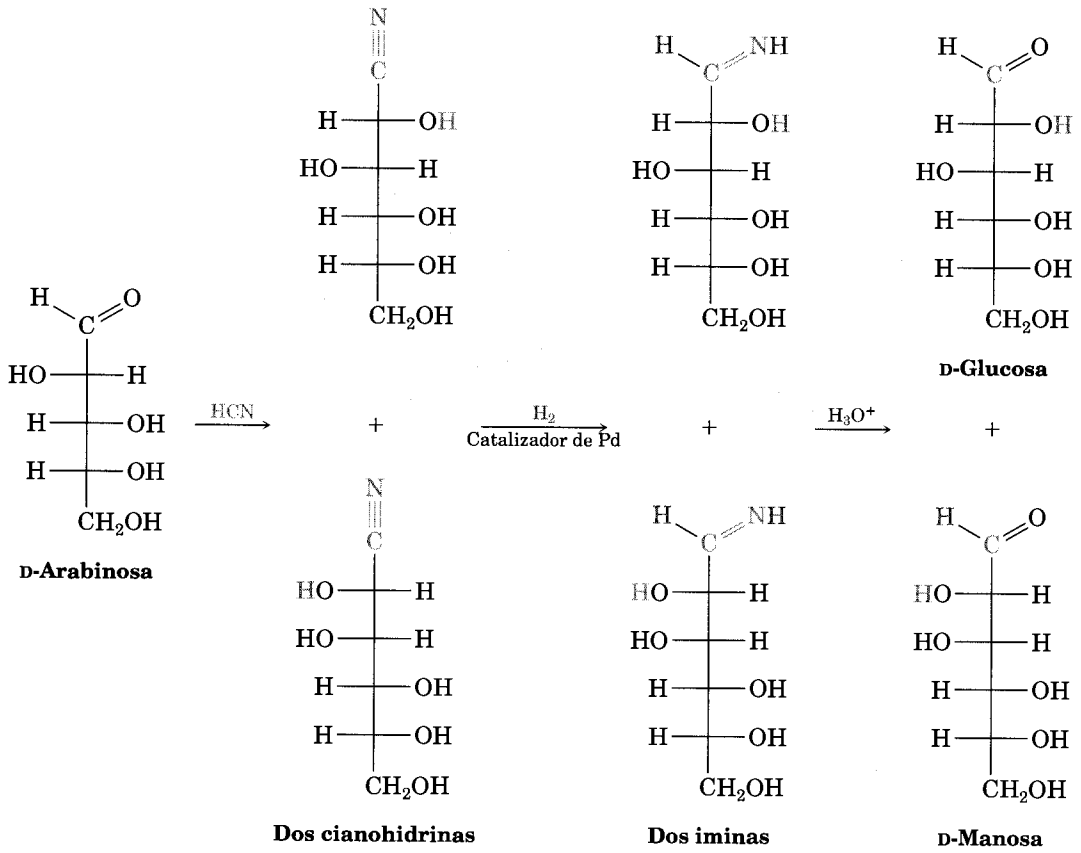
El método original de Fischer para la conversión del nitrilo en aldehído comprendía la hidrólisis a ácido carboxílico, cierre del anillo a un éster cíclico (lactona) y la reducción posterior. Una mejora moderna es reducir el nitrilo sobre un catalizador de paladio, lo que produce una imina intermedia que se hidroliza. Note que la cianohidrina generada es una mezcla de estereoisómeros en el nuevo centro de quiralidad. Así, de la síntesis de Kiliani-Fischer resultan *dos* aldosas, que sólo difieren en su estereoquímica en C2. La extensión de la cadena de la D-arabinosa, por ejemplo, produce una mezcla de D-glucosa y D-manosa (Fig. 25.8).

Problema 25.19 ¿Qué producto(s) esperaría de la reacción de Kiliani-Fischer a partir de la D-ribosa?

Problema 25.20 ¿Qué aldopentosa podría dar una mezcla de L-gulosa y L-idosa por la extensión de la cadena de Kiliani-Fischer?

FIGURA 25.8 ▼

El alargamiento Kiliani-Fischer de la cadena de D-arabinosa lleva a una mezcla de D-glucosa y D-manosa.



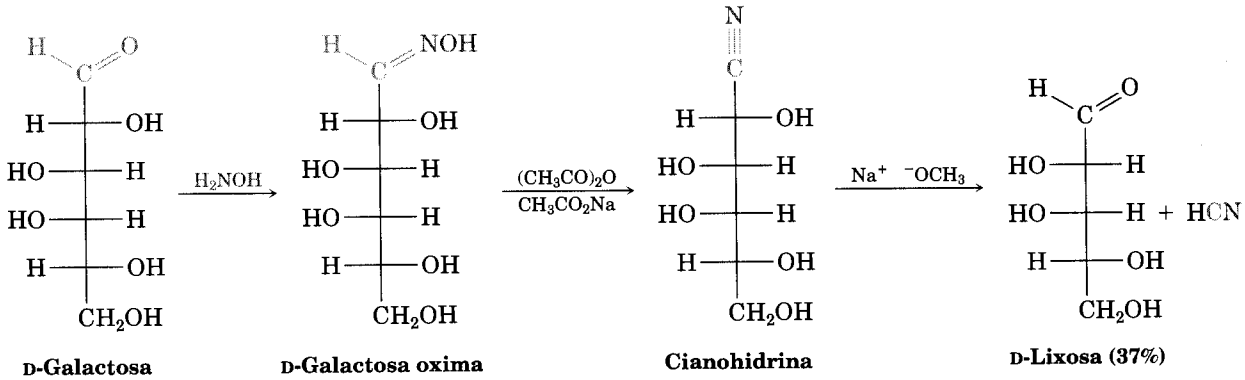
Acortamiento de la cadena: degradación de Wohl

Alfred Wohl

Alfred Wohl nació en Graudenz, Prusia Occidental, ahora parte de Polonia, en 1863. Recibió su doctorado en la Universidad de Berlín en 1886 con August von Hofmann y se convirtió en profesor de química en la Universidad Técnica de Danzig. Falleció en 1933.

Así como la síntesis de alargamiento de la cadena de Kiliani-Fischer aumenta un carbono en la cadena de la aldosa, la **degradación de Wohl** acorta la cadena de la aldosa en un carbono. La degradación de Wohl es casi lo opuesto a la secuencia de Kiliani-Fischer: el grupo aldehído de la aldosa se convierte al principio en un nitrilo y la cianohidrina resultante pierde HCN bajo condiciones básicas —la inversa de la reacción de adición nucleofílica.

La conversión de aldehído en un nitrilo se lleva a cabo cuando la aldosa se trata con hidroxilamina para dar una oxima (Sec. 19.9), seguido por deshidratación de la oxima con anhídrido acético. La degradación de Wohl no da altos rendimientos de aldosas con acortamiento de la cadena, pero la reacción es general para todas las aldopentosas y aldohexosas. Por ejemplo, la D-galactosa se convierte por degradación de Wohl en D-lixosa:



D-Galactosa | D-Galactosa oxima | Cianohidrina | D-Lixosa (37%)

Problema 25.21 ¿Cuáles son las dos D-aldopentosas que producen D-treosa mediante la degradación de Wohl?

25.8 Estereoquímica de la glucosa: prueba de Fischer

Hacia fines del siglo XIX, las teorías sobre estereoquímica de van't Hoff y Le Bel sobre la geometría tetraédrica del carbono estaban atrasadas diez años; los métodos modernos de purificación de productos se desconocían y las técnicas modernas de determinación de estructuras no se conocían ni en sueños. A pesar de estos obstáculos, Emil Fischer publicó en 1891 lo que aún se considera el uso más refinado de la lógica química jamás registrado: una prueba de la estructura de la estereoquímica de la (+)-glucosa como se encuentra en la naturaleza. Sigamos la lógica de Fischer y cómo llegó a sus conclusiones.

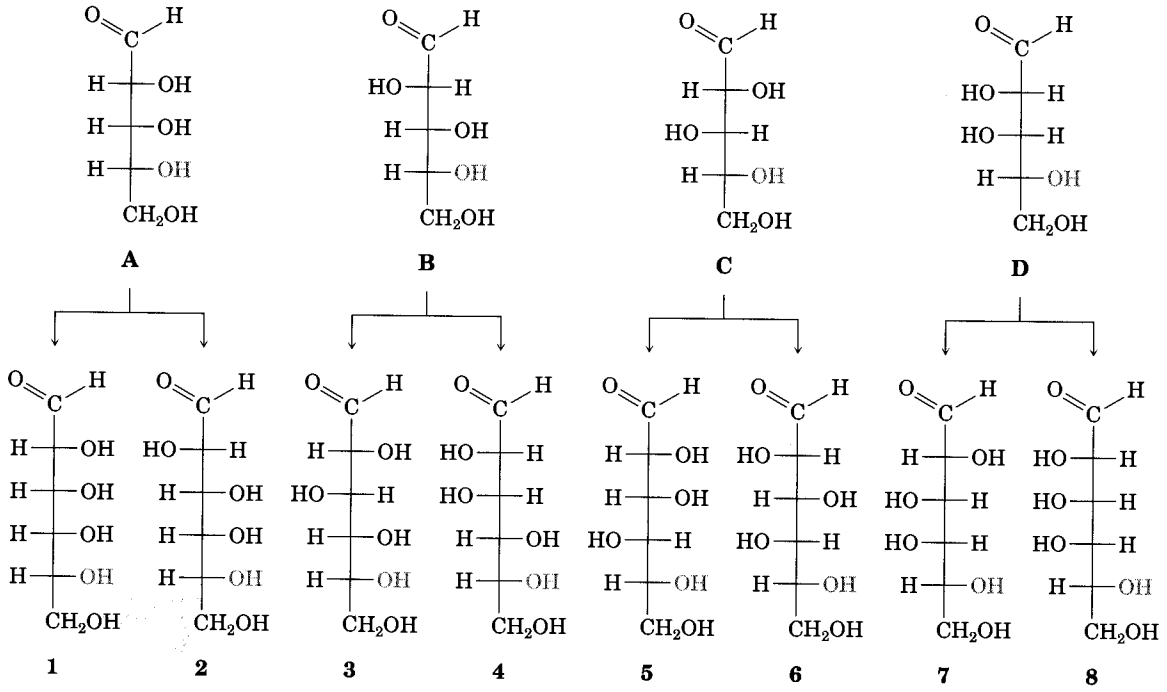
1. **La (+)-glucosa es una aldohexosa.** La(+)-glucosa tiene cuatro centros de quiralidad, por lo que es uno de los $2^4 = 16$ posibles estereoisómeros. Como en ese tiempo no se disponía de algún método para determinar la estereoquímica tridimensional absoluta de una molécula, Fischer decidió simplificar el asunto y sólo tomó en cuenta los ocho enantiómeros que tienen el grupo hidroxilo en C5 a la derecha en las proyecciones de Fischer —los que ahora llamamos azúcares D. Él sabía que esta elección arbitraria de la estereoquímica de la serie D sólo tenía una oportunidad de 50:50 de ser correcta; pero en 1953 se demostró por espectroscopia con rayos X que la selección fue correcta.

   Las cuatro D aldopentosas y las 8 D aldohexosas derivadas de la síntesis de Kiliani-Fischer se muestran en la figura 25.9. Una de las ocho aldohexosas es la glucosa, ¿pero cuál?

2. **La arabinosa, una aldopentosa, se convierte en una mezcla de glucosa y manosa por la extensión de la cadena de Kiliani-Fischer.** Esto significa que la glucosa y la manosa tienen la misma estereoquímica en C3, C4 y C5, y sólo difieren en C2. Por ello, ambas se representan con uno de los pares de estructuras 1 y 2, 3 y 4,5 y 6, 7 y 8 en la figura 25.9.

FIGURA 25.9 ▼

Las cuatro D-aldopentosas y las ocho D-aldohexosas que se derivan de ellas por la extensión de la cadena de Kiliani–Fischer.



3. **El HNO_3 caliente oxida la arabinosa hasta un ácido aldárico ópticamente activo.** De las cuatro aldopentosas (A, B, C y D, Fig. 25.9), A y C dan ácidos meso aldáricos ópticamente inactivos cuando se oxidan; B y D dan productos con actividad óptica. Así, la arabinosa debe ser B o D, y la manosa y la glucosa, 3 y 4 o 7 y 8 (Fig. 25.10).

4. **El HNO_3 caliente oxida la glucosa y la manosa hasta ácidos aldáricos con actividad óptica.** De las posibilidades a la izquierda en este punto, las dos estructuras del par representado con 3 y 4 se oxidan y generan ácidos aldáricos activos ópticamente, pero *ninguno* de los miembros del par representado por 7 y 8 daría productos con actividad óptica. El compuesto 7 generaría un ácido meso aldárico sin actividad óptica (Fig. 25.11). Así, la glucosa y la manosa deben ser 3 y 4 aunque no podemos decir cuál es cuál.

5. **Una de las otras 15 aldohexosas estereoisómeras da el mismo ácido aldárico que el derivado de la glucosa por oxidación.** ¿Cómo es que dos aldohexosas pueden dar el mismo ácido aldárico? Dado que los ácidos aldáricos tienen grupos –COOH en ambos extremos de la cadena de carbono, no hay modo de decir cuál era el extremo del –CHO y cuál el extremo de $-CH_2OH$ al principio. Por tanto, cualquier ácido aldárico tiene dos precursores. Por ejemplo, el ácido aldárico que proviene del compuesto 3 debe formarse también en la oxidación de una segunda aldohexosa, y el ácido aldárico del compuesto 4, de la oxidación de una segunda aldohexosa (Fig. 25.12).

FIGURA 25.10 ▼

Oxidación de aldopentosas en ácidos aldáricos. Nada más las estructuras B y D llevan a productos con actividad óptica.

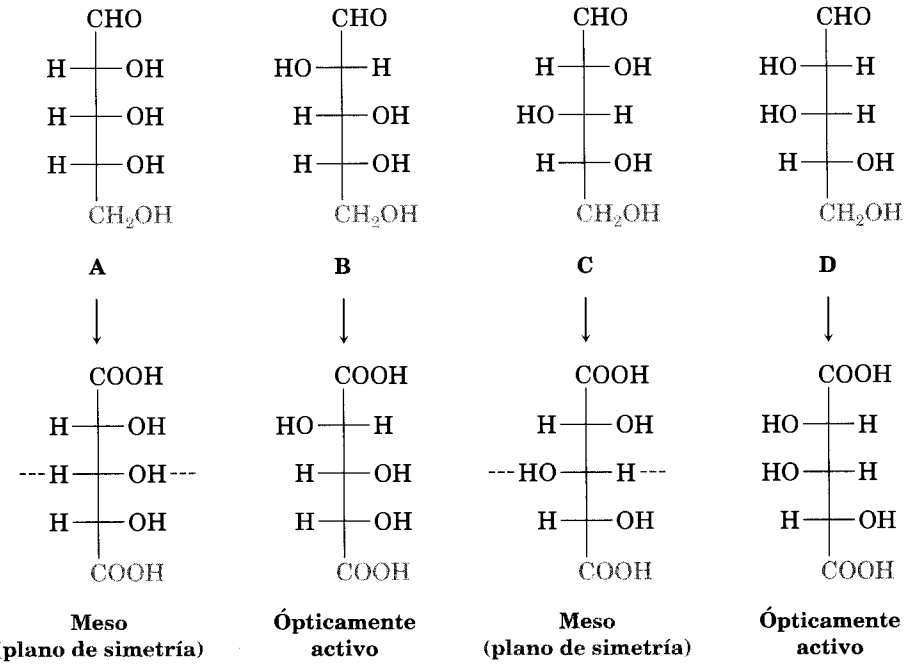
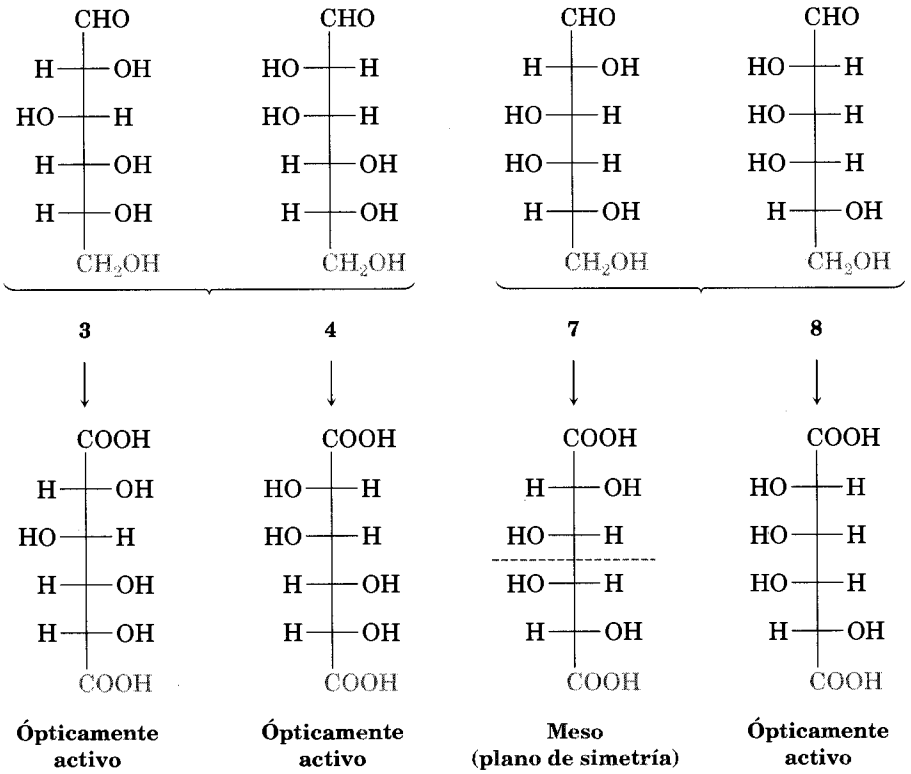


FIGURA 25.11 ▼

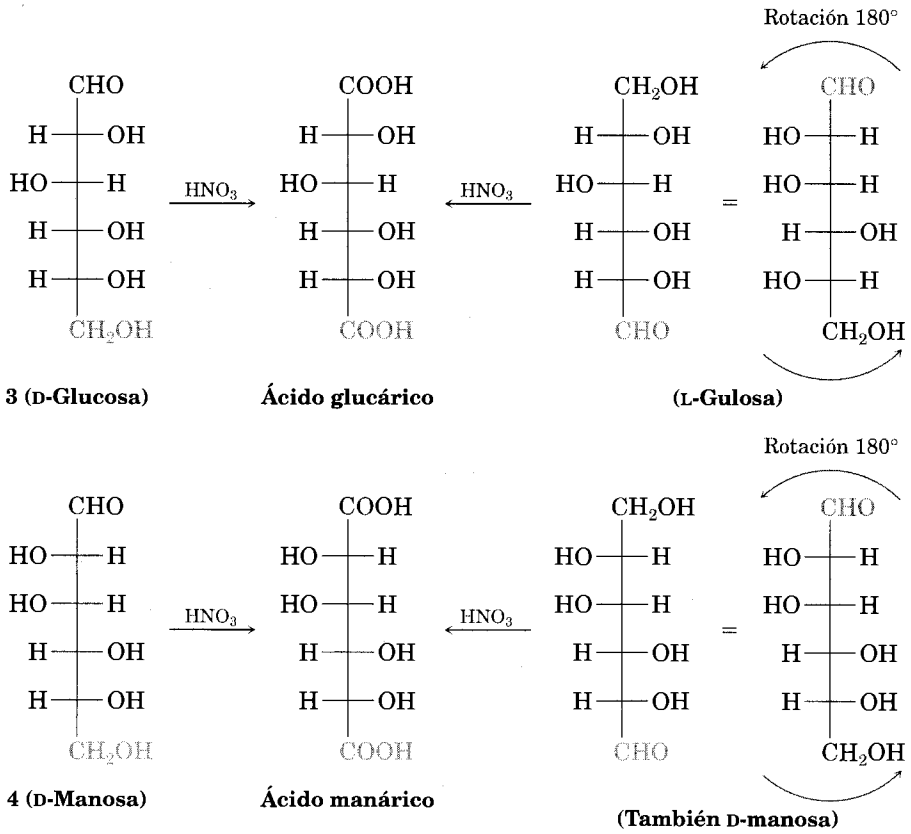
Oxidación de aldohexosas en ácidos aldáricos. Sólo el par de estructuras 3 y 4 da productos con actividad óptica.



Si observamos con cuidado los ácidos aldáricos derivados de los compuestos 3 y 4, encontramos que el ácido aldárico derivado de 3 podría provenir también de la oxidación de otra aldohexosa (L-gulosa), no así el ácido aldárico derivado de 4. La "otra" aldohexosa que puede producir el mismo ácido aldárico que el derivado del compuesto 4 es idéntica a 4. Así, la glucosa debe tener la estructura 3 y la manosa la estructura 4 (Fig. 25.12).

FIGURA 25.12

Hay otra aldohexosa (L-gulosa) que puede producir el mismo ácido aldárico que el compuesto 3, pero no hay otra aldohexosa que pueda producir el mismo ácido aldárico que el compuesto 4. Así, la glucosa tiene la estructura 3, y la manosa, la estructura 4.



El razonamiento posterior permitió a Fischer determinar la estereoquímica de 12 de las 16 aldohexosas. Por este logro extraordinario recibió el Premio Nobel de Química en 1902.

Problema 25.22 Las estructuras de las cuatro aldopentosas, A, B, C, y D, se muestran en la figura 25.9. A la luz del punto 2 presentado por Fischer, ¿cuál es la estructura de la arabinosa? Según el punto 3, ¿cuál es la estructura de la lixosa, otra aldopentosa que produce un ácido aldárico ópticamente activo?

Problema 25.23 La aldotetrosa D-eritrosa produce una mezcla de D-ribosa y D-arabinosa por la extensión de cadena de Kiliani Fischer. Dé las estructuras de los compuestos siguientes:
(a) D-ribosa
(b) D-xilosa, la cuarta aldopentosa posible
(c) D-eritrosa
(d) D-treosa, la otra aldotetrosa posible

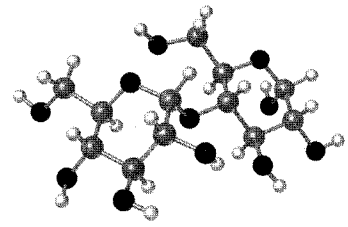
25.9 Disacáridos

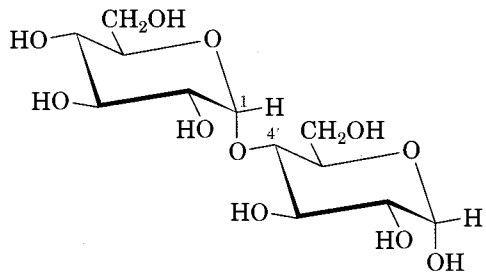
En la sección 25.7 vimos que la reacción de un monosacárido con un alcohol produce un glicósido en que un sustituyente –OR reemplaza al grupo –OH anomérico. Si el alcohol es un azúcar, el producto glicosídico es un disacárido.

Celobiosa y maltosa

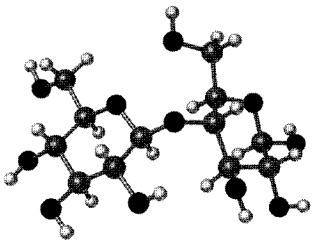
Los disacáridos contienen un enlace acetal glicosídico entre el carbono anomérico (el grupo carbonilo) de un azúcar y un grupo –OH en *alguna* posición del otro azúcar. Un enlace glicosídico entre el C1 del primer azúcar y el –OH en C4 del segundo azúcar es muy común. Este enlace se llama **enlace 1,4′**. El superíndice prima indica que la posición 4′ está en un azúcar diferente que la posición 1.

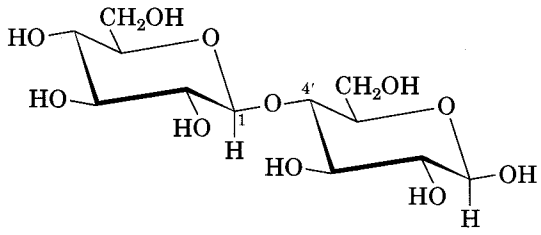
Un enlace glicosídico con el carbono anomérico puede ser α o β. La maltosa —el disacárido que se obtiene por la hidrólisis del almidón, catalizada con una enzima—, consta de dos unidades de D-glucopiranosa unidas por un enlace 1,4′ α-glicósido. La celobiosa, el disacárido obtenido por la hidrólisis parcial de la celulosa, consta de dos unidades de D-glucopiranosa unidas por un enlace 1,4′ β-glicósido.





Maltosa, un α-glicósido 1,4′
[4-*O*-(α-D-Glucopiranosil)-α-D-glucopiranosa]



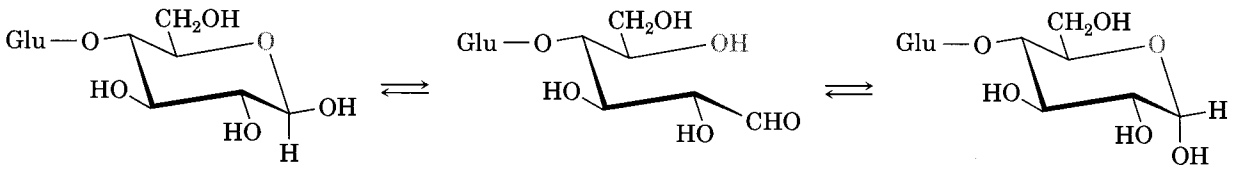


Celobiosa, un β-glicósido 1,4′ [4-*O*-(β-D-Glucopiranosil)-β-D-glucopiranosa]

La maltosa y la celobiosa son azúcares reductores debido a que el carbono anomérico en la parte derecha de las unidades de glucopiranosa tienen un grupo hemiacetálico. Ambas están en equilibrio con las formas aldehídicas, las cuales pueden reducir al reactivo de Tollens o de Fehling. Por la misma razón, la maltosa y la celobiosa exhiben mutarrotación de los anómeros α y β en las unidades glucopiranosa que están a la derecha (fig. 25.13).

FIGURA 25.13 ▼

Mutarrotación de la maltosa y la celobiosa.



Maltosa o celobiosa (β anómeros) **Maltosa o celobiosa (aldehídos)** **Maltosa o celobiosa (α anómeros)**

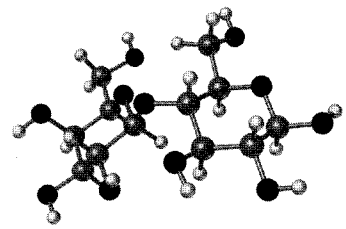
A pesar de tener estructuras similares, la celobiosa y la maltosa tienen propiedades biológicas muy diferentes. La celobiosa no puede ser digerida por los humanos y no puede ser fermentada por levaduras. La maltosa, sin embargo, se digiere sin dificultad y se fermenta rápidamente.

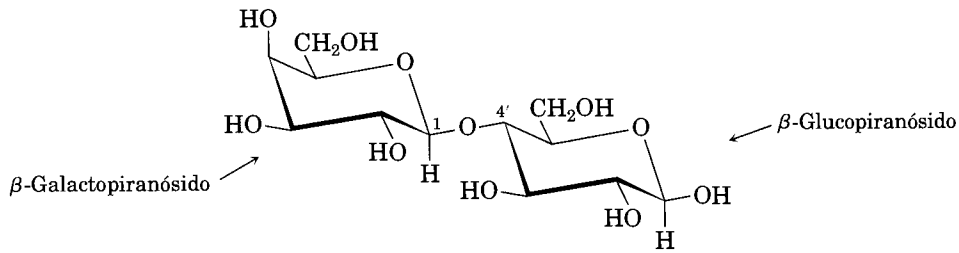
Problema 25.24 Muestre los productos que deberían obtenerse de la reacción de la celobiosa con los siguientes reactivos:

(a) $NaBH_4$ (b) Br_2, H_2O (c) CH_3COCl, piridina

Lactosa

La lactosa es un disacárido que se encuentra en la leche humana y en la de vaca. Se utiliza con prodigalidad en pastelería y fórmulas comerciales de leche para bebés. Al igual que la celobiosa y la maltosa, es un azúcar reductor. Presenta mutarrotación y es un glicósido con enlace 1,4′-β. Sin embargo, a diferencia de las dos anteriores, la lactosa contiene dos unidades *diferentes* de monosacáridos —D-glucosa y D-galactosa— unidas por un enlace glicosídico-β entre el C1 de la galactosa y el C4 de la glucosa.





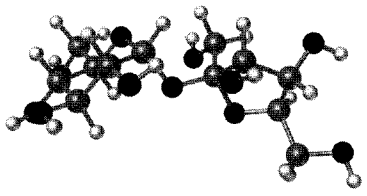
Lactosa, un 1,4′-β-glicósido
[4-*O*-(β-D-Galactopiranosil)-β-D-glucopiranósido]

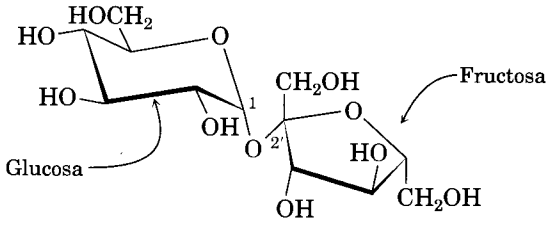
Sacarosa

La sacarosa, o azúcar de mesa común, está entre los compuestos químicos puros más abundantes en el mundo y es uno de los más conocidos por quienes no son químicos. Sea como azúcar de caña (20% en peso) o azúcar de remolacha (15% en peso) y que esté refinada o no, toda el azúcar de mesa es sacarosa.

La sacarosa es un disacárido que por hidrólisis produce un equivalente de glucosa y otro de fructosa. Esta mezcla 1:1 de glucosa y fructosa con frecuencia se conoce como *azúcar invertida*, ya que cambia el signo de la rotación óptica (se invierte) durante la hidrólisis de sacarosa ($[\alpha]_D = +66.5°$) a una mezcla de glucosa/fructosa ($[\alpha]_D \approx -22.0°$). Algunos insectos, como las abejas, tienen enzimas llamadas *invertasas* que catalizan la hidrólisis de sacarosa a una mezcla de glucosa + fructosa. En efecto, la miel es principalmente una mezcla de glucosa, fructosa y sacarosa.

A diferencia de la mayor parte de otros disacáridos, la sacarosa no es un azúcar reductor y no presenta mutarrotación. Estas observaciones significan que la sacarosa no es un hemiacetal y sugieren que la glucosa y la fructosa deben presentarse como *glicósidos*. Esto sólo es posible si los dos azúcares están unidos por un enlace glicosídico entre los carbonos anoméricos de ambas —el C1 de la glucosa y el C2 de la fructosa.





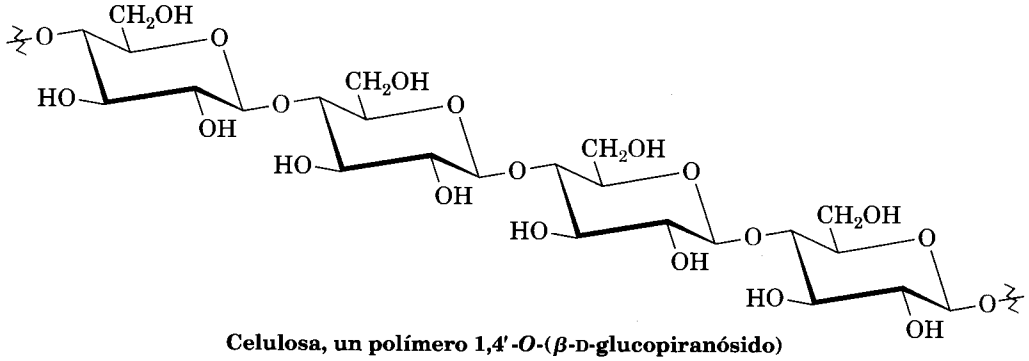
Sacarosa, un glicósido 1,2′
[2-*O*-(α-D-Glucopiranosil)-β-D-fructofuranósido]

25.10 Síntesis de polisacáridos

Los polisacáridos son carbohidratos en los cuales decenas, centenas o aun millares de azúcares simples están unidas por medio de enlaces glicósidos. Debido a que sólo tienen un grupo –OH anomérico libre en el extremo de una cadena muy larga, los polisacáridos no son azúcares reductores y no presentan una mutarrotación apreciable. La celulosa y el almidón son los polisacáridos de mayor distribución.

Celulosa

La celulosa consta de varios millares de unidades de D-glucosa enlazadas por uniones 1,4′-β-glicosídicas como las de la celobiosa. Diferentes moléculas de celulosa interactúan y forman una gran estructura agregada mantenida por enlaces de hidrógeno.



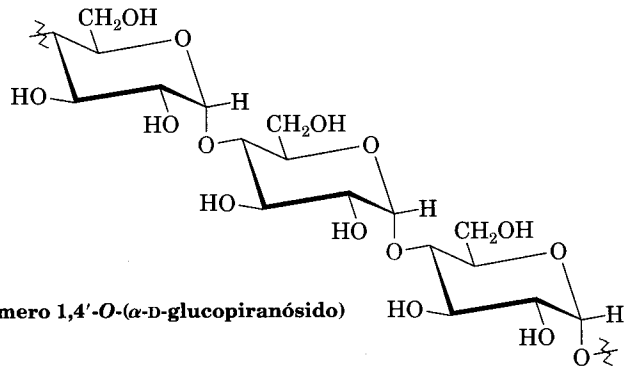
Celulosa, un polímero 1,4′-*O*-(β-D-glucopiranósido)

En la naturaleza, el uso principal de la celulosa es como material estructural para impartir resistencia y rigidez a las plantas. Las hojas, los pastos y el algodón, son principalmente celulosa. Ésta sirve también de materia prima para la

fabricación de acetato de celulosa, conocido en el comercio como rayón, y nitrato de celulosa, o algodón pólvora. El algodón pólvora es el ingrediente principal del polvo sin humo, el explosivo usado como propelente en revestimientos de artillería y en municiones para armas de fuego.

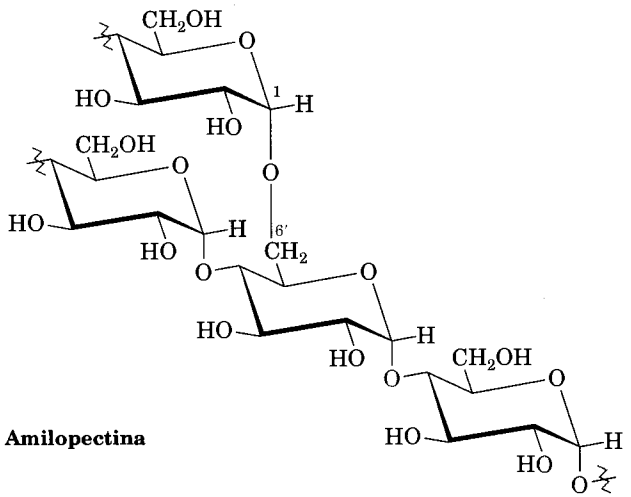
Almidón y glicógeno

Las patatas o papas, el maíz y los granos de los cereales contienen grandes cantidades de *almidón*, un polímero de glucosa en que las unidades de monosacáridos están unidas por enlaces 1,4′-α-glicosídicos como los de la maltosa. El almidón se puede separar en dos fracciones: *amilosa,* la cual es insoluble en agua fría, y *amilopectina,* soluble en agua fría. La amilosa representa alrededor del 20% en peso del almidón y consta de varios cientos de moléculas de glucosa enlazadas con uniones 1,4′-α-glicosídicas.



Amilosa, un polímero 1,4′-*O*-(α-D-glucopiranósido)

La amilopectina representa el 80 % restante del almidón y su estructura es más complicada que la de la amilosa. A diferencia de la celulosa y la amilosa, que son polímeros lineales, la amilopectina presenta *ramificaciones* 1,6′-α-glicosídicas cada 25 unidades de glucosa, más o menos.



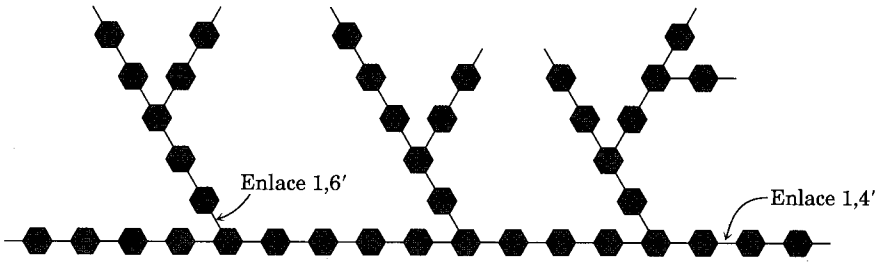
Amilopectina

La enzima *glicosidasa* digiere el almidón en la boca y el estómago. Dichas enzimas catalizan la hidrólisis de los enlaces glicosídicos y liberan moléculas de glucosa. Como la mayor parte de las enzimas, las glucosidasas son muy selectivas en su acción; sólo hidrolizan los enlaces α-glicosídicos del almidón y no afectan los enlaces β-glicosídicos de la celulosa. Así, el hombre puede comer patatas y granos, mas no pasto ni hojas.

El *glicógeno* es un polisacárido que desempeña la misma función de almacén de energía que tiene el almidón en las plantas. El organismo transforma en glicógeno los carbohidratos ingeridos cuya energía no requiere de inmediato, con lo que puede almacenarlos largo tiempo. Como la amilopectina que se encuentra en el almidón, el glicógeno contiene una estructura ramificada compleja con enlaces 1,4′ y 1,6′ (Fig. 25.14). Las moléculas de glicógeno son mayores que las de la amilopectina —hasta 100 000 unidades de glucosa— y tiene aún más ramificaciones.

FIGURA 25.14 ▼

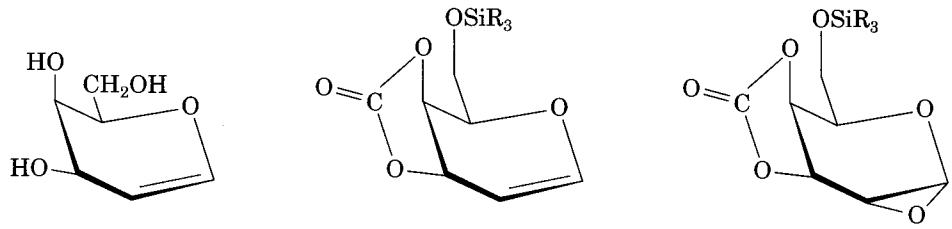
Representación de la estructura del glicógeno. Los hexágonos representan unidades de glucosa encadenadas por enlaces acetal 1,4′ y 1,6′.



Síntesis de polisacáridos

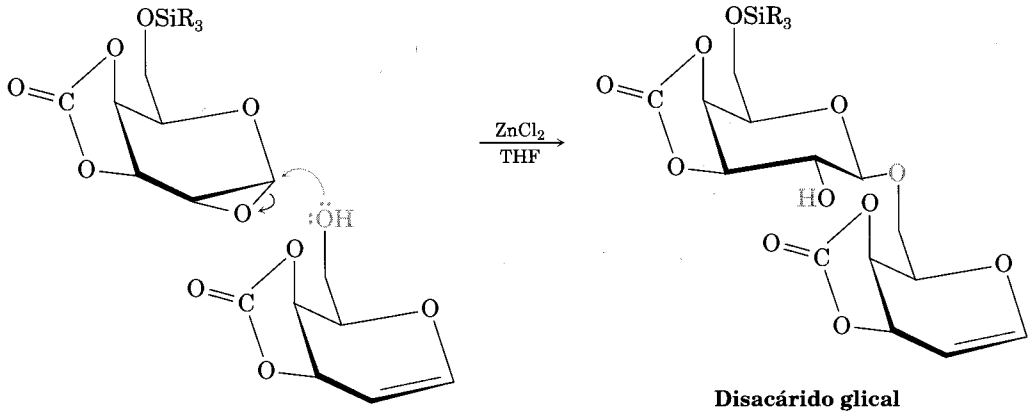
En virtud de que poseen numerosos grupos –OH de reactividad similar, la complejidad estructural de los polisacáridos es tal que su síntesis en el laboratorio ha sido un problema particularmente difícil. En la actualidad están en desarrollo varios procedimientos y al parecer se ha preparado una revolución en este campo. Entre los métodos más promisorios está el *método de ensamble de glical.*

Un *glical* es un azúcar insaturado que se prepara con facilidad a partir del monosacárido apropiado, con un doble enlace C1-C2. Con objeto de que esté listo para usarse en la síntesis de un polisacárido, hay que proteger primero su grupo –OH primario mediante la formación de un éter sililo (Sec. 17.9) y sus dos grupos –OH secundarios adyacentes con un carbonato cíclico. A continuación se oxida el glical protegido.



Glical **Glical protegido** **Epóxido**

Cuando se trata el epóxido de glical con un *segundo* glical que tenga un grupo –OH libre en presencia de $ZnCl_2$, se produce una apertura catalizada por ácido del anillo epóxido por ataque posterior (Sec. 18.8) y se forma un disacárido. El disacárido es un glical, de modo que se puede epoxidar y reacoplar para dar un trisacárido y así sucesivamente. Si se usan los azúcares apropiados en cada etapa, en principio se puede preparar una gran variedad de polisacáridos.

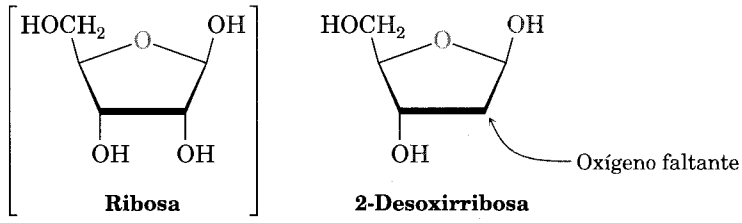


Disacárido glical

25.11 Otros carbohidratos importantes

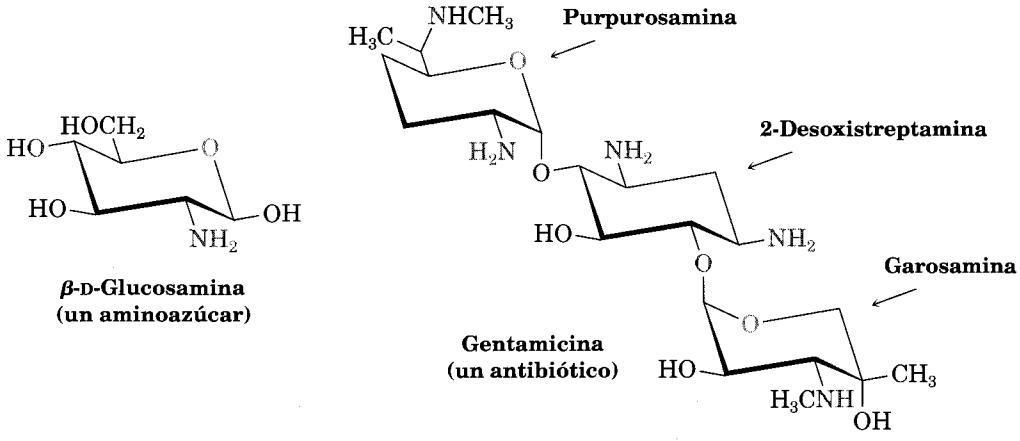
Además de los carbohidratos comunes mencionados en las secciones anteriores, hay una variedad de derivados importantes de los carbohidratos. Su semejanza estructural con los azúcares es clara, pero no son aldosas o cetosas simples.

Los **desoxiazúcares** "carecen" de un átomo de oxígeno —esto es, un –H sustituye a un grupo –OH. El desoxiazúcar más común es la 2-desoxirribosa, un azúcar que se encuentra en el ADN (ácido desoxirribonucleico). Note que la 2-desoxirribosa adopta la forma de una furanosa (con cinco miembros).



Ribosa **2-Desoxirribosa**

En los **aminoazúcares** —por ejemplo, la D-glucosamina— un $-NH_2$ reemplaza al grupo –OH. La *N*-acetilamida derivada de la D-glucosamina es la unidad monosacárida de la *quitina*, el material de construcción de la cáscara dura que protege a los insectos y crustáceos. Otros aminoazúcares se encuentran en antibióticos, como la estreptomicina y la gentamicina.



β-D-Glucosamina (un aminoazúcar)

Gentamicina (un antibiótico)

25.12 Carbohidratos de la superficie celular y vacunas de carbohidratos

Alguna vez se consideró que las únicas funciones biológicas que desempeñaban los carbohidratos eran como material estructural y fuente de energía. Aunque satisfacen estos dos propósitos, tienen muchas otras funciones bioquímicas importantes. Por ejemplo, los polisacáridos tienen una participación básica en el reconocimiento de las células, el proceso esencial mediante el que un tipo de célula distingue a otra célula. Pequeñas cadenas de polisacáridos, unidas de manera covalente con enlaces glicosídicos a los grupos hidroxilo de las proteínas (*glicoproteínas*), actúan como marcadores bioquímicos sobre la superficie de las células, según sabemos a partir de los antígenos de los grupos sanguíneos humanos.

Desde hace un siglo se sabe que la sangre humana se puede clasificar en cuatro tipos de grupos sanguíneos (A, B, AB y O), ya que no es posible trasfundir sangre de un tipo a un receptor con otro tipo, a menos que los tipos sean compatibles (tabla 25.1). Si se hiciera una mezcla incompatible, los glóbulos rojos (eritrocitos) se adherirían o *aglutinarían.*

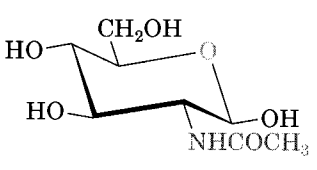
TABLA 25.1 Compatibilidad de los grupos sanguíneos humanos

Tipo sanguíneo del donador	Tipo sanguíneo del receptor			
	A	B	AB	O
A	o	x	o	x
B	x	o	o	x
AB	x	x	o	x
O	o	o	o	o

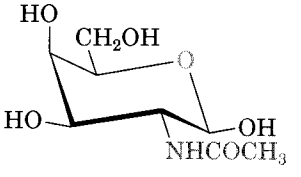
o = Compatible; x = Incompatible.

La aglutinación de eritrocitos incompatibles —lo cual indica que el sistema inmunológico del organismo ha reconocido la presencia de células extrañas en el organismo y ha formado anticuerpos en su contra— es el resultado de la presencia de polisacáridos marcadores en la superficie de las células. Las células de tipos A, B y O de los glóbulos rojos tienen marcadores característicos, llamados *determinantes antigénicos*; las células de tipo AB poseen marcadores de ambos tipos, A y B. Las estructuras determinantes de los tres grupos sanguíneos se muestran en la figura 25.15.

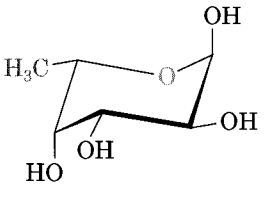
Note que participan algunos carbohidratos poco comunes. Los tres determinantes antigénicos de los grupos sanguíneos contienen azúcares *N*-acetilamino, así como el monosacárido inusual L-fucosa.



β-D-*N*-Acetilglucosamina
(D-2-Acetamino-2-desoxiglucosa)



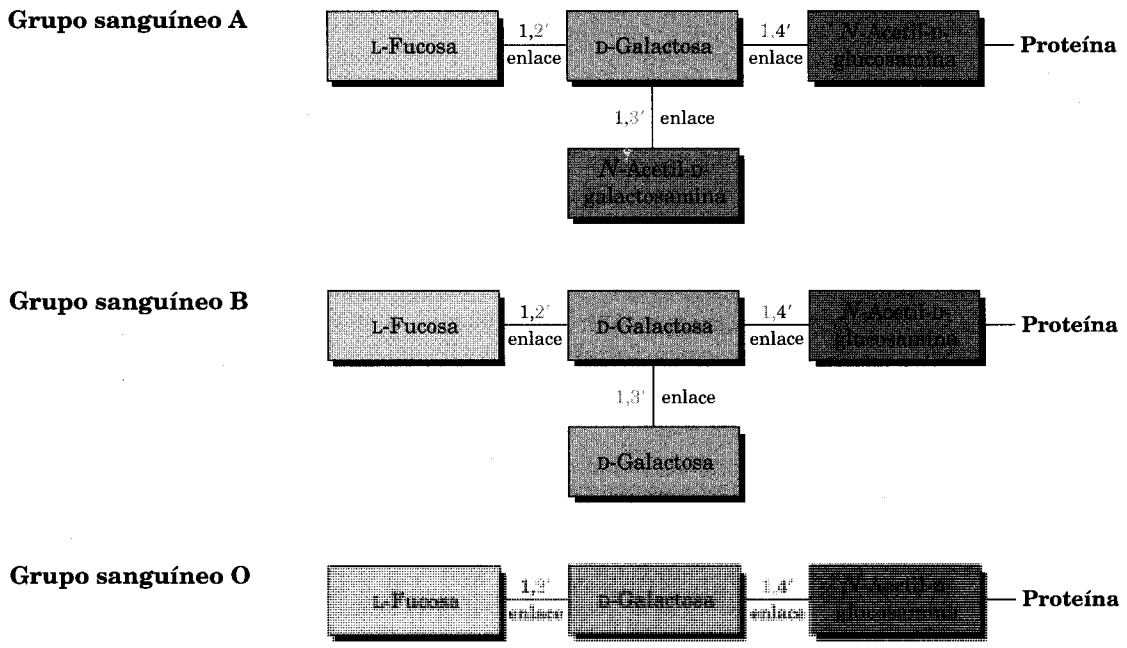
β-D-*N*-Acetilgalactosamina
(D-2-Acetamino-2-desoxigalactosa)



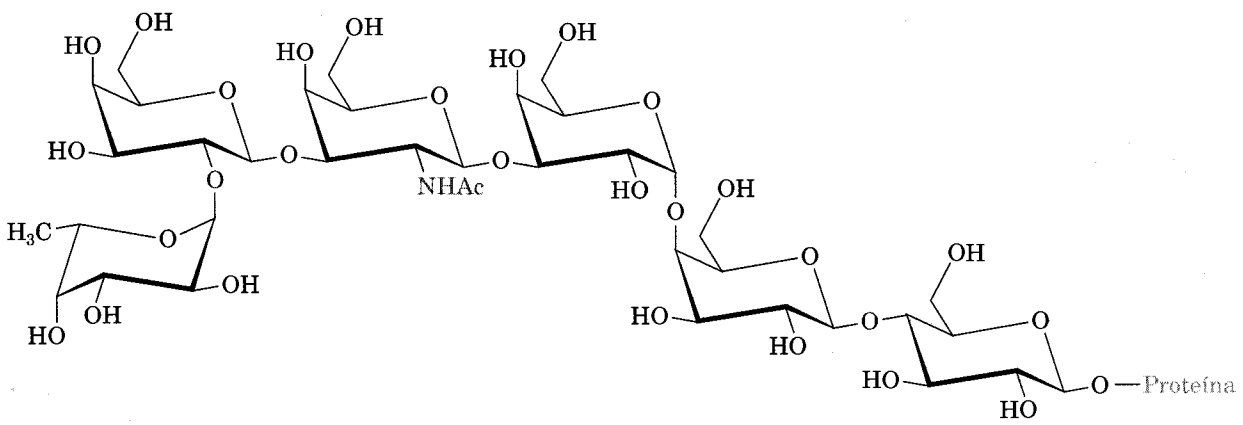
α-L-Fucosa
(L-6-Desoxigalactosa)

FIGURA 25.15 ▼

Estructuras de los determinantes antigénicos de los grupos sanguíneos A, B y O.



En la actualidad los científicos realizan una gran cantidad de investigaciones para comprender la función de los carbohidratos en el reconocimiento de las células, ya que estos trabajos ofrecen esperanzas para entender una amplia variedad de enfermedades: desde las infecciones bacterianas hasta el cáncer. La posibilidad de desarrollar vacunas anticancerosas es de particular interés, pues ayudarían al sistema inmunológico a luchar contra las células malignas. Los avances recientes en esta línea incluyen una síntesis de laboratorio del llamado *antígeno globo H*, que se encuentra en la superficie de las células cancerosas de mama, próstata, colon y páncreas. Los ratones tratados con hexasacárido globo H sintético enlazado a una proteína acarreadora desarrollaron grandes cantidades de anticuerpos, que reconocieron las células tumorales.



Antígeno globo H

QUÍMICA EN ACCIÓN

Dulzura

Diga *azúcar* y la mayoría de la gente pensará de inmediato en el sabor dulce de caramelos, postres y golosinas. En efecto, la generalidad de los carbohidratos simples tiene sabor dulce, pero el grado de dulzura varía de un azúcar a otro. Con la sacarosa (azúcar de mesa) como punto de referencia, la fructosa es unas dos veces más dulce, pero la lactosa sólo tiene una sexta parte de dulzura. Las comparaciones son difíciles, debido a que la percepción del sabor dulce varía según la concentración de la solución que se prueba. A pesar de ello, en general se acepta el orden de la tabla 25.2.

TABLA 25.2 Sabor dulce de algunos azúcares y sustitutos del azúcar

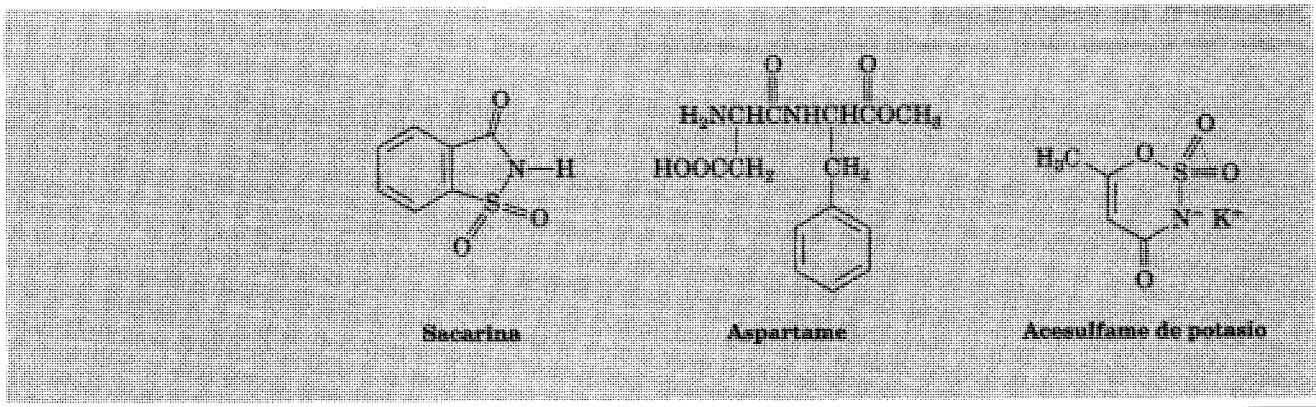
Nombre	Tipo	Dulzura
Lactosa	Disacárido	0.16
Glucosa	Monosacárido	0.75
Sacarosa	Disacárido	1.00
Fructosa	Monosacárido	1.75
Aspartame	Sintético	180
Acesulfame K	Sintético	200
Sacarina	Sintético	350



Lo real proviene de campos de caña como éste.

El deseo de muchas personas de disminuir la ingesta calórica ha llevado al desarrollo de endulzantes sintéticos como la sacarina, el aspartame y el acesulfame. Todos son mucho más dulces que los azúcares naturales, de modo que la elección de uno u otro depende del gusto personal, las regulaciones gubernamentales y (para los artículos horneados) la estabilidad al calor. La sacarina, el endulzante sintético más antiguo, se ha usado por más de un siglo, aunque deja un resabio metálico. A principios de la década de 1970 se presentaron algunas dudas respecto a su seguridad y a su carcinogenicidad potencial, pero ha quedado libre de tal sospecha. El acesulfame de potasio, el endulzante aprobado en fecha más reciente, está resultando ser muy popular en bebidas refrescantes debido al gusto que deja. Ninguno de estos endulzantes sintéticos de la lista de la tabla 25.2 tiene semejanza estructural alguna con un carbohidrato.

(continúa) ▶



Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

ácido aldárico, 1048
ácido aldónico, 1047
alditol, 1046
aldosa, 1032
aminoazúcar, 1061
anómero α, 1041
anómero β, 1041
azúcar D, 1035
azúcar L, 1035
azúcar reductor, 1047
azúcar sencillo, 1031
carbohidrato, 1031
carbohidrato complejo, 1031
centro anomérico, 1041
cetosa, 1032
degradación de Wohl, 1050
desoxiazúcar, 1061
disacárido, 1031
enlace 1,4′, 1055
furanosa, 1039
glicósido, 1045
monosacárido, 1031
mutarrotación, 1041
piranosa, 1039
polisacárido, 1031
reacción de Koenigs-Knorr, 1045
síntesis de Kiliani-Fischer, 1049

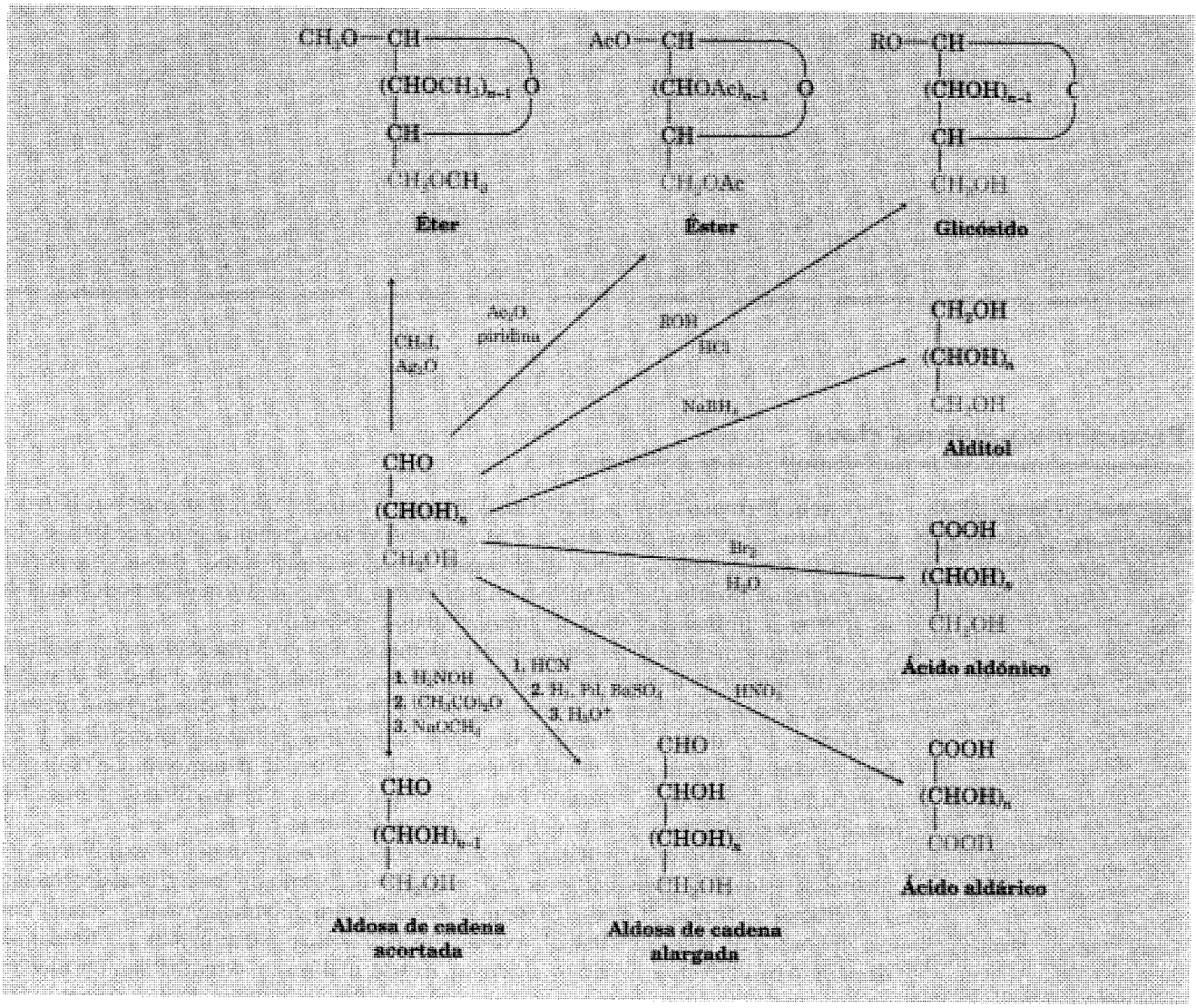
Los **carbohidratos** son polihidroxialdehídos y cetonas. Se clasifican con base en el número de átomos de carbono y la clase de grupo carbonilo que contienen. La glucosa, por ejemplo, es una aldohexosa, un azúcar aldehídico de seis carbonos. Los **monosacáridos** se clasifican en **azúcares D** o **L**, según la estereoquímica de su centro de quiralidad más alejado del grupo carbonilo.

Los monosacáridos se encuentran normalmente como hemiacetales cíclicos, no como aldehídos o cetonas de cadena abierta. El enlace hemiacetal es el resultado de la reacción entre el grupo carbonilo y un grupo –OH alejado tres o cuatro carbonos. Un hemiacetal cíclico de cinco miembros se llama **furanosa,** y un hemiacetal cíclico de seis miembros recibe el nombre de **piranosa.** La ciclación lleva a la formación de un centro de quiralidad nuevo y la producción de dos hemiacetales diastereoméricos, denominados **anómeros** α y β.

Gran parte de la química de los monosacáridos es la conocida química de los alcoholes y los aldehídos/cetonas. Así, el grupo hidroxilo de los carbohidratos forma ésteres y éteres. El grupo carbonilo de un monosacárido se puede reducir con $NaBH_4$ a fin de obtener **alditol,** oxidar con Br_2 acuoso para formar un **ácido aldónico** o con HNO_3 a fin de producir un **ácido aldárico,** o tratar con un alcohol en presencia de ácido para originar un **glicósido.** La cadena de los monosacáridos se puede alargar mediante la **síntesis de Kiliani–Fischer** en varias etapas o acortar por medio de la **degradación de Wohl.**

Los **disacáridos** son carbohidratos complejos en los cuales dos azúcares sencillos están enlazados por una unión glicósida entre el carbono **anomérico** de una unidad y un hidroxilo de la segunda unidad. Las dos azúcares pueden ser la misma, como en la maltosa y la celobiosa, o diferentes, como en la lactosa y la sacarosa. El enlace glicósido puede ser α (maltosa) o β (celobiosa, lactosa) y efectuarse con cualquier hidroxilo del segundo azúcar. El más común es un **enlace 1,4′** (celobiosa, maltosa), pero se conocen otros como 1,2′ (sacarosa).

Resumen de reacciones

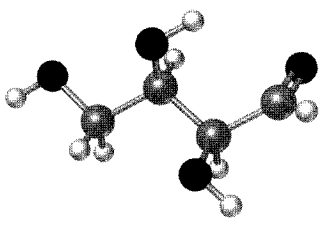


Visualización de la química

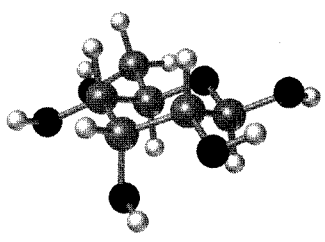
(Los problemas 25-1 a 25.24 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

25.25 Identifique las aldosas siguientes y diga si se trata de un azúcar D o L.

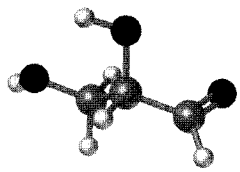
(a)

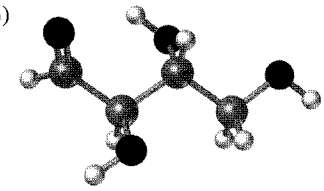


(b)

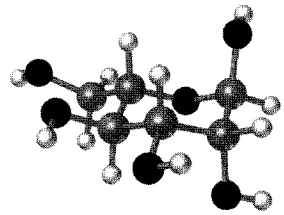


25.26 Trace las proyecciones de Fischer de estas moléculas, colocando el grupo carbonilo en la parte superior como es usual. Identifique cada azúcar como D o L.

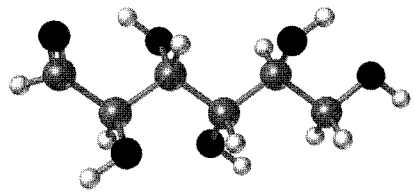
(a) 

(b) 

25.27 La estructura siguiente es la de una L-aldohexosa en su forma piranosa. identifíquela y diga si se trata del anómero α o β.



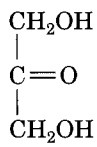
25.28 El modelo siguiente es de una aldohexosa:

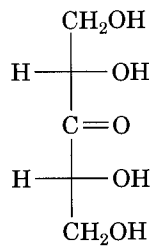


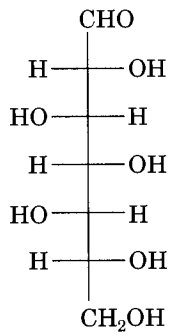
(a) Dibuje proyecciones de Fischer del azúcar, su enantiómero y un diastereómero.
(b) ¿Es un azúcar D o L? Explique su respuesta.
(c) Trace el anómero β del azúcar en su forma furanosa.

Problemas adicionales

25.29 Clasifique cada uno de los azúcares siguientes. (Por ejemplo, la glucosa es una aldohexosa.)

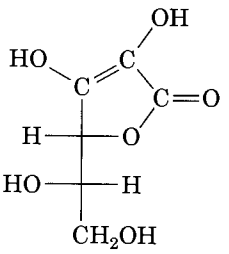
(a)


(b)


(c)


25.30 Escriba estructuras de cadena abierta para los compuestos siguientes:
(a) Cetotetrosa
(b) Cetopentosa
(c) Desoxialdohexosa
(d) Aminoazúcar de cinco carbonos
(e) Anómero α
(f) Disacárido con enlace β-1,4′

25.31 ¿El ácido ascórbico (vitamina C) tiene configuración D o L?

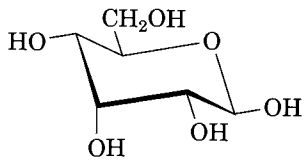


Ácido ascórbico

25.32 Dibuje la forma furanosa tridimensional del ácido ascórbico (problema 25.31) y asigne la estereoquímica *R* o *S* a cada centro de quiralidad.

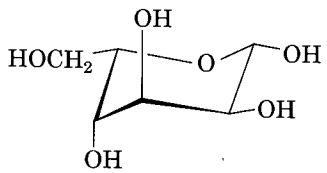
25.33 Dibuje proyecciones de Fischer para las dos D-aldoheptosas cuya estereoquímica en C3, C4, C5 y C6 es igual a la de la D-glucosa en C2, C3, C4 y C5.

25.34 La estructura cíclica que sigue es la de la alosa. ¿Es una forma furanosa o piranosa? ¿Es un anómero α o β ¿Es un azúcar D o L?



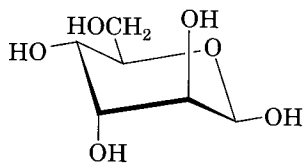
Alosa

25.35 ¿Cuál es el nombre completo del azúcar siguiente?

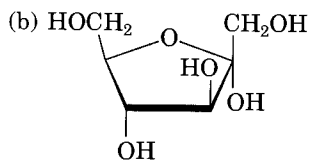


25.36 Escriba los azúcares siguientes en sus formas de cadena abierta:

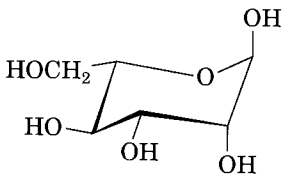
(a)



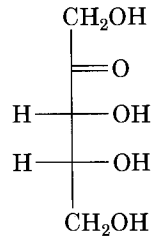
(b)



(c)



25.37 Dibuje la D-ribulosa en su forma β-hemiacetálica cíclica de cinco miembros.



Ribulosa

25.38 Observe la estructura de la D-talosa en la figura 25.3 y dibuje el anómero β en su forma piranosa. Identifique los sustituyentes del anillo como axiales o ecuatoriales.

25.39 Trace estructuras para los productos que espera obtener de la reacción de la β-D-talopiranosa con cada uno de los reactivos siguientes:

(a) $NaBH_4$ en H_2O (b) HNO_3 diluido en caliente (c) Br_2, H_2O
(d) CH_3CH_2OH, HCl (e) CH_3I, Ag_2O (f) $(CH_3CO)_2O$, piridina

25.40 Muchos otros azúcares además de la glucosa presentan mutarrotación. Por ejemplo, α-D-galactopiranosa tiene $[\alpha]_D = +150.7°$, y la β-D-galactopiranosa, $[\alpha]_D = +52.8°$. Si algún anómero se disuelve en agua y se permite que alcance el equilibrio, la rotación específica de la solución es +80.2°. ¿Cuáles son los porcentajes de cada anómero en el equilibrio? Dibuje las formas piranosa de ambos anómeros.

25.41 ¿Cuántas D-2-cetohexosas son posibles? Dibújelas.

25.42 Una de las D-2-cetohexosas se llama *sorbosa* y cuando se trata con $NaBH_4$ produce una mezcla de gulitol e iditol. ¿Cuál es la estructura de la sorbosa? (Véase el problema 25.41.)

25.43 Otra D-2-cetohexosa, la *psicosa*, produce una mezcla de alitol y altritol cuando se reduce con $NaBH_4$. ¿Cuál es la estructura de la psicosa? (Véase el problema 25.41.)

25.44 Fischer preparó la L-gulosa necesaria para su prueba de la estructura de la glucosa de esta manera: oxidó la D-glucosa hasta ácido D-glucárico, el cual puede formar dos lactonas con anillo de seis miembros. Separó ambas y las redujo con amalgama de sodio, con lo que obtuvo D-glucosa y L-gulosa. ¿Cuáles son las estructuras de las dos lactonas y cuál se reduce a L-gulosa?

25.45 ¿Qué otra D-aldohexosa da el mismo alditol que la D-talosa?

25.46 ¿Cuál de las ocho D-aldohexosas da los mismos ácidos aldáricos que sus enantiómeros L?

25.47 ¿Cuál de las otras tres D-aldopentosas da el mismo ácido aldárico que la L-lixosa?

25.48 Dibuje la estructura de la L-galactosa y conteste las preguntas siguientes:

(a) ¿Cuál otra aldohexosa da el mismo ácido aldárico que la L-galactosa por oxidación con HNO_3 caliente?
(b) ¿Dicha aldohexosa es un azúcar D o un azúcar L?
(c) Dibuje esa otra aldohexosa en su conformación más estable de piranosa.

25.49 La genciobiosa, un disacárido raro que se halla en el azafrán y la genciana, es un azúcar reductor y por hidrólisis con ácido acuoso sólo forma D-glucosa. La reacción de la genciobiosa con yodometano y Ag_2O produce un derivado octametílico, el cual se puede hidrolizar con ácido acuoso para obtener un equivalente de 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucopiranosa y un equivalente de 2,3,4-tri-*O*-metil-D-glucopiranosa. Si la genciobiosa contiene un enlace glicósido β, ¿cuál es su estructura?

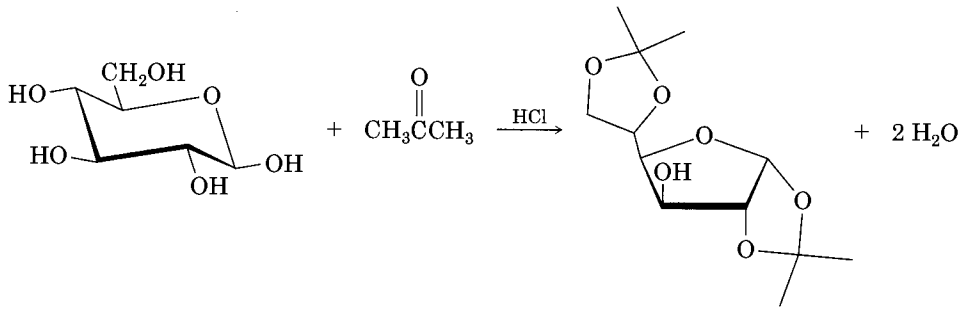
25.50 La amigdalina o laetrilo, es un glicósido aislado en 1830 a partir de las semillas de almendra y de chabacano. Se sabe que es un *glicósido cianogénico* porque su hidrólisis ácida libera HCN, benzaldehído y dos equivalentes de D-glucosa. Los estudios de su estructura han demostrado que es un glicósido β de la cianohidrina del benzaldehído con genciobiosa (problema 25.49). Dibuje la estructura de la amigdalina.

25.51 La trealosa es un disacárido no reductor que al hidrolizarse con ácido acuoso da dos equivalentes de D-glucosa. La metilación, seguida por hidrólisis, produce dos equivalentes de 2,3,4,6-tetra-*O*-metilglucosa. ¿Cuántas estructuras son posibles para la trealosa?

25.52 La trealosa (problema 25.51) es rota por enzimas que hidrolizan los α-glicósidos, pero no por enzimas que hidrolizan los β-glicósidos. ¿Cuál es la estructura y el nombre sistemático de la trealosa?

25.53 La isotrealosa y la neotrealosa son químicamente similares a la trealosa (problemas 25.51 y 25.52), excepto que la neotrealosa sólo se hidroliza con la encimas β-glicosidasas, en tanto que la isotrealosa se hidroliza con cualquiera de las enzimas α y β glicosidasas. ¿Cuáles son las estructuras de la isotrealosa y la neotrealosa?

25.54 La D-glucosa reacciona con acetona en presencia de ácido y da 1,2:5,6-diisopropilideno-D-glucofuranosa. Proponga un mecanismo.



1,2:5,6-Diisopropilideno-D-glucofuranosa

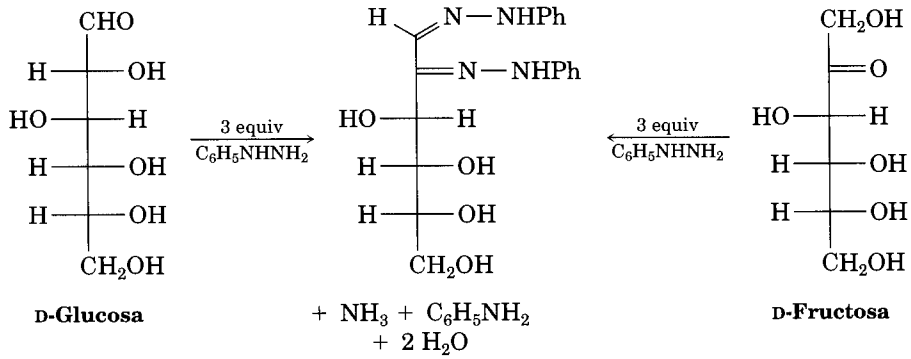
25.55 La D-manosa reacciona con acetona y da un derivado diisopropilideno (véase el problema 25.54) que sigue siendo reductor del reactivo de Tollens. Proponga una estructura posible para este derivado.

25.56 Sugiera un mecanismo que explique por qué el ácido D-glucónico y el ácido D-manónico se interconvierten cuando se calientan en piridina como disolvente.

25.57 Los *ciclitoles* son un grupo de derivados de azúcares carbocíclicos que tienen la formulación general 1,2,3,4,5,6-ciclohexanohexol. ¿Cuántos ciclitoles estereoisómeros son posibles? Dibuje sus formas en silla.

25.58 El compuesto A es una D-aldopentosa que se puede oxidar hasta un ácido aldárico B sin actividad óptica. Con la extensión de cadena de Kiliani-Fischer, A se convierte en C y D, C se puede oxidar a un ácido aldárico E activo ópticamente pero D se oxida hasta un ácido aldárico F sin actividad óptica. ¿Cuáles son las estructuras de A-F?

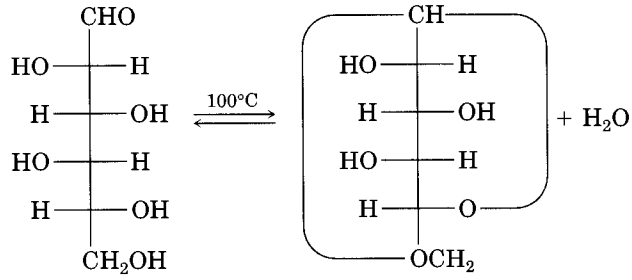
25.59 Los azúcares sencillos reaccionan con la fenilhidrazina, $C_6H_5NHNH_2$ y dan derivados cristalinos llamados *osazonas*. Sin embargo, la reacción es un poco complicada, como lo demuestra el hecho de que la glucosa y la fructosa dan la misma osazona.



D-Glucosa **D-Fructosa**

(a) Dibuje la estructura de un tercer azúcar que produzca la misma osazona que la glucosa y la fructosa.
(b) Con la glucosa como ejemplo, la primera etapa en la formación de osazona es la reacción del azúcar con la fenilhidrazina que da una imina llamada *fenilhidrazona*. Dibuje la estructura de este producto.
(c) Las etapas segunda y tercera en la formación de la osazona son la tautomerización de la fenilhidrazona que produce un enol, y la eliminación de anilina, que da una cetoimina. Trace las estructuras de ambos, el tautómero enol y la cetoimina.
(d) La etapa final es la reacción de la cetoimina con dos equivalentes de fenilhidrazina, la cual da osazona más amoniaco. Proponga un mecanismo para esta etapa.

25.60 Cuando se calienta a 100°C, la D-idosa sufre una pérdida irreversible de agua y existe principalmente como 1,6-anhidro-D-idopiranosa.

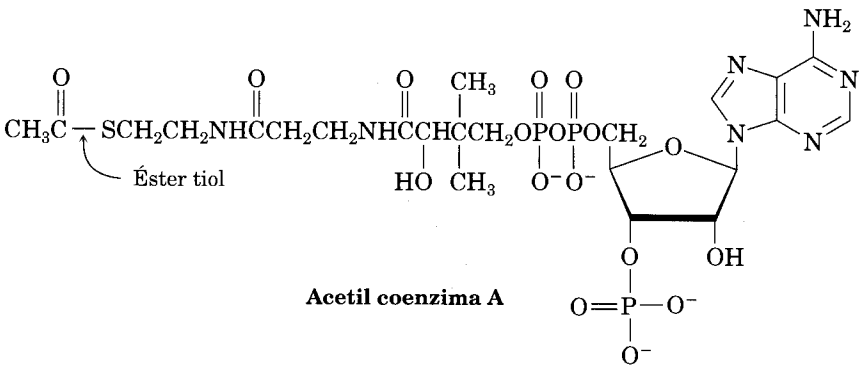


D-Idosa **1,6-Anhidro-D-idopiranosa**

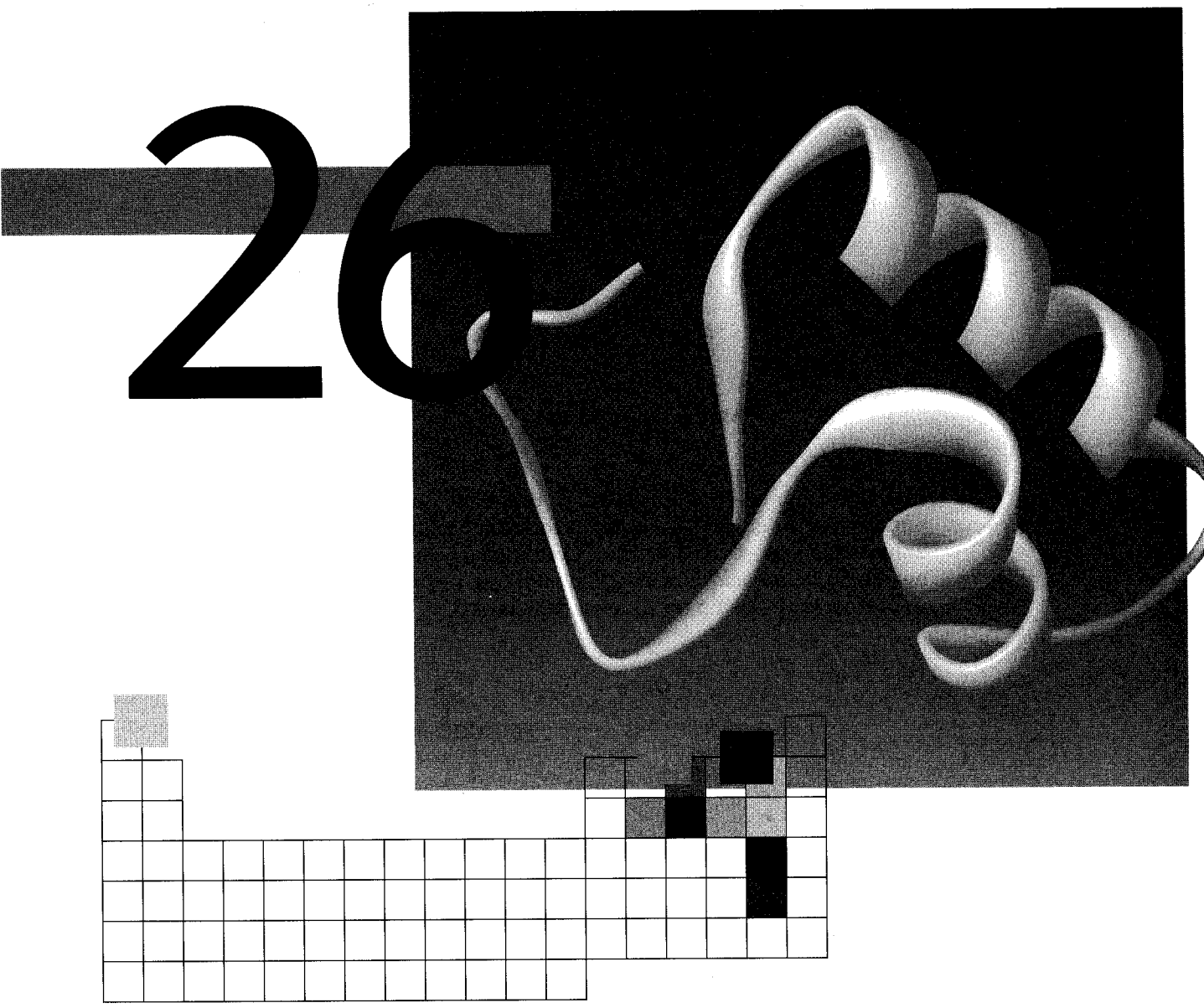
(a) Dibuje la D-idosa en su forma piranosa, mostrando la conformación en silla del anillo, la más estable.
(b) ¿Cuál es más estable, α-D-idopiranosa o β-D-idopiranosa? Explique su respuesta.
(c) Trace la 1,6-anhidro-D-idopiranosa en su conformación más estable.
(d) Cuando se calienta a 100°C en las mismas condiciones usadas para la D-idosa, la D-glucosa no pierde agua ni adopta la forma 1,6-anhidro. Explique el motivo.

Perspectiva

25.61 La acetil coenzima A (acetil CoA) es el intermedio clave en el metabolismo de los alimentos. ¿Qué azúcar se encuentra en la acetil CoA? (Véase la Sec. 29.5.)



Acetil coenzima A

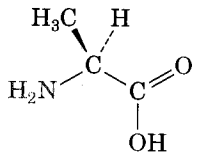


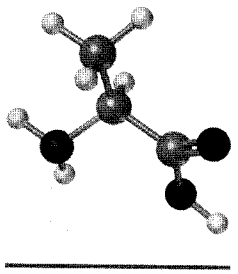
26

Biomoléculas: aminoácidos, péptidos y proteínas

Las proteínas son biomoléculas grandes que se encuentran en todo organismo viviente. Existen muchos tipos y tienen funciones biológicas diferentes. La queratina de la piel y las uñas, la fibroína de la seda, las telas de la araña y la mayor parte de las enzimas que catalizan los millares de reacciones biológicas dentro de las células son proteínas. Sea cual sea su función, todas las proteínas están construidas de muchas unidades de *aminoácidos* enlazados en una cadena larga.

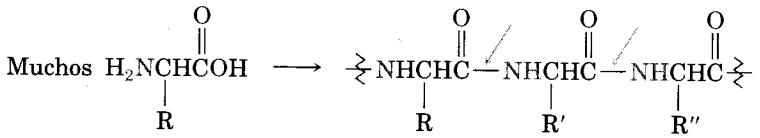
Los **aminoácidos**, como su nombre lo indica, son bifuncionales. Contienen un grupo amino básico, y un grupo carboxilo ácido:





Alanina, un aminoácido

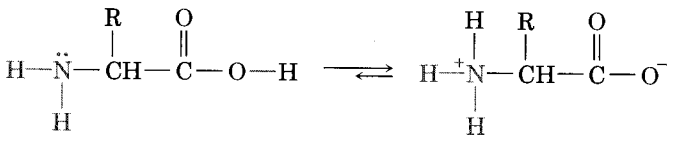
Su valor como bloques biológicos de construcción proviene del hecho de que se pueden asociar en grandes cadenas formando enlaces amida entre el $-NH_2$ de un aminoácido y el –COOH de otro. Con fines de clasificación, las cadenas con menos de 50 aminoácidos suelen denominarse **péptidos**, en tanto que el término **proteína** se reserva para cadenas más largas.



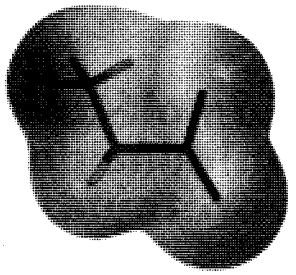
Péptido (muchos enlaces amida)

26.1 Estructuras de aminoácidos

Como los aminoácidos contienen un grupo ácido y un grupo básico, presentan una reacción ácido-base y se encuentran principalmente en la forma de un ion dipolar, o **zwitterion** (del alemán *zwitter*, "híbrido"):



Zwitterion

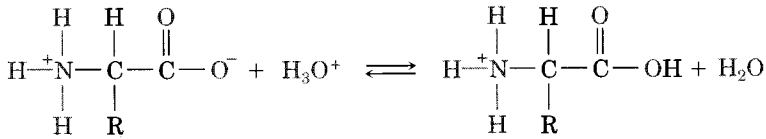


$H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^-$

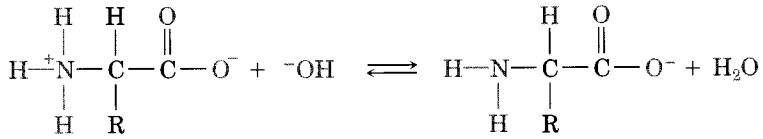
Los iones dipolo de los aminoácidos son sales internas y por ello tienen muchas de las propiedades físicas asociadas con las sales. Poseen momentos dipolares grandes, son solubles en agua e insolubles en hidrocarburos, y son sustancias

cristalinas con puntos de fusión altos. Además, los aminoácidos son *anfóteros:* Pueden reaccionar como ácidos o bases, dependiendo de las circunstancias. En solución acuosa ácida, un ion dipolo de un aminoácido es una base que *acepta* un protón para formar un catión; en solución acuosa básica, es un ácido que *pierde* un protón y da lugar a un anión.

En solución ácida

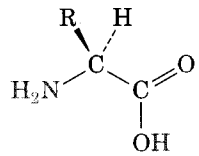


En solución básica

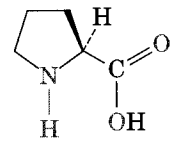


Note que el carboxilato, $-COO^-$, no el grupo amino, actúa como sitio básico y acepta un protón en solución ácida. De modo similar, el catión amonio, $-NH_3^+$, no el grupo carboxilo, funciona como el sitio acídico y dona un protón en solución básica.

En la tabla 26.1 se presentan las estructuras de los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas en la forma que predomina dentro de las células a pH 7.3. Todos son **α–aminoácidos**, lo que significa que el grupo amino en cada uno es un sustituyente en el carbono α —el siguiente al grupo carbonilo—. Note que 19 de los 20 aminoácidos son aminas primarias, RNH_2, y sólo difieren en la naturaleza del sustituyente adosado al carbono α, llamado **cadena lateral**. Sin embargo, la prolina es una amina secundaria cuyo nitrógeno y los carbonos α son parte de un anillo pirrolidina de cinco miembros.



α-Aminoácido primario (R = una cadena lateral)

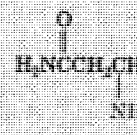
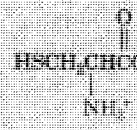
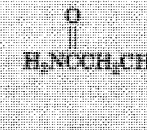
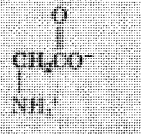
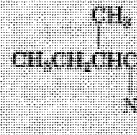
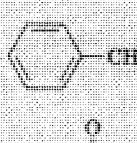
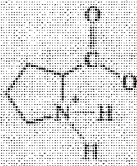
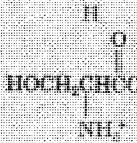


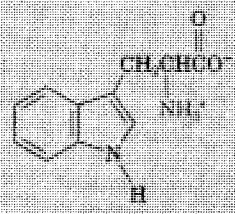
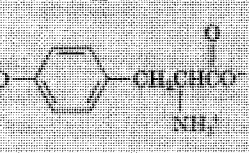
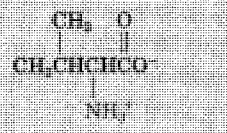
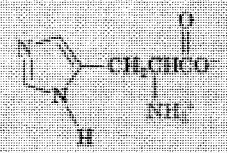
Prolina, α-aminoácido secundario

Observe que nos referimos a cada uno de los aminoácidos de la tabla 26.1 con un código abreviado de tres letras; Ala para alanina, Gly para glicina y así sucesivamente. Además, también se suele usar un código de una letra, como se ve entre paréntesis en la tabla.

Con excepción de la glicina, H_2NCH_2COOH, los carbonos α de los aminoácidos son centros de quiralidad. Por lo tanto, son posibles dos formas enantiómeras, pero en la naturaleza sólo se utiliza un enantiómero para la construcción de proteínas. En las proyecciones de Fischer, los aminoácidos que se encuentran en forma natural se representan colocando el grupo –COOH en la parte superior y

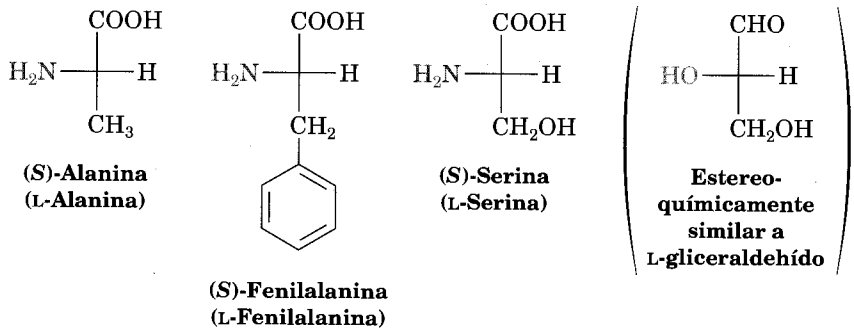
TABLA 26.1 Los 20 aminoácidos comunes de las proteínas. (Las formas que se presentan predominan a pH = 7.3.)

Nombre	Abreviaturas	PM	Estructura	pK_{a1} α-COOH	pK_{a2} α-NH_3^+	pK_a de la cad. lat.	Punto isoeléctrico
Aminoácidos neutros							
Alanina	Ala (A)	89		2.34	9.69	—	6.01
Asparagina	Asn (N)	132		2.02	8.80	—	5.41
Cisteína	Cys (C)	121		1.96	10.28	8.18	5.07
Glutamina	Gln (Q)	146		2.17	9.13	—	5.65
Glicina	Gly (G)	75		2.34	9.60	—	5.97
Isoleucina	Ile (I)	131		2.36	9.60	—	6.02
Leucina	Leu (L)	131		2.36	9.60	—	5.98
Metionina	Met (M)	149		2.28	9.21	—	5.74
Fenilalanina	Phe (F)	165		1.83	9.13	—	5.48
Prolina	Pro (P)	115		1.99	10.60	—	6.30
Serina	Ser (S)	105		2.21	9.15	—	5.68

Nombre	Abreviaturas	PM	Estructura	pK_{a1} α-COOH	pK_{a2} α-NH_3^+	pK_a de la cad. lat.	Punto isoeléctrico
Treonina	Thr (T)	119		2.09	9.10	—	5.60
Triptofano	Trp (W)	204		2.83	9.39	—	5.89
Tirosina	Tyr (Y)	181		2.20	9.11	10.07	5.66
Valina	Val (V)	117		2.32	9.62	—	5.96
Aminoácidos ácidos							
Ácido aspártico	Asp (D)	133		1.88	9.60	3.65	2.77
Ácido glutámico	Glu (E)	147		2.19	9.67	4.25	3.22
Aminoácidos básicos							
Arginina	Arg (R)	174		2.17	9.04	12.48	10.76
Histidina	His (H)	155		1.82	9.17	6.00	7.59
Lisina	Lys (K)	146		2.18	8.95	10.53	9.74

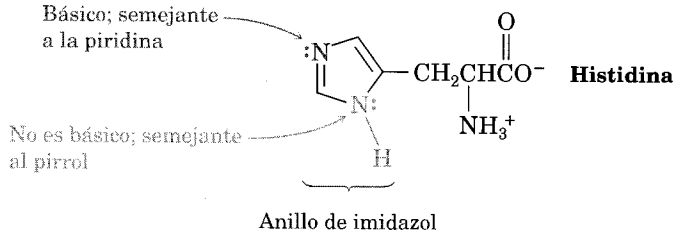
la cadena lateral abajo, como se dibuja un carbohidrato (Sec. 25.2), luego se coloca el grupo $-NH_2$ a la izquierda.

Debido a su similitud estereoquímica con los azúcares L (Sec. 25.3), nos referimos a los aminoácidos α que se encuentran en forma natural como aminoácidos L.



Los 20 aminoácidos comunes se pueden clasificar después como neutros, ácidos o básicos, dependiendo de la estructura de sus cadenas laterales; 15 de los 20 tienen cadenas laterales neutras; dos (ácido aspártico y ácido glutámico), una función ácido carboxílico extra en sus cadenas laterales, y tres (lisina, arginina, e histidina), grupos amino básicos en sus cadenas laterales. Advierta que cisteína y tirosina se han clasificado como aminoácidos neutros, aunque tienen cadenas laterales poco ácidas y se pueden desprotonar en una solución fuertemente ácida.

A un pH de 7.3 que se halla en las células, los grupos carboxílicos de la cadena lateral del ácido aspártico y del ácido glutámico están disociados y se encuentran como iones carboxilato, $-CO_2^-$. De igual forma, los nitrógenos básicos de la cadena lateral de la lisina y la arginina están protonados a pH = 7.3 y se encuentran como iones amonio, $-NH_3^+$. Sin embargo, la histidina que contiene un anillo heterocíclico de imidazol en su cadena lateral no tiene la suficiente basicidad para protonarse a pH 7.3. Note que sólo el nitrógeno con doble enlace con la histidina, semejante al de la piridina, es básico. El nitrógeno con enlaces sencillos similares al pirrol no es básico porque su par de electrones solitarios forman parte del sexteto aromático de electrones π del anillo de imidazol (Sec. 24.4).



Problema 26.1 ¿Cuántos de los aminoácidos que se muestran en la tabla 26.1 contienen: a) anillo aromático, b) azufre, c) alcoholes y d) cadenas laterales hidrocarbonadas?

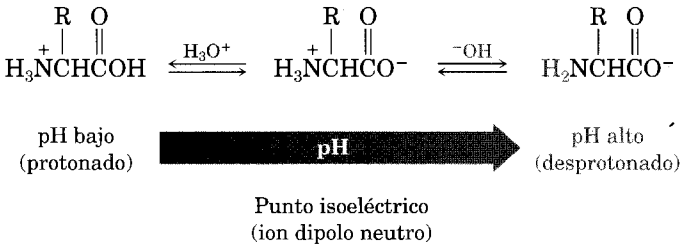
Problema 26.2 Dieciocho de los 19 L-aminoácidos tienen la configuración *S* en el carbono α. La cisteína es el único aminoácido L con una configuración *R*. Explique la razón.

Problema 26.3 El aminoácido treonina ácido (2*S*, 3*R*)-2-amino-3-hidroxibutanoico tiene dos centros de quiralidad. Trace una proyección de Fischer de la treonina.

Problema 26.4 Dibuje una proyección de Fischer de un diastereómero de la treonina e identifique sus centros de quiralidad como *R* o *S* (problema 26.3).

26.2 Puntos isoeléctricos

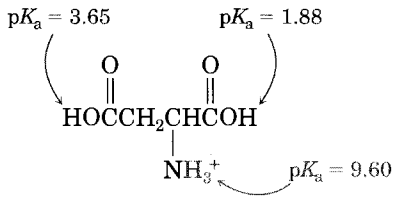
En solución ácida, un aminoácido se protona y se encuentra principalmente como un catión. En solución básica, se desprotona y se presenta como anión. Así, debe haber un pH intermedio al cual el aminoácido esté equilibrado entre las formas aniónica y catiónica y se encuentre como el ion dipolo neutro. Este pH se llama **punto isoeléctrico p*I*** del aminoácido.



El punto isoeléctrico de un aminoácido depende de su estructura (la tabla 26.1 da los valores de los 20 aminoácidos). Los 15 aminoácidos con cadenas laterales neutras o algo ácidas tienen puntos isoeléctricos cercanos a la neutralidad, en el intervalo de pH entre 5.0 a 6.5. Los dos aminoácidos con cadenas laterales más ácidas, presentan puntos isoeléctricos a un pH menor, de modo que se suprime la disociación del –COOH extra de la cadena lateral, y los tres aminoácidos con cadenas laterales básicas tienen puntos isoeléctricos a un pH más elevado, de suerte que se elimina la protonación del grupo amino extra.

Note que los puntos isoeléctricos de los 13 aminoácidos sin cadena lateral ácida o básica son el promedio de las dos constantes de disociación, pK_{a1} y pK_{a2}. La alanina, por ejemplo, tiene $pK_{a1} = 2.34$ y $pK_{a2} = 9.69$, de modo que el p*I* de la alanina es (2.34 + 9.69)/2 o 6.01. Para los cuatro aminoácidos con una cadena lateral muy ácida o poco ácida, el p*I* es el promedio de los dos valores *más bajos* de pK_a; por último, para los tres aminoácidos con una cadena lateral básica, el p*I* es el promedio de los dos valores *más altos* de pK_a.

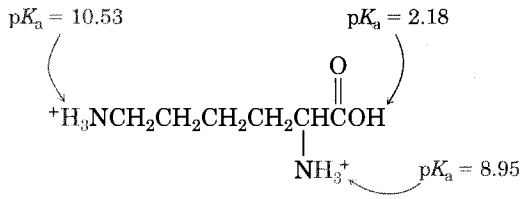
Ácido



Ácido aspártico

$$pI = \frac{1.88 + 3.65}{2} = 2.77$$

Básico



Lisina

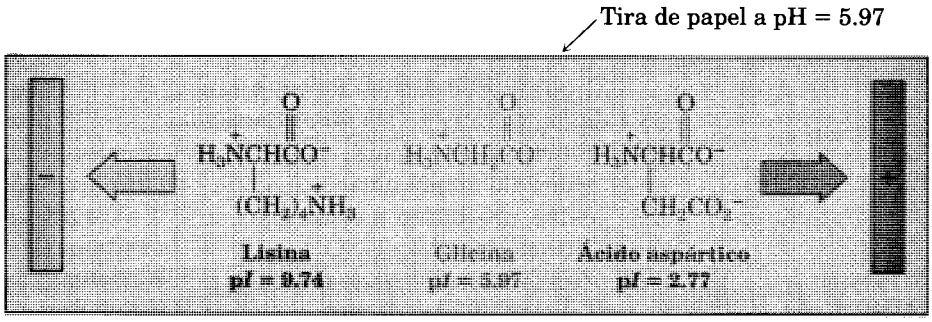
$$pI = \frac{8.95 + 10.53}{2} = 9.74$$

Aprovechamos la ventaja de las diferencias en los puntos isoeléctricos para separar una mezcla de aminoácidos o de proteínas en sus constituyentes puros. Si usamos una técnica conocida como **electroforesis**, una solución de diferentes aminoácidos o proteínas se coloca cerca del centro de una tira de papel o de un gel. El papel —o en su caso el gel— está humedecido con un amortiguador acuoso a un pH dado y los electrodos se conectan a los extremos de esa tira. Cuando se aplica un potencial eléctrico, los aminoácidos con cargas negativas (los que se han desprotonado a causa de que el pH del amortiguador es más alto que sus puntos isoeléctricos) migran despacio hacia el electrodo positivo. Al mismo tiempo, los aminoácidos con cargas positivas (los que se han protonado porque el pH del amortiguador es menor que su punto isoeléctrico) migran hacia el electrodo negativo.

Los diferentes aminoácidos migran a velocidades distintas, dependiendo de su punto isoeléctrico y del pH del amortiguador acuoso. Así, es posible separar los diversos aminoácidos. En la figura 26.1 se ilustra esta separación para una mezcla de lisina (básica), glicina (neutra) y ácido aspártico (ácido).

FIGURA 26.1 ▼

Separación de una mezcla de aminoácidos por electroforesis. A pH=5.97, las moléculas de glicina son neutras y no migran; las moléculas de lisina están protonadas y migran hacia el electrodo negativo; las moléculas de ácido aspártico están desprotonadas y migran hacia el electrodo positivo.



Si se conocen los valores exactos de pK_a para los sitios ácidos de un aminoácido (tabla 26.1), se pueden calcular los porcentajes de las formas protonadas, neutras y desprotonadas en una solución a un pH dado.

Para cualquier ácido tenemos

$$pK_a = -\log\frac{[H3O^+][A^-]}{[HA]}$$

$$= -\log[H3O^+] - \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

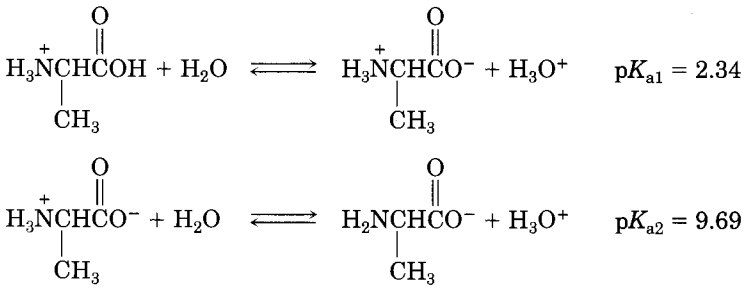
$$= pH - \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

Al rearreglar tenemos la **ecuación de Henderson-Hasselbalch**

$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{o} \quad \log\frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

De acuerdo con dicha ecuación, el logaritmo de la concentración de la base conjugada [A^-] dividido entre la concentración del ácido [HA] es igual al pH de la solución menos la pK_a del ácido. Así pues, si conocemos el pH de la solución y la pK_a del ácido, podemos calcular la relación de [A^-] a [HA] en la solución. Además, cuando el pH = pK_a, las dos formas HA y A^- se encuentran en cantidades iguales.

Para ver cómo utilizar la ecuación de Henderson–Hasselbalch, encontremos las especies que están presentes en una solución 1.00 M de alanina a pH = 9.00. Según los datos de la tabla 26.1, la alanina protonada [$^+H_3NCH(CH_3)COOH$] tiene un pK_{a1} = 2.34, y la alanina neutra, como ion dipolo [$^+H_3NCH(CH_3)CO_2^-$], tiene una pK_{a2} = 9.69.



Como el pH de nuestra solución está mucho más cerca de pK_{a2} que de pK_{a1}, necesitamos usar pK_{a2} para nuestros cálculos. De la ecuación de Henderson-Hasselbalch, tenemos

$$\log\frac{[A^-]}{[HA]} = \text{pH} - pK_a = 9.00 - 9.69 = -0.69$$

de modo que

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = \text{antilog}(-0.69) = 0.20 \qquad \text{y} \qquad [A^-] = (0.20)[HA]$$

Además, sabemos que

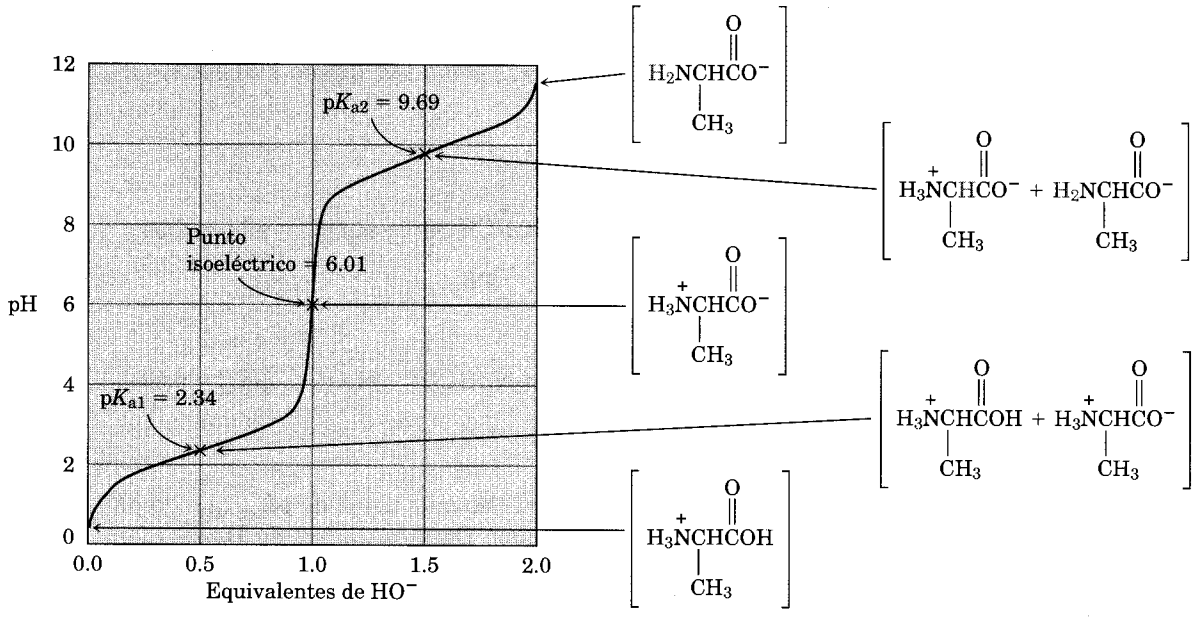
$$[A^-] + [HA] = 1.00\ \text{M}$$

de suerte que tenemos dos ecuaciones simultáneas, las cuales podemos resolver para dar [HA] = 0.83 y [A^-] = 0.17. En otras palabras, a un pH = 9.00, 83% de las moléculas de alanina en una solución 1.00 M es neutro (iones dipolo) y 17% está desprotonado Se pueden efectuar cálculos similares a cualquier otro pH, con lo que se llega a la *curva de titulación* que se muestra en la figura 26.2.

Cada rama de la curva de titulación se calcula por separado. La primera, de pH 1 a 6, corresponde a la disociación de la alanina protonada, H_2A^+; la segunda, de pH 6 a 11, corresponde a la disociación de la alanina como ion dipolo, HA. Exactamente a la mitad del camino entre las dos ramas está el punto isoeléctrico a 6.01. En realidad, es como si hubiéramos comenzado con H_2A^+ a pH bajo y luego lo titulamos con NaOH. Cuando se añaden 0.5 equivalentes de NaOH, la desprotonación hecha a H_2A^+ es de 50%; cuando se agrega un equivalente de NaOH, la desprotonación de H_2A^+ es completa y predomina HA (en el punto isoe-

FIGURA 26.2

Curva de titulación para la alanina; la gráfica se trazó utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Se trazó por separado cada rama. A pH < 1, la alanina está protonada por completo; a pH = 2.34, es una mezcla 50:50 de formas protonada y neutra; a pH = 6.01, es 100% neutra; a pH = 9.69, es una mezcla 50:50 de formas neutra y desprotonada, y a un pH > 11.5, está desprotonada por completo.



léctrico); cuando se suma 1.5 equivalentes de NaOH, se ha desprotonado el 50% de HA, y cuando se añaden dos equivalentes de NaOH, la desprotonación de HA es completa.

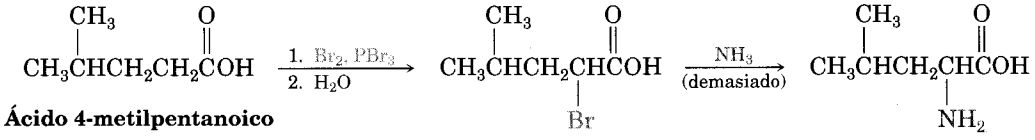
Problema 26.5 Para las siguientes mezclas de aminoácidos, pronostique la dirección y la velocidad relativa de migración de cada componente:
(a) Valina, ácido glutámico e histidina a pH = 7.6
(b) Glicina, fenilalanina y serina a pH = 5.7
(c) Glicina, fenilalanina y serina a pH = 5.5
(d) Glicina, fenilalanina y serina a pH = 6.0

Problema 26.6 La treonina tiene $pK_{a1} = 2.09$ y $pK_{a2} = 9.10$. Utilice la ecuación de Henderson-Hasselbalch para calcular la proporción entre las formas protonada y neutra a pH = 1.50. Calcule la proporción de formas neutra y desprotonada a pH = 10.00.

26.3 Síntesis de α aminoácidos

Es posible sintetizar α-aminoácidos usando algunas de las reacciones explicadas en capítulos anteriores. Uno de los métodos más antiguos de síntesis de α-ami-

noácidos se inicia con la bromación de un ácido carboxílico por tratamiento con Br_2 y PBr_3 (reacción de Hell-Volhard-Zelinskii, Sec. 22.4). La sustitución S_N2 del ácido α-bromo con amoniaco produce un α-aminoácido.



Ácido 4-metilpentanoico

Ácido 2-Bromo -4-metilpentanoico

(*R,S*)-Leucina (45%)

Alternativamente se obtienen mayores rendimientos del producto cuando la reacción de desplazamiento del bromuro se efectúa con el método de la ftalimida de Gabriel (Sec. 24.6) en lugar del método del amoniaco.

Problema 26.7 Muestre cómo preparar los siguientes α-aminoácidos a partir de los ácidos carboxílicos apropiados:
(a) Fenilalanina (b) Valina

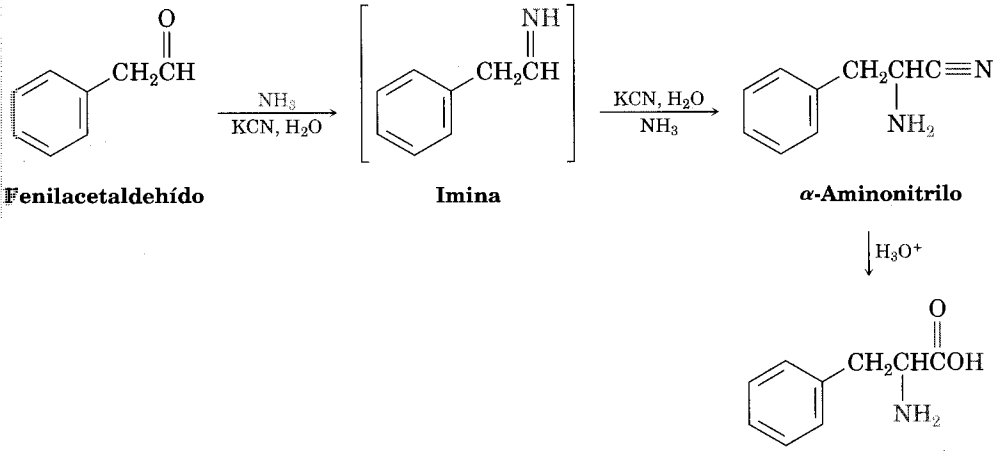
Síntesis de Strecker

Adolph Friedrich Ludwig Strecker

Adolph Friedrich Ludwig Strecker nació en Darmstadt, Alemania, en 1822, y recibió su doctorado en 1842 en la Universidad de Giessen con Justus von Liebig. Después de un periodo como asistente de Liebig, se convirtió en profesor de química en la Universidad de Christiania y después en la Universidad de Tübingen. Murió en 1871.

Otro método para la preparación de α-aminoácidos es la **síntesis de Strecker,** desarrollada en 1850. Este proceso, que se efectúa en dos etapas, consiste en el tratamiento de un aldehído con KCN y amoniaco acuoso para dar un α-aminonitrilo intermediario, el cual es hidrolizado y da un α-aminoácido.

La síntesis de Strecker se inicia con la reacción del aldehído con amoniaco, la cual da la imina intermediaria (Sec. 19.9), que añade después HCN en un paso de adición nucleofílica similar al que se efectúa en la formación de cianohidrina (Sec. 19.7), El α-aminonitrilo que resulta se somete a hidrólisis en la forma usual (Sec. 21.8).



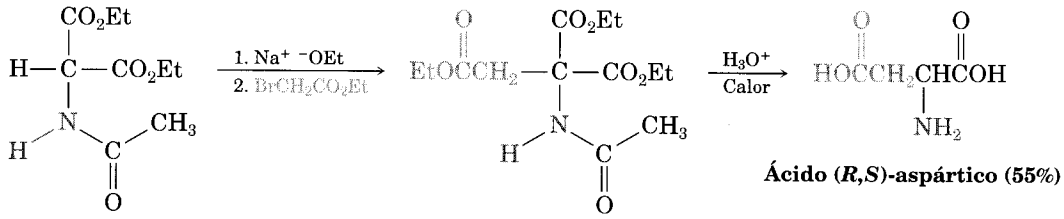
Fenilacetaldehído **Imina** **α-Aminonitrilo**

(*R,S*)-Fenilalanina (53%)

Problema 26.8 Muestre cómo sintetizar leucina utilizando el método de Strecker.

Síntesis del amidomalonato

El método más general de preparación para los α-aminoácidos es la **síntesis del amidomalonato,** una extensión de la síntesis del éster malónico (Sec. 22.8). La reacción se inicia convirtiendo el acetamidomalonato dietílico en un ion enolato al tratarlo con una base, seguido por una alquilación S_N2 con un halogenuro primario de alquilo. La hidrólisis de la amida protectora y de los ésteres se efectúa cuando se calienta el producto alquilado con ácido acuoso, el resultado es una descarboxilación que produce un α-aminoácido. Por ejemplo, el ácido aspártico se puede preparar a partir del bromoacetato de etilo.



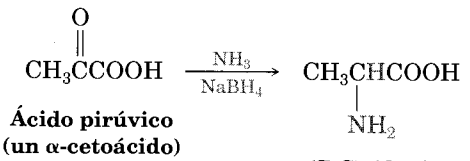
Acetamidomalonato dietílico

Ácido (*R,S*)-aspártico (55%)

Problema 26.9 ¿Qué halogenuros de alquilo necesita utilizar para preparar los α-aminoácidos siguientes usando el método del amidomalonato?
(a) Leucina (b) Histidina (c) Triptofano (d) Metionina

Aminación reductiva de α-cetoácidos: biosíntesis

Un cuarto método para la síntesis de α-aminoácidos es la aminación reductiva de un α-cetoácido con amoniaco y un agente reductor (Sec. 24.6):

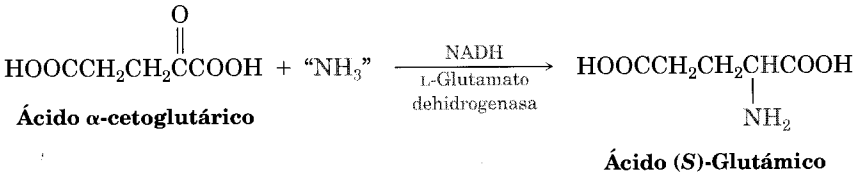


Ácido pirúvico (un α-cetoácido)

(*R,S*)-Alanina

Este método tiene un interés particular porque es una estrecha analogía entre un método de laboratorio con la vía por la que la naturaleza sintetiza algunos aminoácidos. Por ejemplo, la ruta principal para la síntesis del ácido glutámico en la mayor parte de los organismos es la aminación reductiva del ácido α-cetoglutárico. El agente reductor biológico es una molécula compleja llamada *nicoti-*

namida adenina dinucleótido (NADH), en una reacción catalizada por una enzima, la L-glutamato dehidrogenasa. En la sección 29.6 veremos un proceso relacionado.

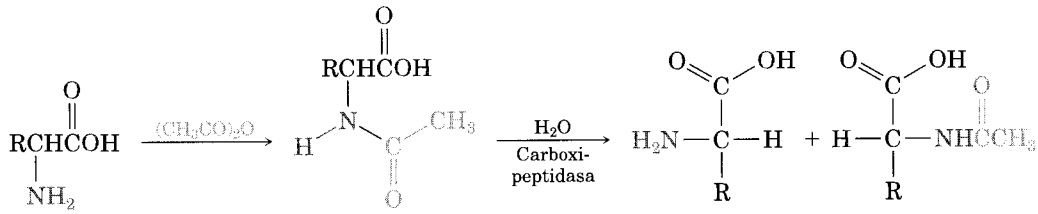


Ácido α-cetoglutárico **Ácido (*S*)-Glutámico**

26.4 Resolución de aminoácidos *R,S*

La síntesis de un aminoácido quiral a partir de precursores aquirales por cualquiera de los métodos descritos en las secciones anteriores produce una mezcla racémica —una mezcla a partes iguales de compuestos *S* y *R*—. Para sintetizar en el laboratorio proteínas que se encuentran en la naturaleza usando aminoácidos sintéticos, primero hay que resolver la mezcla racémica en enantiómeros puros. Algunas veces esta resolución es factible dejando que la mezcla racémica experimente una reacción que forme dos diastereómeros, los cuales se separan y se convierten de nuevo en aminoácido (Sec. 9.10).

Como otra opción se encuentran los métodos biológicos, los cuales se usan con frecuencia. Se dispone de varias enzimas que catalizan de manera selectiva la hidrólisis de una amida formada a partir de un aminoácido *S* y no tocan la amida relacionada de un aminoácido *R*. Por tanto, es posible resolver una mezcla *R,S* de un aminoácido formando un derivado *N*-acetílico, efectuando la hidrólisis catalizada por la enzima y luego separando el aminoácido *S* de la amida *R* que no ha reaccionado.

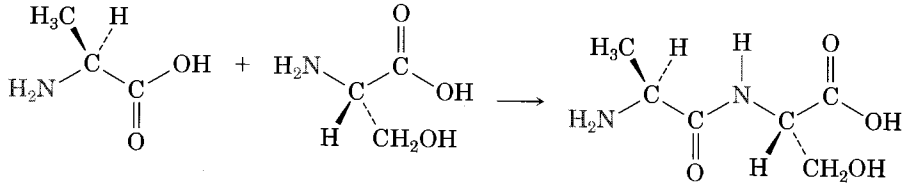


Mezcla *R,S* **Mezcla *R,S*** **Aminoácido *S*** **Aminoácido *R***

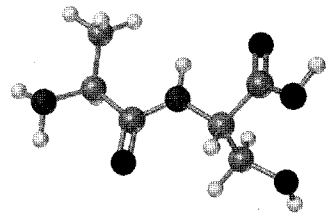
26.5 Péptidos y proteínas

Las proteínas y los péptidos son polímeros de aminoácidos en los cuales las unidades de aminoácidos, llamadas **residuos**, están enlazadas mediante uniones amida, o *uniones peptídicas*. Un grupo amino de un residuo forma un enlace amido con el carboxilo de un segundo residuo; el grupo amino del segundo establece

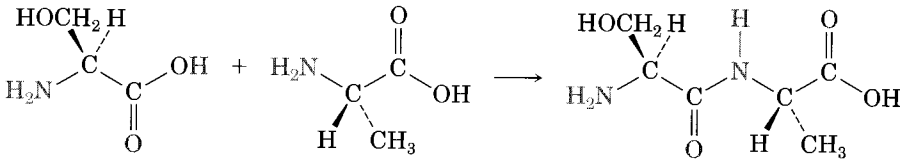
un enlace amido con el carboxilo de un tercero, etc. Por ejemplo, la alanilserina es el *dipéptido* que resulta del enlace amida entre el carboxilo de la alanina y el grupo amino de la serina:



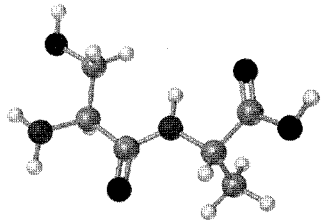
Alanina (Ala) **Serina (Ser)** **Alanilserina (Ala-Ser)**



Note que pueden resultar dos dipéptidos de la reacción entre la alanina y la serina, dependiendo de cuál grupo carboxilo reaccione con cuál grupo amino. Si el grupo amino de la alanina reacciona con el carboxilo de la serina, resulta la serilalanina:



Serina (Ser) **Alanina (Ala)** **Serilalanina (Ser-Ala)**



La larga, repetitiva secuencia de átomos –N–CH–CO– que forman una cadena continua se llama **espina dorsal de las proteínas**. Por convención siempre se escriben los péptidos con el **aminoácido N-terminal** (aquel que tiene libre el grupo amino, $-NH_2$) a la izquierda y el **aminoácido C-terminal** (el que

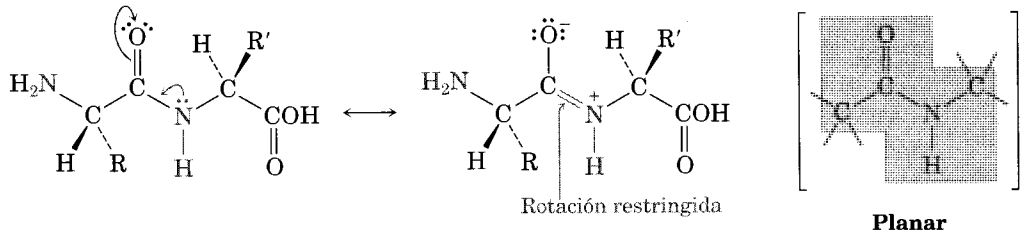
tiene libre el grupo –COOH) a la derecha. El nombre del péptido se indica utilizando las abreviaturas de la lista de la tabla 26.1 para cada aminoácido. Así, la alanilserina se abrevia Ala-Ser (o A-S), y la serilalanina, Ser-Ala (o S-A).

Problema 26.10 Hay seis posibles tripéptidos isómeros que contienen valina, tirosina y glicina. Nómbrelos usando las abreviaturas de tres y una letra.

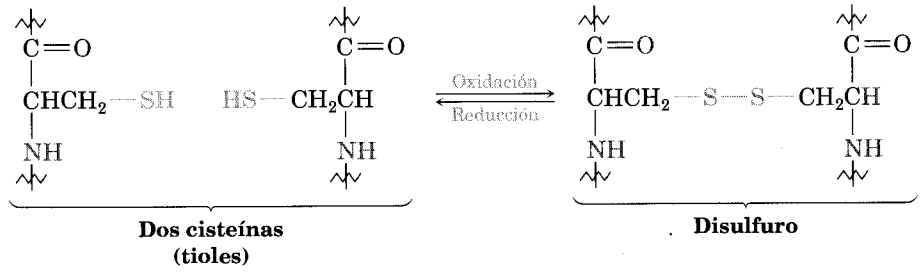
Problema 26.11 Dibuje la estructura completa de Met-Pro-Val-Gly e indique los enlaces amida.

26.6 Enlaces covalentes en los péptidos

El enlace amida que une los diferentes aminoácidos unidos en los péptidos no es diferente de ningún otro enlace amida (Sec. 24.4). Los nitrógenos amídicos son no básicos a causa de que su par de electrones no compartido está deslocalizado por una interacción con el grupo carbonilo. Este traslape del orbital *p* del nitrógeno con los orbitales *P* del grupo carbonilo imparte cierto carácter de doble enlace a la unión C–N y restringe su rotación alrededor. Como indican las figuras de la alanilserina y la serilalanina de la sección anterior, el enlace amida es planar y el enlace N–H está orientado a 180° del C=O.

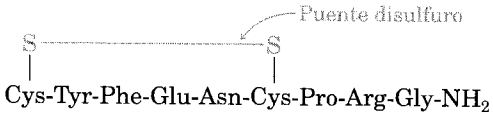


En los péptidos se encuentra una segunda clase de uniones covalentes cuando se forma un enlace disulfuro RS-SR entre dos residuos de cisteína. Como vimos en la sección 18.11, los enlaces disulfuro se forman fácilmente por medio de la oxidación suave de los tioles RSH y se rompen con facilidad mediante una reducción moderada.



Un enlace disulfuro entre dos cisteínas de dos péptidos diferentes une cadenas que de otro modo estarían separadas. Como alternativa, un enlace disulfuro entre dos cisteínas dentro de la misma cadena causa una vuelta de la cadena. Ése

es el caso con la vasopresina, una hormona antidiurética que se encuentra en la glándula pituitaria. Note que el extremo C-terminal de la vasopresina se encuentra como amida primaria, $-CONH_2$, y no como ácido libre.



Vasopresina

26.7 Determinación de la estructura de los péptidos: análisis de aminoácidos

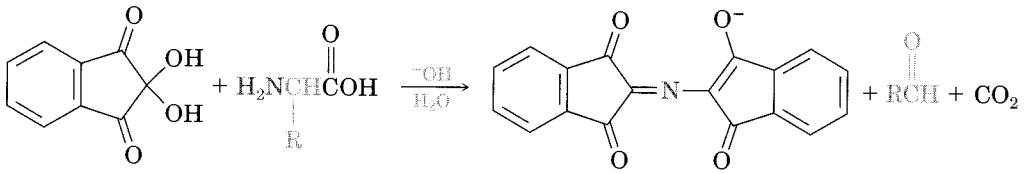
William Howard Stein

William Howard Stein nació en 1911 en la ciudad de Nueva York y recibió su doctorado en 1938 en el Colegio de Medicina y Cirugía de Columbia. Inmediatamente se incorporó a la cátedra en el Instituto Rockefeller, donde permaneció hasta su muerte (1980). En 1972 compartió el Premio Nobel en Química con Stanford Moore por su trabajo sobre el desarrollo de métodos de análisis de aminoácidos y para la determinación de la estructura de la ribonucleasa.

La determinación de la estructura de un péptido requiere contestar tres puntos: ¿cuáles aminoácidos están presentes? ¿Cuántos hay de cada uno? ¿Cuál es la secuencia de los aminoácidos en la cadena peptídica? Las respuestas a las dos primeras preguntas se obtienen con un instrumento que se llama *analizador de aminoácidos*.

Un analizador de aminoácidos es un dispositivo automatizado basado en técnicas analíticas desarrolladas en la década de 1950 por William Stein y Stanford Moore en el Instituto Rockefeller (ahora Universidad Rockefeller). Con objeto de prepararlo para el análisis, el péptido se rompe en sus aminoácidos constituyentes reduciendo todos los enlaces disulfuro, enmascarando los grupos –SH de la cisteína mediante una reacción S_N2 con ácido yodoacético e hidrolizando los enlaces amida al calentarlos con HCl acuoso. La mezcla resultante de aminoácidos se analiza colocándola en la parte superior de una columna de vidrio (una columna de *cromatografía*) llena con un material adsorbente especial. Cuando se bombea una serie de amortiguadores acuosos a través de la columna, los aminoácidos migran hacia abajo de la columna a velocidades que dependen de su estructura y de sus puntos isoeléctricos, con lo que se separan.

A medida que cada aminoácido sale (se *eluye*) del extremo de la columna cromatográfica, reacciona con una solución de *ninhidrina* y da un intenso color púrpura. El color se detecta con un espectrómetro y se obtiene una gráfica del tiempo de elución en relación con la absorbancia señalada por el espectrómetro.



Ninhidrina **α-Aminoácido** **(Color púrpura)**

Stanford Moore

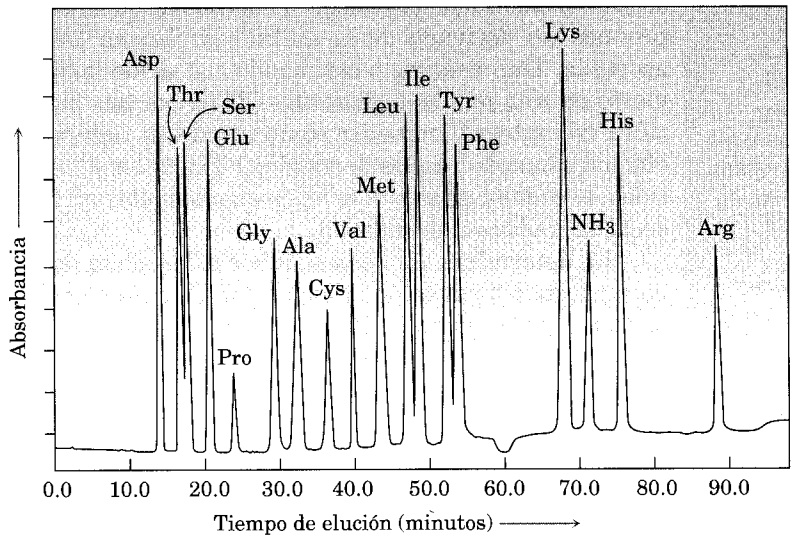
Stanford Moore nació en 1913 en Chicago, Illinois, y recibió su doctorado en la Universidad de Wisconsin en 1938. Fue profesor en el Instituto Rockefeller. Murió en 1982.

Debido a que el lapso requerido para eluir un aminoácido dado de la columna cromatográfica es reproducible, se puede determinar la identidad de los aminoácidos en un péptido con sólo anotar los tiempos de elución. La cantidad de cada aminoácido en la muestra se determina midiendo la intensidad del color púrpura que resulta de su reacción con la ninhidrina. En la figura 26.3 se ven los resultados del análisis de aminoácidos de una mezcla equimolar estándar de 17 α-aminoácidos. De manera característica, el análisis de aminoácidos requiere al-

rededor de 150 picomoles (4–5 μg) de muestra para una proteína que contiene alrededor de 200 residuos.

FIGURA 26.3

Análisis de aminoácidos de una mezcla equimolar de 17 aminoácidos



Problema 26.12 Muestre la estructura del producto que espera obtener por reacción S_N2 de un residuo de cisteína con ácido yodoacético.

Problema 26.13 Muestre las estructuras de los productos obtenidos en la reacción de valina con ninhidrina.

26.8 Determinación de la secuencia de péptidos: degradación de Edman

Si ya se conoce la identidad y la cantidad de los aminoácidos, la tarea siguiente en la determinación de la estructura es conocer la secuencia en el péptido —esto es, encontrar en qué orden están enlazados los aminoácidos—. La idea general de la determinación de la secuencia de un péptido es romper de uno en uno los aminoácidos de la cadena peptídica (sea desde el extremo de N-terminal o el de C-terminal). El aminoácido terminal se separa e identifica, y las reacciones de ruptura se repiten sobre el péptido con cadena acortada hasta que se establece toda la secuencia del mismo.

Ahora, la mayor parte de las determinaciones de secuencia se hace usando la **degradación de Edman**, un método eficiente de análisis de N-terminales. Se cuenta con instrumentos automatizados para determinar las secuencias de proteínas por el método de Edman, que permiten hasta 50 ciclos repetitivos de determinación de secuencias antes de que la formación de subproductos indeseables interfiera con los resultados. Son tan eficientes que se puede obtener información

Pehr Victor Edman

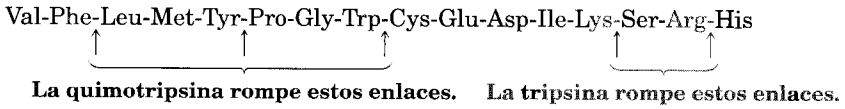
Pehr Victor Edman nació en Estocolmo, Suecia, en 1916, y recibió su grado de maestría en 1946 en el Karolinska Institute. Después de un año en Estados Unidos en el Instituto Rockefeller, regresó a Suecia como profesor en la Universidad de Lund. En 1957, se cambió a St. Vincent School of Medical Research en Melbourne, Australia, donde desarrolló y automatizó el método de determinación de la secuencia de péptidos que ahora lleva su nombre. Un hombre solitario, nunca recibió los premios o reconocimientos merecidos por la importancia de su trabajo. Murió en 1977.

de secuencia a partir de cantidades tan pequeñas como 1–5 picomoles, menos de 0.1 μg.

En la degradación de Edman se trata un péptido con fenilisotiocianato (PITC), C_6H_5–N=C=S, seguido por hidrólisis ácida suave (Fig. 26.4). En la primera etapa se fija el PITC al grupo $-NH_2$ del aminoácido N-terminal; en la segunda, se rompe el residuo N-terminal de la cadena peptídica, con lo que se produce un derivado de la anilinotiazolinona (ATZ) más el péptido de cadena acortada. Una rearreglo catalizado con ácido posterior del derivado ATZ lo convierte en una *feniltiohidantoína* (PTH, por sus siglas en inglés), la cual se identifica cromatográficamente comparando su tiempo de elución con los tiempos de elución conocidos de los derivados PTH de los 20 aminoácidos comunes. Los péptidos de cadena acortada se vuelven a someter en forma automática a otra vuelta de la degradación de Edman.

La determinación de la secuencia completa de péptidos y proteínas largos es poco práctica a causa de la formación de subproductos indeseables que limitan el método a un máximo de 50 ciclos. En lugar de ello una cadena peptídica larga primero se rompe por hidrólisis parcial en varios fragmentos más pequeños, se determina la secuencia de cada fragmento y éstos se ajustan emparejando los extremos que se traslapan. Así se ha podido establecer la secuencia de cadenas de proteínas con más de 400 aminoácidos.

La hidrólisis parcial de un péptido se puede realizar por medios químicos con ácido acuoso, o enzimáticos. La hidrólisis ácida no es selectiva y lleva a una mezcla más o menos aleatoria de fragmentos pequeños. La hidrólisis enzimática es muy específica. La enzima *tripsina*, por ejemplo, sólo cataliza la hidrólisis de péptidos en el lado carboxilo de los aminoácidos básicos arginina y lisina; la *quimotripsina* nada más rompe en el lado del carboxilo de los aminoácidos con sustituyentes aromáticos: la fenilalanina, la tirosina y el triptofano.

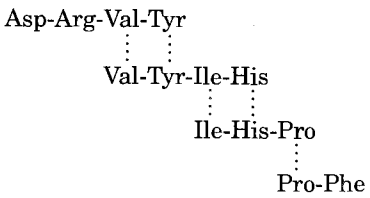


Problema de práctica 26.1 El análisis de los aminoácidos del péptido angiotensina II muestra la existencia de ocho aminoácidos diferentes en cantidades equimolares; Arg, Asp, His, Ile, Phe, Pro, Tyr y Val. La hidrólisis parcial de la angiotensina II con ácido clorhídrico diluido produjo los fragmentos siguientes:

(1) Asp-Arg-Val-Tyr (2) Ile-His-Pro (3) Pro-Phe (4) Val-Tyr-Ile-His

¿Cuál es la secuencia en la angiotensina II?

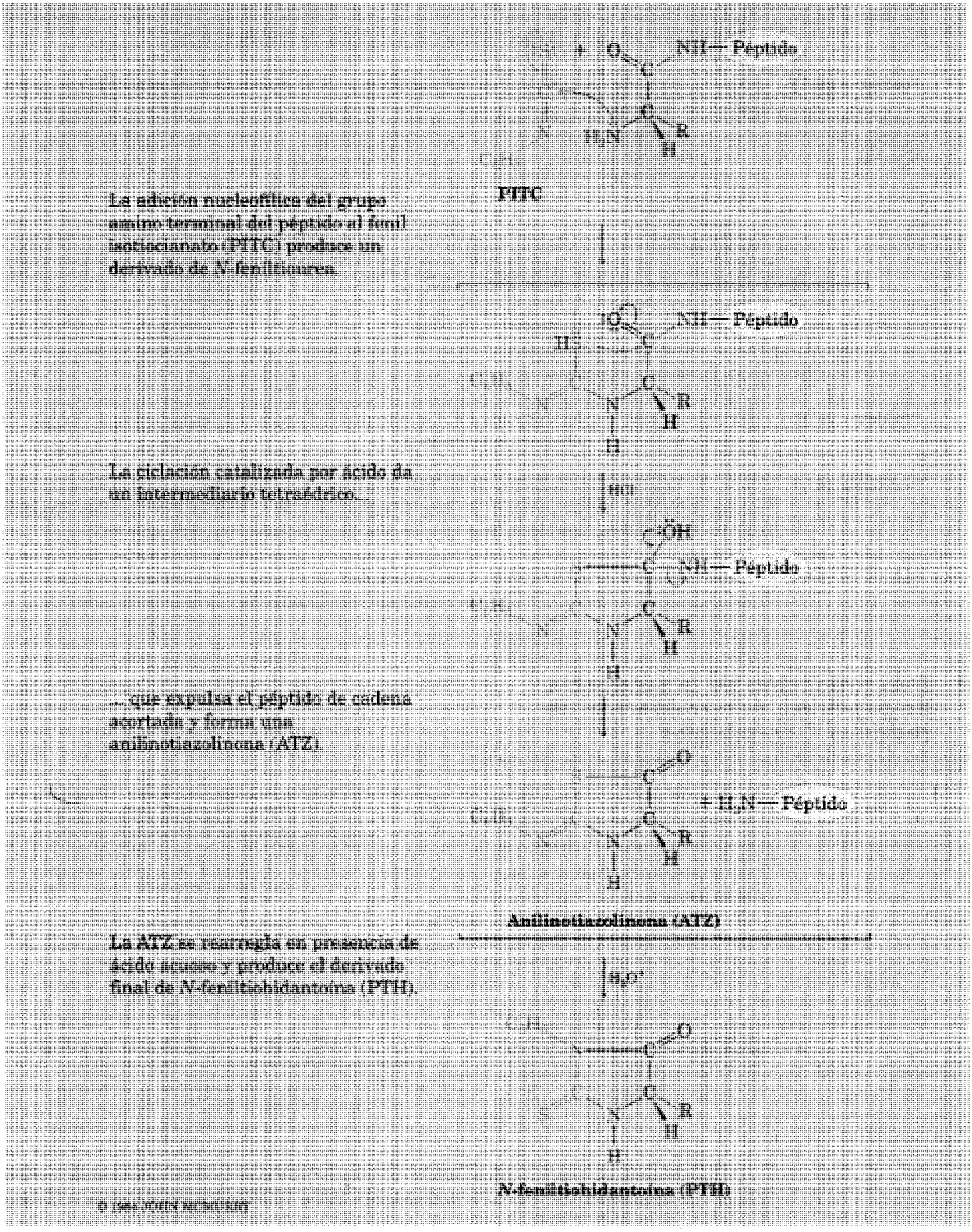
Estrategia Ponga en línea los fragmentos para identificar las regiones de traslape y escriba la secuencia.



Solución Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

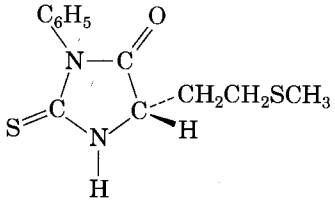
FIGURA 26.4 ▼

Mecanismo de la degradación de Edman para el análisis de N-terminales de péptidos.



Problema 26.14 ¿Qué fragmentos podrían resultar si se rompiera la angiotensina II con tripsina en un caso y con quimotripsina en otro? (Véase el problema de práctica 26.1.)

Problema 26.15 ¿Cuál es el residuo N-terminal en un péptido que da el siguiente derivado PTH por degradación de Edman?

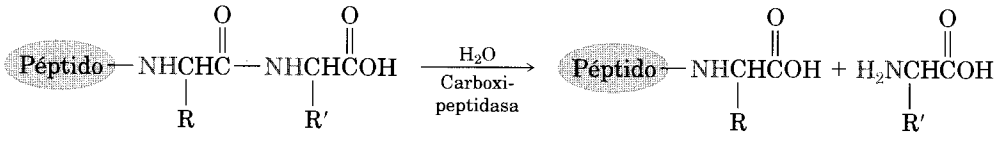


Problema 26.16 Dibuje la estructura del derivado PTH que se puede formar por degradación de Edman de la angiotensina II (problema de práctica 26.1)

Problema 26.17 Dé la secuencia de aminoácidos de los hexapéptidos que producen los fragmentos siguientes por hidrólisis ácida parcial: (a) Arg, Gly, Ile, Leu, Pro, Val da Pro-Leu-Gly, Arg-Pro, Gly-Ile-Val; (b) Asp, Leu, Met, Trp, Val_2 da Val-Leu, Val-Met-Trp, Trp-Asp-Val

26.9 Determinación de la secuencia de péptidos: determinación de residuos C terminales

La degradación de Edman es un método de análisis excelente para el residuo N-terminal, así como un método de análisis valioso en la determinación complementaria del residuo C-terminal. El mejor método disponible en la actualidad utiliza la enzima carboxipeptidasa para romper el enlace amídico C-terminal en una cadena peptídica.



El análisis se efectúa incubando el polipéptido con carboxipeptidasa y esperando la aparición del primer aminoácido libre que salga en solución. (Luego también ocurre una degradación, dado que se produce otro C-terminal cuando el primer aminoácido se rompe y separa.)

Problema 26.18 Se ha encontrado que un hexapéptido con la composición Arg, Gly, Leu, Pro_3 tiene prolina en las dos posiciones N-terminal y C-terminal. La hidrólisis parcial da los fragmentos siguientes:

Gli-Pro-Arg, Arg-Pro, Pro-Leu-Gly

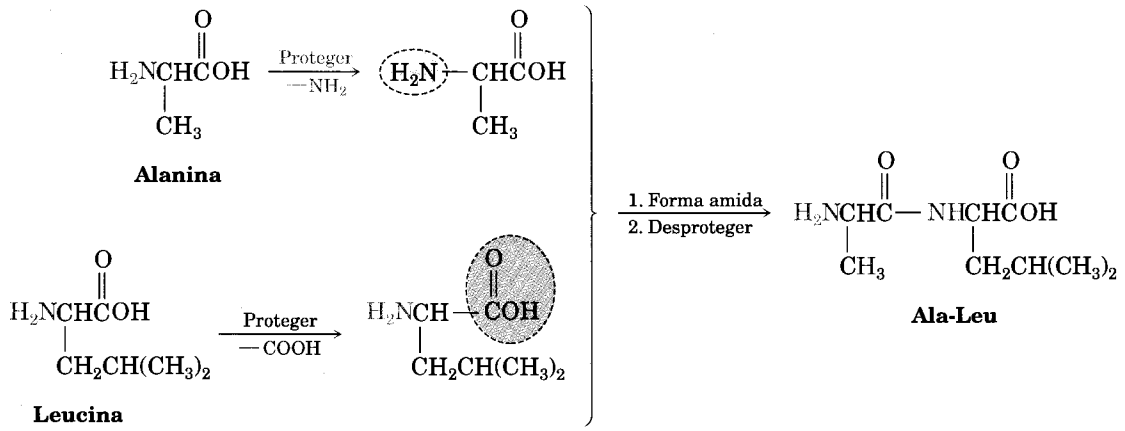
¿Cuál es la estructura del hexapéptido?

Problema 26.19 Proponga dos estructuras para un tripéptido que por hidrólisis da Leu, Ala y Phe, pero no reacciona con la carboxipeptidasa ni con el fenilisotiocianato.

26.10 Síntesis de péptidos

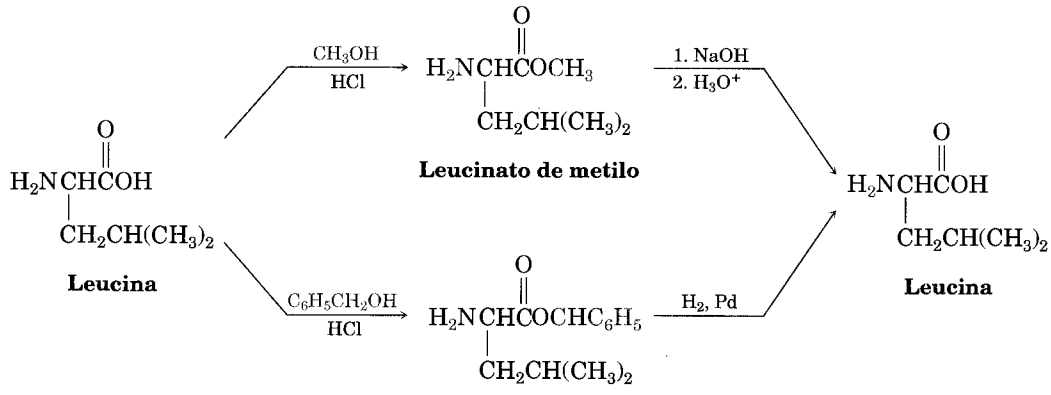
Si ya se conoce la estructura, se puede emprender la síntesis de un péptido —quizá a fin de obtener cantidades mayores para su evaluación biológica—. Aunque las amidas simples suelen formarse por la reacción entre aminas y cloruro de ácido (Sec. 21.7), la síntesis de los péptidos es más difícil porque se deben formar muchos enlaces amida diferentes en un orden específico y no al azar.

La solución al problema de la especificidad es la *protección* (Sec. 17.9). Por ejemplo, si quisiéramos acoplar alanina con leucina para sintetizar Ala-Leu, deberíamos proteger el grupo $-NH_2$ de la alanina y el grupo –COOH de la leucina para hacerlos no reactivos, luego formar el enlace amida deseado y eliminar los grupos de protección.

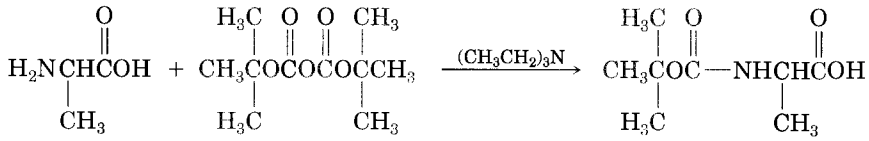


Se han diseñado muchos grupos protectores de grupos amino y carboxilo, pero sólo se usan ampliamente algunos pocos. A menudo, los carboxilos se protegen convirtiéndolos en sus ésteres metílico o bencílico. Ambos grupos son fáciles de introducir con los métodos estándares de formación de ésteres (Sec. 21.6) y son fáciles de eliminar mediante una hidrólisis suave con NaOH acuosa. Los ésteres

bencílicos también se pueden romper por *hidrogenólisis* catalítica del débil enlace C–O bencílico ($RCOO-CH_2C_6H_5 + H_2 \longrightarrow RCOOH + C_6H_5CH_3$).



Con frecuencia los grupos amino se protegen como derivados de *ter*-butoxicarbonilamida (BOC). El grupo protector BOC se introduce por medio de la reacción del aminoácido con dicarbonato di-*ter*-butílico en una sustitución nucleofílica de acilo (Sec. 21.5) y se elimina por tratamiento breve con un ácido orgánico fuerte como el ácido trifluoroacético, CF_3COOH.



Alanina **Dicarbonato di-*ter*-butílico** **BOC-Ala**

El enlace péptido suele formarse cuando se trata con diciclohexilcarbodiimida (DCC) una mezcla del ácido y la amina protegidos. Como se ilustra en la figura 26.5, DCC actúa convirtiendo el grupo ácido carboxílico en un agente acilante reactivo, el cual experimenta después una sustitución nucleofílica de acilo con la amina.

En resumen, se necesitan cinco etapas o pasos para sintetizar un dipéptido como Ala-Leu:

Pasos 1–2 El grupo amino de la alanina se protege como derivado BOC y el grupo carboxilo de la leucina se protege como el éster metílico.

Paso 3 Los dos aminoácidos protegidos se acoplan utilizando DCC.

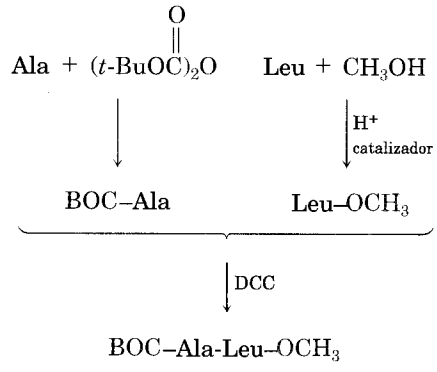
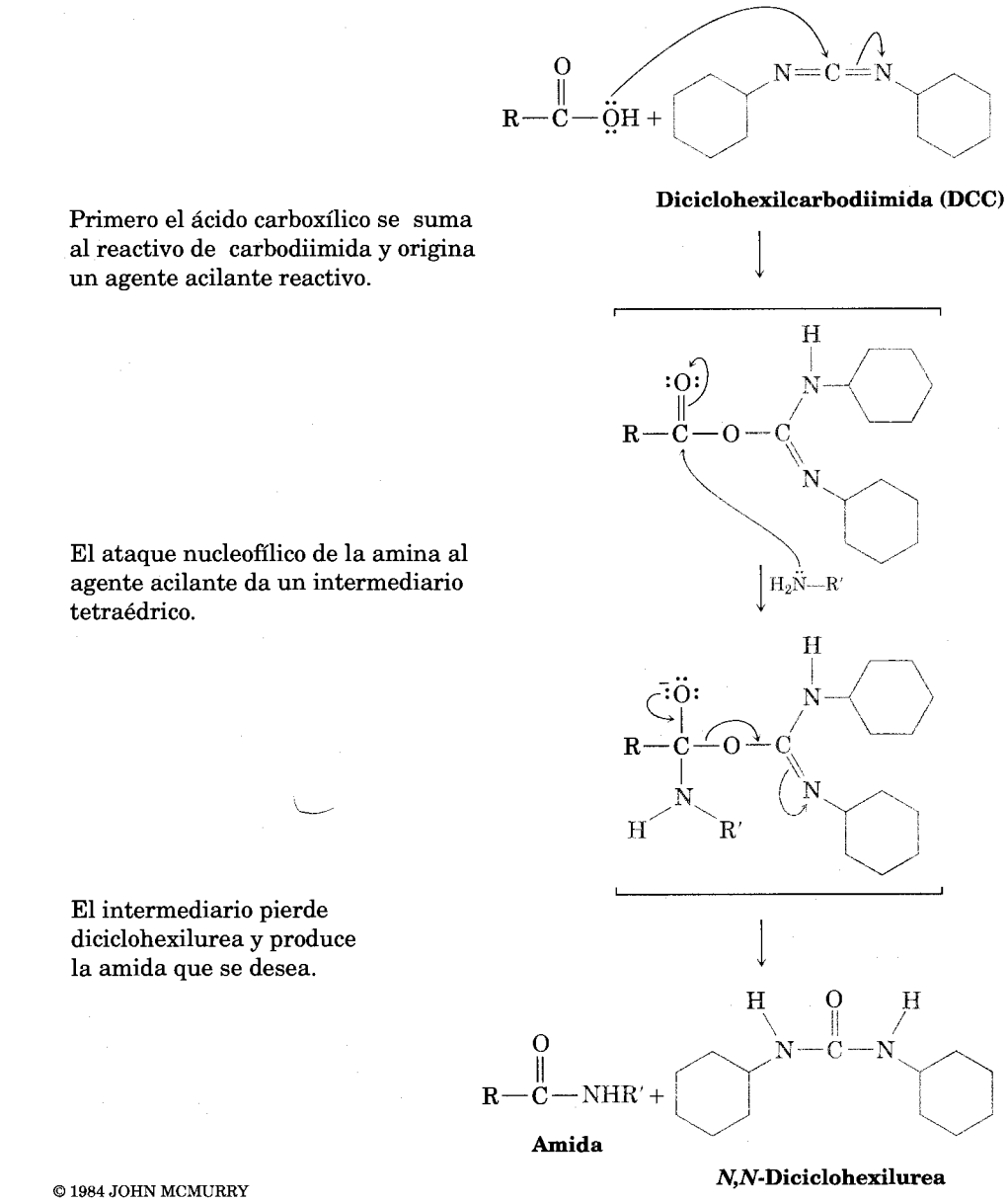


FIGURA 26.4 ▼

Mecanismo de la formación de amida por medio de la reacción de un ácido carboxílico y una amina con DCC (diciclohexilcarbodiimida).



© 1984 JOHN MCMURRY

Paso 4 El grupo protector BOC se elimina mediante tratamiento con ácido.

$\xrightarrow{CF_3COOH}$

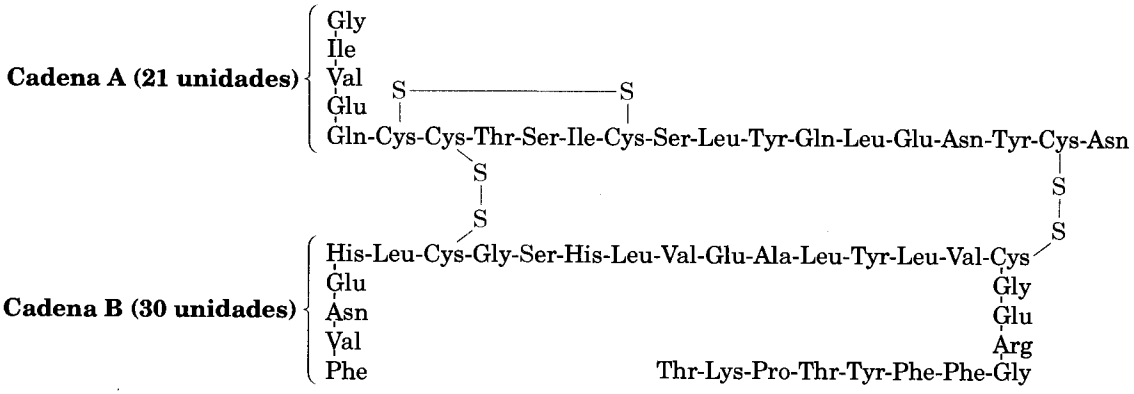
Ala-Leu–OCH_3

Paso 5 El éster metálico se elimina mediante hidrólisis básica.

$\xrightarrow[H_2O]{NaOH}$

Ala-Leu

Estas etapas se pueden repetir para añadir un aminoácido en cada ocasión a la cadena en crecimiento o para enlazar dos cadenas peptídicas. Se ha informado de muchos logros importantes obtenidos en la síntesis de péptidos, incluyendo una síntesis completa de la insulina humana. La insulina está compuesta por dos cadenas que suman 51 aminoácidos enlazados por dos puentes disulfuro. Frederick Sanger definió su estructura y recibió el Premio Nobel en Química en 1958 por su trabajo.



Insulina

Problema 26. 20 Muestre el mecanismo para la formación de un derivado BOC por reacción de un aminoácido con dicarbonato di-*ter*-butílico.

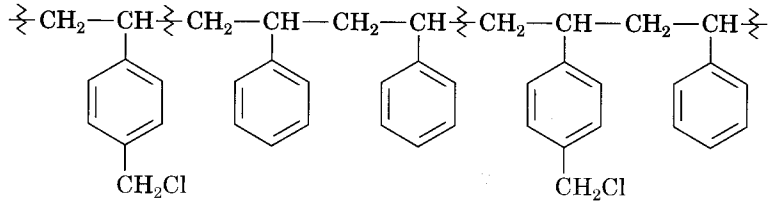
Problema 26.21 Escriba las cinco etapas para la síntesis de Leu-Ala a partir de alanina y leucina.

26.11 Síntesis automatizada de péptidos: técnica en fase sólida de Merrifield

Robert Bruce Merrifield

Robert Bruce Merrifield nació en 1921 en Fort Worth, Texas, y recibió su doctorado en la Universidad de California en Los Ángeles, en 1949. Se incorporó a la cátedra del Instituto Rockefeller. En 1984 obtuvo el Premio Nobel en Química por su desarrollo de métodos para la síntesis automatizada de péptidos.

Sintetizar cadenas peptídicas largas añadiendo en secuencia un aminoácido es una tarea larga y tediosa. Sin embargo, es posible una gran simplificación si se utiliza el método de *fase-sólida* introducido por R. Bruce Merrifield, del Instituto Rockefeller. En el método de Merrifield, la síntesis de péptidos se efectúa sobre esferas sólidas de polímero de poliestireno, preparado de modo que por cada 100 anillos de benceno uno lleve un grupo clorometilo ($-CH_2Cl$):



Poliestireno clorometilado

En el método estándar de fase sólida que expusimos en la sección previa, se utilizó un éster metílico para proteger el grupo carboxilo durante la formación del enlace amídico. Sin embargo, en el método de fase sólida el grupo éster protector es una partícula sólida de *polímero*. Se requieren cuatro pasos o etapas en la síntesis de péptidos en fase sólida.

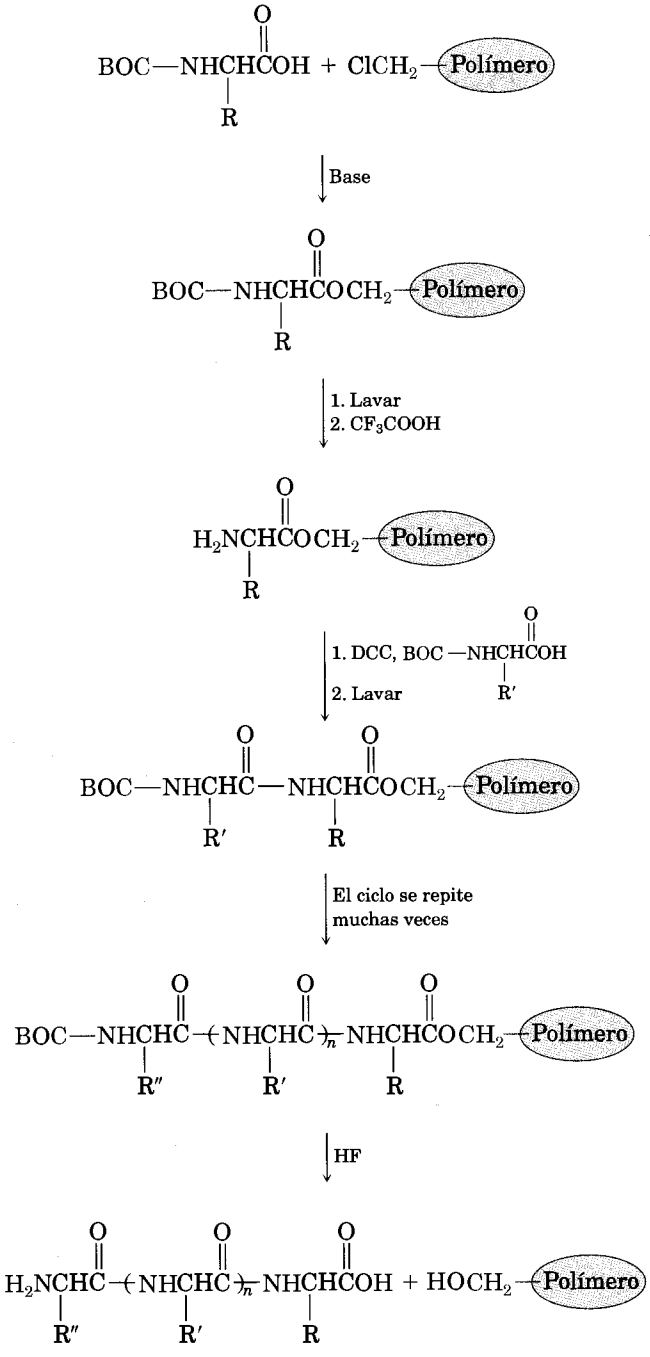
Paso 1 Un aminoácido BOC protegido se enlaza covalentemente al polímero de poliestireno mediante la formación de una unión éster (reacción S_N2).

Paso 2 El aminoácido unido al polímero se lava para liberarlo del exceso de reactivo y enseguida se trata con ácido trifluoroacético para eliminar el grupo BOC.

Paso 3 Un segundo aminoácido protegido por BOC se acopla al primero debido a la reacción con DCC. El exceso de reactivo se elimina lavándolo del polímero insoluble.

El ciclo de desprotección, acoplamiento y lavado se repite tantas veces como se desee para añadir unidades de aminoácidos a la cadena en crecimiento.

Paso 4 Después de que se forma el péptido deseado, el tratamiento con HF anhidro elimina el grupo BOC final y escinde el enlace éster con el polímero; esto produce el péptido libre.



Ahora se ha automatizado la técnica de fase sólida y se dispone de sintetizadores de péptidos controlados por computadora para repetir automáticamente las etapas de acoplamiento y desprotección con diferentes aminoácidos. Cada etapa tiene altos rendimientos y las pérdidas mecánicas se minimizan porque los péptidos intermedios sólo se eliminan del polímero insoluble en la etapa final. Entre los diversos éxitos de Merrifield dignos de recalcar está la síntesis de la ribonucleasa pancreática bovina, una proteína que contiene 124 unidades de aminoácidos. La síntesis total sólo requirió seis semanas y se efectuó con un rendimiento general de 17 por ciento.

26.12 Clasificación de proteínas

Las proteínas se clasifican en dos tipos importantes, de acuerdo con su composición. Las **proteínas simples,** como la albúmina de suero sanguíneo, nada más producen aminoácidos cuando se hidrolizan; las **proteínas conjugadas** —mucho más comunes que las primeras— producen otros compuestos además de los aminoácidos como carbohidratos, grasas o ácidos nucleicos.

Otra forma de clasificar las proteínas es en *fibrosas* o *globulares,* según su forma tridimensional. Las **proteínas fibrosas,** por ejemplo las de colágena y las de queratina, consisten en cadenas de polipéptidos, arregladas lado a lado en largos filamentos. Debido a que estas proteínas son correosas e insolubles en agua, en la naturaleza sirven para construir materiales estructurales como tendones, pezuñas, cuernos y músculos. Las **proteínas globulares,** en cambio suelen estar enrolladas en formas semiesféricas y compactas. Estas proteínas son por lo general solubles en agua y se mueven dentro de las células. La mayor parte de los varios millares de enzimas conocidas son proteínas globulares. En la tabla 26.2 se da una lista de algunos ejemplos comunes de ambas clases.

TABLA 26.2 Algunas proteínas fibrosas y globulares comunes

Nombre	Ocurrencia y uso
Proteínas fibrosas (insolubles)	
Colágenas	Pezuñas de animales, tendones, tejidos conectivos
Elastinas	Vasos sanguíneos, ligamentos
Fibrinógeno	Necesarias para la coagulación de la sangre
Queratinas	Piel, lana, plumas, pezuñas, seda, uñas
Miosinas	Tejido muscular
Proteínas globulares (solubles)	
Hemoglobina	Interviene en el transporte de oxígeno
Inmunoglobulinas	Interviene en la respuesta inmunológica
Insulina	Hormona que regula el metabolismo de la glucosa
Ribonucleasa	Enzima que regula la síntesis de RNA

26.13 Estructura de las proteínas

Las proteínas son tan grandes que la palabra *estructura* adquiere un significado más amplio que el que tiene cuando se refiere a la mayor parte de los compuestos orgánicos. De hecho, los químicos hablan de cuatro niveles de estructura cuando describen las proteínas:

- La **estructura primaria** de una proteína es la secuencia de aminoácidos.
- La **estructura secundaria** de una proteína describe la orientación de los *segmentos* de la espina dorsal del péptido en un patrón regular.
- La **estructura terciaria** describe el enrollamiento de la proteína en una forma general tridimensional.
- La **estructura cuaternaria** describe la reunión de las moléculas de proteínas en grandes estructuras agregadas.

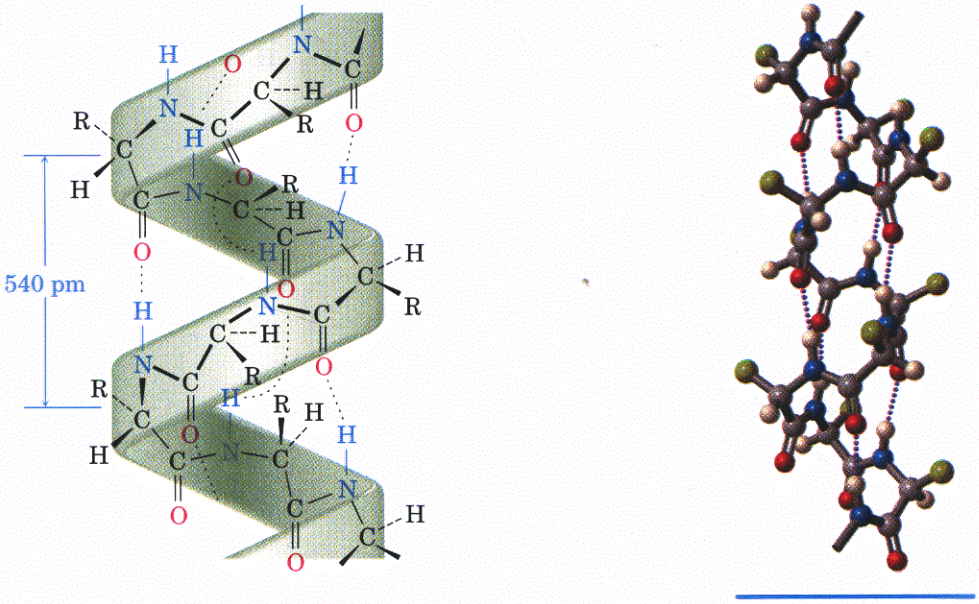
Tomemos tres ejemplos: α-queratina (fibrosa), fibroína (fibrosa), y mioglobina (globular), para ver cómo la estructura superior afecta las propiedades de las proteínas.

α-Queratina

La α-queratina es la proteína estructural fibrosa que se encuentra en la lana, el pelo, las uñas y las plumas. Los estudios con rayos X han demostrado que los segmentos de la cadena de α-queratina se enrollan en una estructura secundaria helicoidal hacia la derecha, semejante al cordón del teléfono (Fig. 26.6). Dicha

FIGURA 26.6 ▼

Estructura secundaria helicoidal presente en la α–queratina.



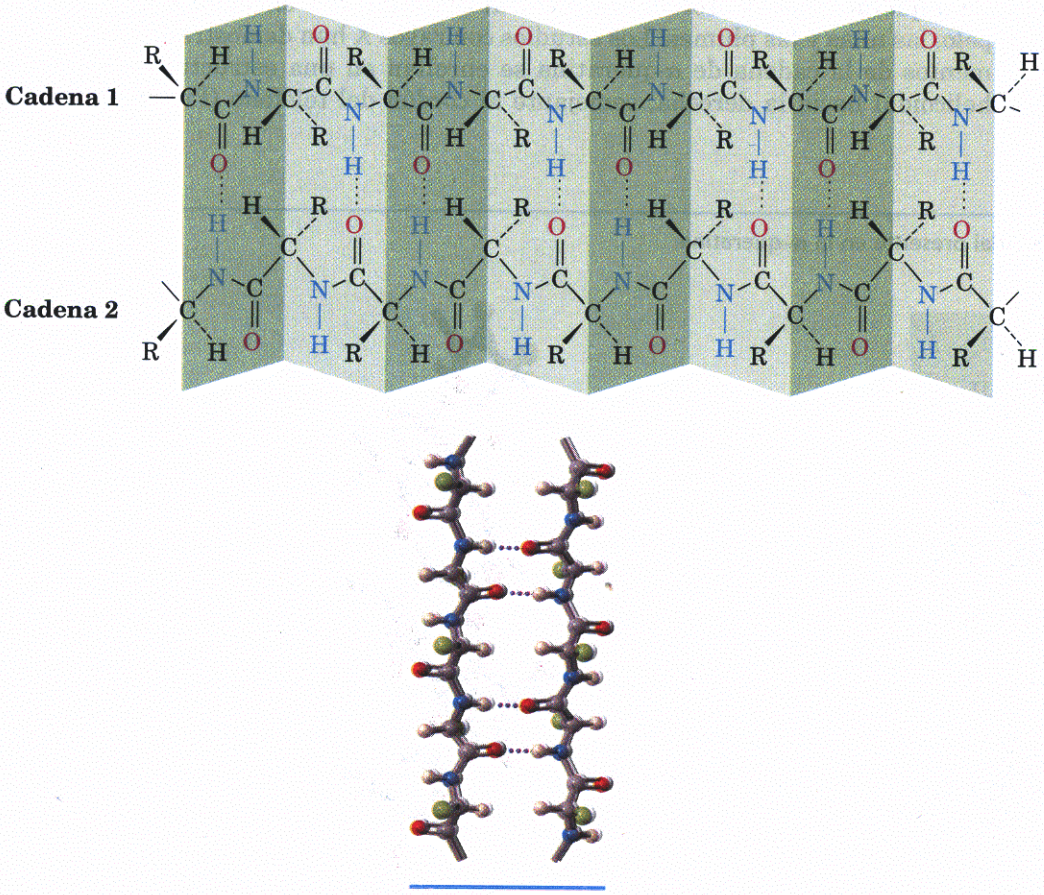
disposición se llama **hélice-α** y es estabilizada por enlaces de hidrógeno entre grupos N–H amido y grupos C=O alejados cuatro residuos. Cada vuelta de la hélice contiene 3.6 aminoácidos y la distancia entre los giros (*distancia que se repite*) es 540 pm o 5. 40 Å. Casi todas las proteínas globulares contienen segmentos helicoidales-α en sus cadenas.

Fibroína

La fibroína, proteína fibrosa que se encuentra en la seda, tiene una estructura secundaria denominada **hoja plegada-β**, en la cual las cadenas de polipéptidos se alinean en arreglos paralelos que se conservan juntos por medio de enlaces de hidrógeno entre las cadenas (Fig. 26.7). Aunque no es tan común como la hélice-α, se encuentran regiones pequeñas de hoja plegada-β en las proteínas, donde algunas secciones de la cadena peptídica se doblan hacia atrás sobre ella mismas.

FIGURA 26.7 ▼

Estructura de hoja plegada-β que existe en la fibroína de la seda.



Mioglobina

La mioglobina es una pequeña proteína globular que contiene 153 aminoácidos en una cadena. La mioglobina, relacionada con la hemoglobina, se encuentra en los músculos esqueléticos de los mamíferos marinos, donde almacenan el oxígeno necesario para sostener a los animales en sus prolongadas inmersiones. La evidencia con rayos X, obtenida por sir John Kendrew y Max Perutz, ha mostrado que la mioglobina consiste en ocho segmentos helicoidales conectados por enlaces que forman una estructura terciaria casi esférica y compacta (Fig. 26.8).

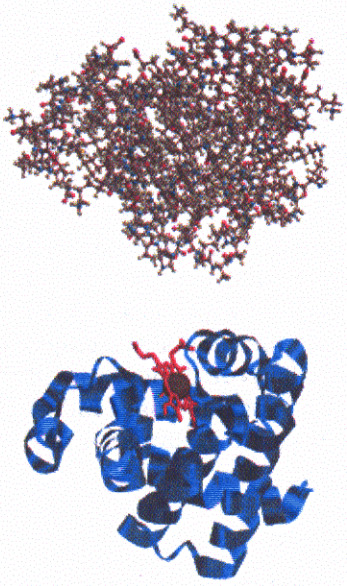
¿Qué hace que la mioglobina adopte esta forma? Las fuerzas que determinan la estructura de la mioglobina y de otras proteínas globulares son las mismas fuerzas simples que actúan sobre todas las moléculas, cualquiera que sea su tamaño, para darles la máxima estabilidad. Las interacciones hidrofóbicas de las cadenas laterales hidrocarbonadas de los aminoácidos neutros tienen una importancia particular en esto. Los aminoácidos con cadenas laterales no polares, neutras, tienden a congregarse sobre el interior de una molécula de proteína alejadas del medio acuoso. En cambio, los aminoácidos ácidos o básicos con cadenas laterales con cargas tienden a congregarse en el exterior de la proteína, donde se pueden solvatar con el agua.

Sir John Cowdery Kendrew

Sir John Cowdery Kendrew nació en 1917 en Oxford, Inglaterra, y recibió su doctorado en física en 1949 trabajando con sir Lawrence Bragg en la Universidad de Cambridge. Trabajó como profesor en Cambridge antes de incorporarse al Medical Research Council. En 1962 recibió el Premio Nobel por su trabajo en la determinación de la estructura de mioglobina. Falleció en 1997.

FIGURA 26.8

Estructuras secundaria y terciaria de la mioglobina, una proteína globular.

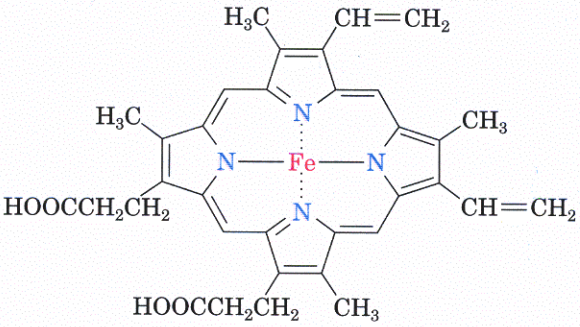


Max Ferdinand Perutz

Max Ferdinand Perutz nació en 1914 en Viena, Austria, hijo de fabricantes textiles. Después de la invasión alemana de Austria durante la Segunda Guerra Mundial, su familia emigró a Inglaterra, donde recibió su doctorado en la Universidad de Cambridge en 1940. Después de un periodo como profesor en Cambridge se unió al Medical Research Council en 1947. Recibió el Premio Nobel en Química por su trabajo sobre la estructura de la hemoglobina.

En la estabilización de la estructura terciaria de una proteína también tiene importancia la formación de puentes disulfuro entre residuos de cisteína, la formación de puentes de hidrógeno entre residuos cercanos de aminoácidos y el desarrollo de atracciones iónicas, llamadas *puentes salinos*, entre sitios que llevan cargas positivas y negativas de las cadenas laterales de varios aminoácidos dentro de la proteína.

Observe que la mioglobina es una proteína conjugada que contiene un grupo orgánico enlazado en forma covalente (**grupo prostético**) llamado *heme*. Numerosas proteínas contienen esos grupos prostéticos, los cuales son esenciales para su mecanismo de acción.



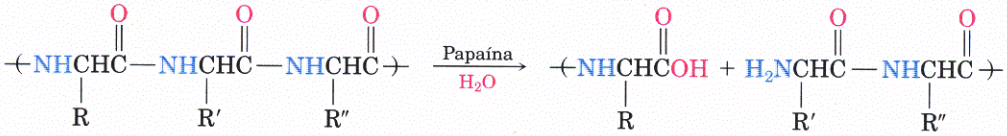
Heme

26.14 Enzimas

Una **enzima** es una sustancia —usualmente una proteína— que actúa como catalizador de una reacción biológica. Como todos los catalizadores, las enzimas no afectan la constante de equilibrio de una reacción y no pueden ocasionar un cambio químico que sea desfavorable. Las enzimas sólo actúan para abatir la energía de activación para una reacción, con lo que aceleran dicha reacción.

A diferencia de muchos de los catalizadores que los químicos usan en el laboratorio, por lo general las enzimas son específicas en su acción. Con frecuencia, una enzima sólo catalizará una reacción de un único compuesto, que se llama *sustrato* de la enzima. Por ejemplo, la enzima amilasa, que se encuentra en el conducto digestivo humano, nada más cataliza la hidrólisis del almidón para dar glucosa; no ataca la celulosa ni otros polisacáridos.

Diferentes enzimas tienen especificidades distintas. Algunas, como la amilasa, son específicas para un sustrato único, pero otras actúan sobre un conjunto de sustratos. Por ejemplo, la papaína, una proteína globular de 212 aminoácidos, aislada de la papaya, cataliza la hidrólisis de muchas clases de enlaces péptido. Su capacidad para hidrolizar los enlaces péptido la vuelven útil como ablandador de carne y limpiador de lentes de contacto.



La mayor parte de las más de 2000 enzimas conocidas son proteínas globulares. Además de la parte proteínica, la mayoría de las enzimas tienen una pequeña sección no proteínica que se denomina **cofactor.** La parte proteínica de esa enzima se llama **apoenzima,** y la combinación de la apoenzima más el cofactor, **holoenzima.** Sólo las holoenzimas tienen actividad biológica; ni el cofactor ni la apoenzima pueden catalizar reacciones solos.

Un cofactor puede ser un ion inorgánico, por ejemplo Zn^{2+}, o una molécula orgánica pequeña, denominada **coenzima.** La necesidad de muchas enzimas por cofactores inorgánicos es la razón principal de que requiramos minerales traza en nuestra dieta. El hierro, zinc, cobre, manganeso y otros numerosos iones metálicos son minerales indispensables que actúan como cofactores enzimáticos, aunque se desconoce su papel biológico exacto en muchos casos.

Una diversidad de moléculas orgánicas actúan como coenzimas. Muchas —no todas— coenzimas son **vitaminas,** moléculas orgánicas pequeñas —que debemos obtener mediante la dieta— que se requieren en cantidades traza para el desarrollo apropiado. En la tabla 26.3 se da una lista de 13 vitaminas conocidas necesarias en la dieta humana y sus funciones como enzimas.

TABLA 26.3 Vitaminas y sus funciones con las enzimas

Vitamina	Función de la enzima	Síntomas de deficiencia
Vitaminas solubles en agua		
Ácido ascórbico (vitamina C)	Hidrolasas	Encías sangrantes, hematomas ("moretones")
Tiamina (vitamina B_1)	Reductasas	Fatiga, depresión
Riboflavina (vitamina B_2)	Reductasas	Labios partidos, piel escamosa
Piridoxina (vitamina B_6)	Transaminasas	Anemia, irritabilidad
Niacina	Reductasas	Dermatitis, demencia
Ácido fólico (vitamina M)	Metiltransferasas	Anemia megaloblástica
Vitamina B_{12}	Isomerasas	Anemia megaloblástica, neurodegeneración
Ácido pantoténico	Aciltransferasas	Pérdida de peso, irritabilidad
Biotina (vitamina H)	Carboxilasas	Dermatitis, anorexia, depresión
Vitaminas solubles en grasa		
Vitamina A	Sistema visual	Ceguera nocturna, piel reseca
Vitamina D	Metabolismo del calcio	Raquitismo, osteomalacia
Vitamina E	Antioxidante	Hemólisis de las células rojas de la sangre
Vitamina K	Coagulación de la sangre	Hemorragia, retardo en la coagulación de la sangre

Las enzimas se han agrupado en seis clases, de acuerdo con el tipo de reacción que catalizan (tabla 26.4). Las *hidrolasas* catalizan las reacciones de hidrólisis; las *isomerasas,* las isomerizaciones; las *ligasas,* el enlace para unir dos moléculas; las *liasas,* la ruptura para separar una molécula pequeña, como agua, de un sustrato; las *oxidorreductasas,* oxidaciones y reducciones, y las *transferasas,* la transferencia de un grupo de un sustrato a otro.

TABLA 26.4 Clasificación de enzimas

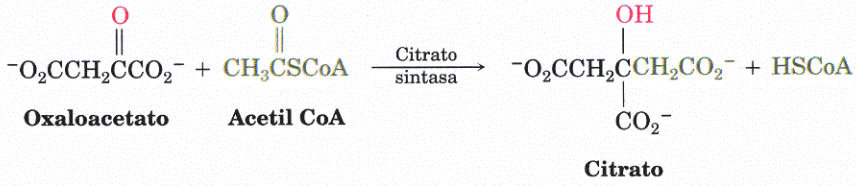
Clase principal	Algunas subclases	Tipo de reacción que catalizan
Hidrolasas	Lipasas	Hidrólisis de un grupo éster
	Nucleasas	Hidrólisis de un grupo fosfato
	Proteasas	Hidrólisis de un grupo amida
Isomerasas	Epimerasas	Isomerización de un centro de quiralidad
Ligasas	Carboxilasas	Adición de CO_2
	Sintetasas	Formación de un nuevo enlace
Liasas	Descarboxilasas	Pérdida de CO_2
	Dehidrasas	Pérdida de H_2O
Oxidorreductasas	Dehidrogenasas	Introducción de un doble enlace por eliminación de H_2
	Oxidasas	Oxidación
	Reductasas	Reducción
Transferasas	Cinasas	Transferencia de un grupo fosfato
	Transaminasas	Transferencia de un grupo amino

Aunque algunas enzimas, como la papaína y la tripsina, tienen un nombre común no informativo, el nombre sistemático tiene dos partes y termina en *–asa*. La primera parte identifica el sustrato de la enzima, y la segunda, su clase. Por ejemplo, la *hexosa kinasa* es una enzima que cataliza la transferencia de un grupo fosfato del trifosfato de adenosín (ATP) a la glucosa.

Problema 26.22 ¿A qué clases corresponden las enzimas siguientes?
(a) Piruvato descarboxilasa (b) Quimotripsina (c) Alcohol deshidrogenasa

26.15 ¿Cómo actúan las enzimas? Citrato sintasa

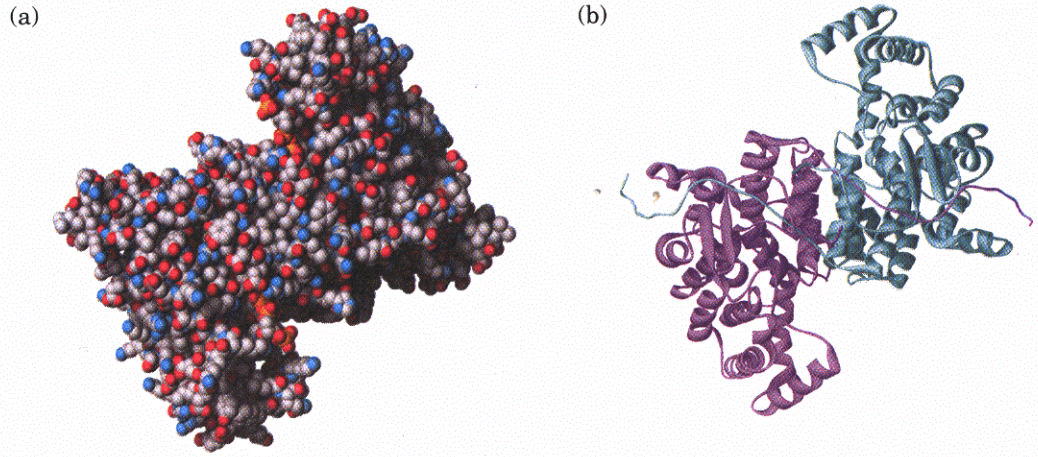
Las enzimas ejercen su actividad catalítica haciendo que se reúnan las moléculas reactantes, manteniéndolas en la orientación necesaria para la reacción y proporcionándoles los sitios acídico o básico necesarios para catalizar las etapas específicas. Veamos, por ejemplo, la *citrato sintasa,* una enzima que cataliza la reacción de tipo aldol de la acetil CoA al oxaloacetato para dar citrato (Sec. 23.14). Esta reacción es la primera etapa en el llamado *ciclo del ácido cítrico*, en que los grupos acetilos producidos por la degradación de las moléculas de alimento son "quemados" metabólicamente para producir CO_2 y H_2O. Analizaremos los detalles del ciclo del ácido cítrico en la sección 29.5.



La citrato sintasa es una proteína globular con una hendidura profunda alineada por un arreglo de grupos funcionales que se pueden fijar al oxaloacetato. Después de fijarse a éste, la hendidura original se cierra y se abre otra para fijarse a la acetil CoA. Esta segunda hendidura también se alinea mediante grupos funcionales apropiados, que incluyen una histidina en la posición 274 y un ácido aspártico en la posición 375. Los dos reactantes quedan sostenidos por la enzima en una proximidad estrecha y con una orientación adecuada para la reacción. En la figura 26.9 se muestra la estructura de la citrato sintasa según se determinó por cristalografía con rayos X.

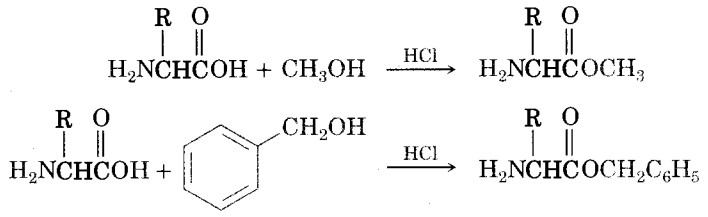
FIGURA 26.9

Modelos generados por computadora de la citrato sintasa. La parte (a) es un modelo de llenado de espacio que muestra las profundas hendiduras en la enzima. La parte (b) es un modelo de listón, el cual resalta los segmentos helicoidales α de la cadena proteínica e indica que la enzima es *dimérica*; esto es, consta de dos cadenas idénticas, mantenidas juntas por enlaces de hidrógeno y otras atracciones moleculares.

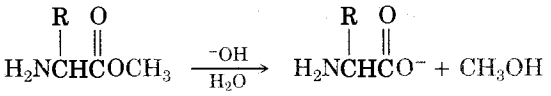


La primera etapa en la reacción de tipo aldol es la generación del enol de la acetil CoA. El carboxilo de Asp 375 de la cadena lateral actúa como una base para sacar un protón ácido α; al mismo tiempo, el anillo de imidazol de His 274 de la cadena lateral dona H^+ al oxígeno carbonílico. El enol producido realiza una adición nucleofílica al grupo carbonilo de la cetona del oxaloacetato. La His 274 actúa como una base para eliminar el hidrógeno –OH del enol, mientras otro residuo de histidina en la posición 320 dona simultáneamente un protón al grupo carbonilo del oxaloacetato, dando citril CoA. El agua hidroliza el grupo éster tiol de la citril CoA y libera citrato y coenzima A como productos finales (Fig. 26.10).

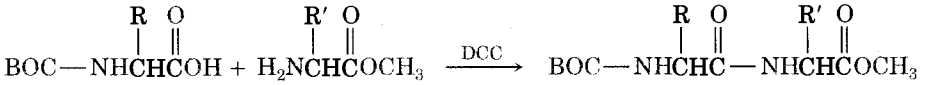
(b) Protección del oxígeno



El grupo protector éster se puede eliminar hidrolizándolo con una base:



(c) Formación del enlace amido

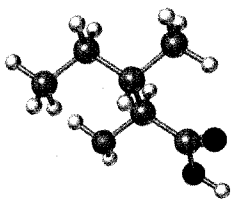


Visualización de la química

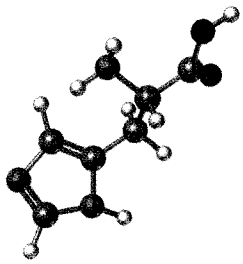
(Los problemas 26.1 a 26.22 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

26.23 Identifique los aminoácidos siguientes:

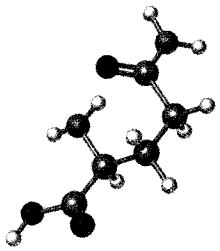
(a)



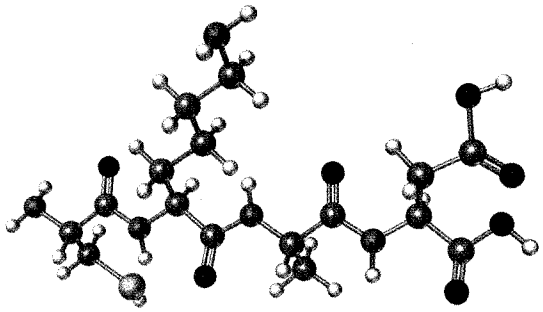
(b)



(c)



26.24 Dé la secuencia del tetrapéptido siguiente (amarillo = S):

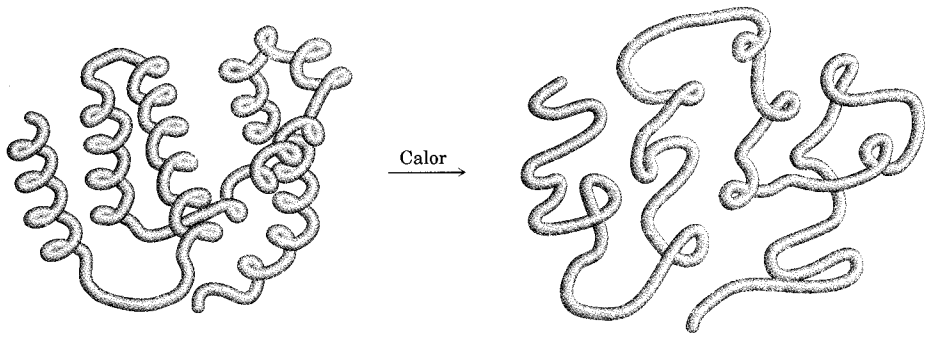


26.16 Desnaturalización de proteínas

Las atracciones intermoleculares débiles conservan con delicadeza la estructura terciaria de una proteína globular. Con frecuencia, un ligero cambio en la temperatura o en el pH altera la estructura terciaria y causa que la proteína se **desnaturalice.** La desnaturalización se efectúa en condiciones tan suaves que la estructura primaria permanece intacta, pero la estructura terciaria se desdobla de una forma globular específica a una cadena enrollada al azar (Fig. 26.11).

FIGURA 26.11 ▼

Esquema de la desnaturalización de una proteína. Una proteína globular pierde su forma tridimensional específica y se enrolla al azar.



La desnaturalización va acompañada por cambios en las propiedades físicas y biológicas. La solubilidad disminuye en forma drástica, como sucede cuando la clara de huevo se cuece y las albúminas se desdoblan y coagulan. La mayor parte de las enzimas también pierden su actividad catalítica cuando se desnaturalizan, debido a que para su acción se necesita una estructura terciaria definida con precisión. Aunque por lo general la desnaturalización es un proceso irreversible, en algunos casos se presenta una renaturalización de la proteína desdoblada a su estructura terciaria estable. La renaturalización se acompaña por una total recuperación de la actividad biológica.

QUÍMICA EN ACCIÓN



Proteínas y nutrición

Todos —desde los niños pequeños hasta quienes cuidan de su peso— necesitan proteínas. Los niños precisan grandes cantidades de proteínas para tener un crecimiento apropiado; los adultos, a fin de reemplazar las que pierden cada día por las reacciones bioquímicas normales del organismo. Las proteínas de la dieta son necesarias debido a que nuestro organismo sólo es capaz de sintetizar 10 de los 20 aminoácidos comunes a partir de moléculas precursoras sim-

(continúa) ▶

ples; hay que obtener los otros 10 aminoácidos (llamados *aminoácidos indispensables*) de los alimentos mediante la digestión de las proteínas comestibles. En la tabla 26.5 se listan los estimados de los aminoácidos indispensables que requieren un niño pequeño y un adulto.

TABLA 26.5 Requerimientos estimados de aminoácidos indispensables

	Requerimiento diario (mg/kg de peso corporal)	
Aminoácido	**Menor**	**Adulto**
Arginina	?	Ninguno
Histidina	33	?
Isoleucina	83	12
Leucina	35	16
Lisina	99	12
Metionina	49	10
Fenilalanina	141	16
Treonina	68	8
Triptofano	21	3
Valina	92	14

No todos los alimentos proporcionan cantidades suficientes de los 10 aminoácidos indispensables para satisfacer nuestras necesidades diarias mínimas. La mayor parte de la carne y los productos lácteos son satisfactorios, pero muchas fuentes vegetales —por ejemplo trigo y maíz— son *incompletos*; esto es, muchas proteínas vegetales contienen muy poco de uno o más aminoácidos indispensables para sostener el crecimiento de los animales de laboratorio. El trigo es bajo en lisina, por ejemplo, y el maíz es bajo tanto en lisina como en triptofano.

Si se utiliza un alimento incompleto como única fuente de proteína, se pueden ocasionar deficiencias nutricionales, especialmente en los niños. Por tanto, los vegetarianos deben ser cuidadosos y adoptar una dieta variada que les proporcione proteínas de varias fuentes. Las legumbres y las nueces, por ejemplo, son útiles para compensar las deficiencias del trigo y los granos. En la tabla 26.6 se presenta una lista de los aminoácidos limitantes que se encuentran en varios alimentos.

TABLA 26.6 Aminoácidos limitantes en algunos alimentos

Alimento	**Aminoácido limitante**
Trigo, granos	Lisina, treonina
Guisantes, frijoles, legumbres	Metionina, triptofano
Nueces, semillas	Lisina
Verduras de hoja verde	Metionina



Tanto el trabajo vigoroso como la proteína en la dieta son necesarios para construir la masa muscular.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

α-aminoácido, 1075
α-hélice, 1099
aminoácido, 1074
aminoácido C-terminal, 1086
aminoácido N-terminal, 1086
apoenzima, 1103
cadena lateral, 1075
coenzima, 1103
cofactor, 1103
degradación de Edman, 1089
desnaturalizada, 1107
ecuación de Henderson-Hasselbalch, 1080
electroforesis, 1080
enzima, 1102
espina dorsal, 1086
estructura cuaternaria, 1099
estructura secundaria, 1099
estructura terciaria, 1099
estructura primaria, 1099
grupo prostético, 1102
hoja β-plegada, 1099
holoenzima, 1103
ion dipolo (zwitterion), 1074
péptido, 1074
proteína, 1074
proteína conjugada, 1098
proteína fibrosa, 1098
proteína globular, 1098
punto isoeléctrico (p*I*), 1079
residuo, 1085
síntesis de Strecker, 1083
vitamina, 1103

Las proteínas son biomoléculas grandes, formadas por residuos de **α-aminoácidos** enlazados mediante enlaces amido o *péptido*. Las cadenas con menos de 50 aminoácidos se llaman a menudo **péptidos,** en tanto que el término **proteína** se reserva para las cadenas más grandes. En las proteínas se encuentran comúnmente veinte aminoácidos, los cuales son α-aminoácidos; todos, excepto la glicina, tienen una estereoquímica *S* similar a la de los azúcares L. En solución neutra, los aminoácidos se encuentran como iones dipolo o **zwitteriones**.

Los aminoácidos se pueden sintetizar con diversos métodos, incluyendo la amonólisis de un α-bromoácido. La **reacción de Strecker** de un aldehído con KCN/NH_3 seguida por hidrólisis, alquilación de acetamidomalonato dietílico y aminación reductiva de un α-cetoácido. La resolución del racemato sintético es necesaria para obtener un aminoácido con actividad óptica.

La determinación de la estructura de un péptido o de una proteína se lleva a cabo en varias etapas. La identidad y la cantidad de cada aminoácido existentes en un péptido se determina por medio de un **análisis de aminoácidos.** El péptido se hidroliza a sus α-aminoácidos constituyentes, los cuales se separan e identifican. En seguida se investiga la secuencia del péptido. La **degradación de Edman** por tratamiento con fenil isotiocianato (PTC) rompe un residuo del N-terminal del péptido y forma un derivado de la feniltiohidantoína (PTH) del **aminoácido N-terminal.** Una serie de determinaciones de secuencia por degradaciones de Edman permite conocer la secuencia de una cadena peptídica hasta de 50 residuos de longitud.

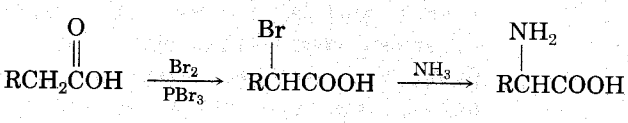
La síntesis de péptidos es posible utilizando grupos protectores selectivos. Un aminoácido N-protegido con un grupo carboxilo libre se acopla a un aminoácido O-protegido con un grupo amino libre en presencia de diciclohexil carbodiimida (DCC). Hay una formación de amida, se suprimen los grupos protectores y se repite la secuencia. Por lo general las aminas se protegen como sus derivados *ter*-butoxicarbonilo (BOC) y los ácidos se protegen como ésteres. Esta secuencia de síntesis se lleva a cabo a menudo siguiendo la técnica en **fase sólida de Merrifield,** en la cual el péptido se esterifica a un soporte polimérico insoluble.

Las proteínas tienen cuatro niveles de estructura. La **estructura primaria** describe la secuencia de aminoácidos en una proteína; la **estructura secundaria,** cómo están orientados los segmentos de la proteína en patrones regulares —sea **hélice-α** u **hoja plegada-β**—; la **estructura terciaria,** cómo toda la molécula de proteína se enrolla en una forma general tridimensional, y la **estructura cuaternaria,** cómo las moléculas individuales forman agregados de estructuras mayores.

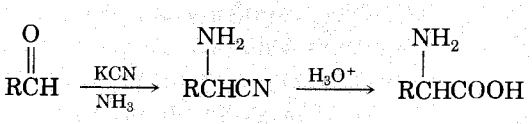
Las proteínas se clasifican en **globulares** o **fibrosas.** Las primeras —por ejemplo, la α-queratina— son correosas, rígidas e insolubles en agua; las segundas —como la mioglobina— son solubles en agua y de forma semiesférica. Muchas proteínas globulares son **enzimas** (sustancias que actúan como catalizadores para reacciones biológicas). Las enzimas se agrupan en seis clases, según el tipo de reacción que catalizan. Su actividad catalítica consiste en reunir las moléculas, conservarlas en la orientación necesaria para la reacción y proporcionar cualquier sitio ácido o básico para catalizar las etapas específicas.

Resumen de reacciones

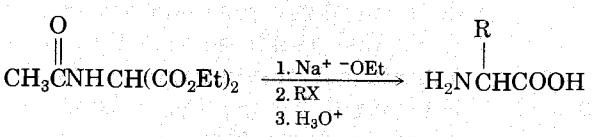
1. Síntesis de aminoácidos (Sec. 26.3)
   (a) A partir de ácidos α-bromados



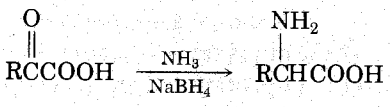
   (b) Síntesis de Strecker



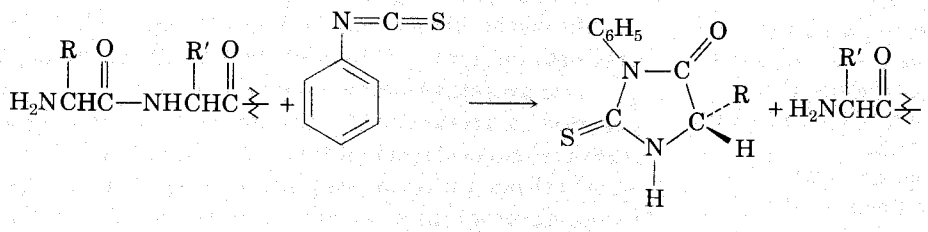
   (c) Síntesis del acetamidomalonato dietílico



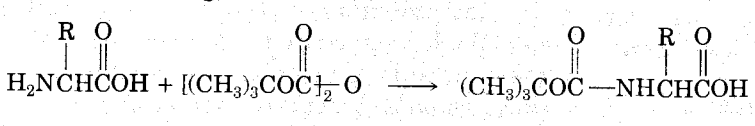
   (d) Aminación reductiva



2. Determinación de secuencia de péptidos. Degradación de Edman (Sec. 26.8)

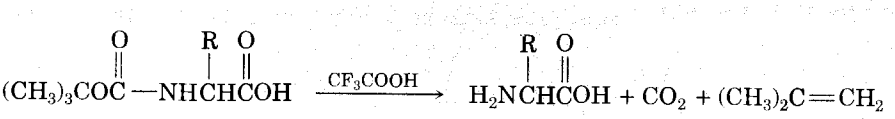


3. Síntesis de péptidos (Sec. 26.10)
   (a) Protección de nitrógeno



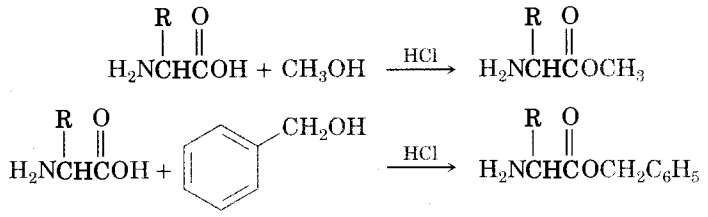
Aminoácido BOC protegido

El grupo de protección BOC se puede suprimir con tratamiento ácido:

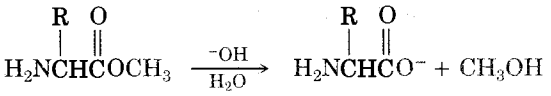


(continúa) ▶

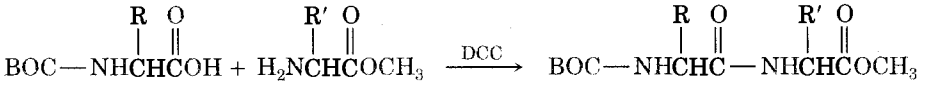
(b) Protección del oxígeno



El grupo protector éster se puede eliminar hidrolizándolo con una base:



(c) Formación del enlace amido

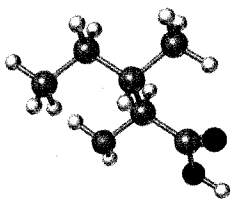


Visualización de la química

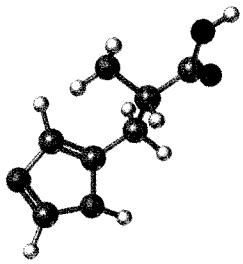
(Los problemas 26.1 a 26.22 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

26.23 Identifique los aminoácidos siguientes:

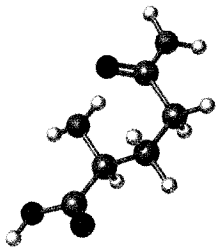
(a)



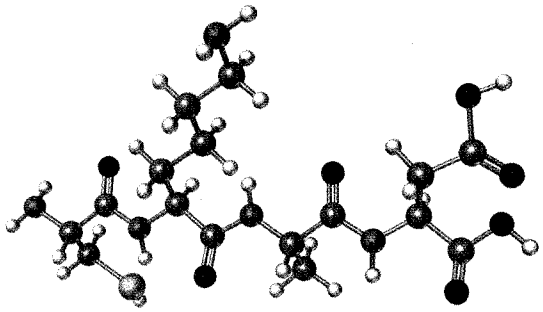
(b)



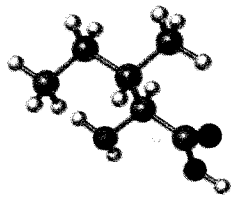
(c)



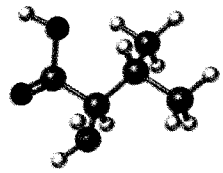
26.24 Dé la secuencia del tetrapéptido siguiente (amarillo = S):



26.25 La isoleucina y la treonina (problema 26. 3) son los únicos dos aminoácidos con dos centros de quiralidad. Asigne la configuración *R* o *S* al átomo de carbono que lleva el grupo metilo en la isoleucina.



26.26 ¿La estructura siguiente es de D-aminoácido o de L-aminoácido? Identifíquelo.



Problemas adicionales

26.27 Con excepción de la cisteína, en las proteínas sólo se encuentran aminoácidos *S;* sin embargo, en la naturaleza hay varios aminoácidos *R*; por ejemplo, la (*R*)-serina se encuentra en las lombrices, y la (*R*)-alanina, en larvas de insectos. Dibuje proyecciones de Fischer de ambas. ¿Son aminoácidos D o L?

26.28 La cisteína es el único aminoácido que tiene una estereoquímica L y una configuración *R*. Diseñe otro aminoácido L que tenga una configuración *R*.

26.29 Dibuje una proyección de Fischer de la (*S*)-prolina.

26.30 Muestre las estructuras de los siguientes aminoácidos en sus formas dipolares:
(a) Trp (b) Ile (c) Cys (d) His

26.31 Explique por qué los aminoácidos existen como iones dipolo o zwitteriones en solución acuosa, pero principalmente como ácidos carboxílicos no polares en solución en cloroformo.

26.32 ¿A qué pH efectuaría un experimento de electroforesis si desea separar una mezcla de histidina, serina y ácido glutámico? Explique su respuesta.

26.33 La prolina tiene un $pK_{a1} = 1.99$ y $pK_{a2} = 10.60$. Utilice la ecuación de Henderson-Hasselbalch para calcular la proporción de formas protonada y neutra a pH = 2.50. Calcule la proporción de formas neutra y desprotonada a pH = 9.70.

26.34 Con el código de tres letras para el nombre de los aminoácidos, escriba las estructuras de todos los péptidos posibles que contengan los aminoácidos siguientes:
(a) Val, Ser, Leu (b) Ser, Leu_2, Pro

26.35 Pronostique el producto de la reacción de la valina con los reactivos siguientes:
(a) CH_3CH_2OH, ácido (b) Dicarbonato di-*ter*-butílico
(c) KOH, H_2O (d) CH_3COCl, piridina; después H_2O

26.36 Muestre cómo podría utilizar la síntesis de Strecker para preparar los aminoácidos siguientes:
(a) Glicina (b) Valina

26.37 Muestre cómo utilizaría el método de acetamidomalonato para preparar los aminoácidos siguientes:
(a) Leucina (b) Triptofano

26.38 Muestre cómo puede preparar estos aminoácidos utilizando una aminación reductiva:
(a) Metionina (b) Isoleucina

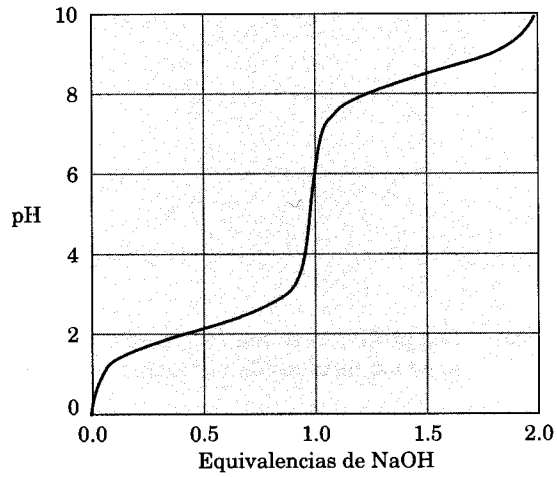
26.39 La serina se puede sintetizar por una variación simple del método de amidomalonato empleando formaldehído en lugar de un halogenuro de alquilo. ¿Cómo se puede hacer esto?

26.40 Escriba la estructura completa de los péptidos siguientes:
(a) Val-Phen-Cys-Ala (b) Glu-Pro-Ile-Leu

26.41 Muestre las etapas necesarias para la síntesis de Phen-Ala-Val utilizando el procedimiento de Merrifield.

26.42 Dibuje la estructura del producto derivado PTH que puede obtener por degradación de Edman de estos péptidos:
(a) Ile-Leu-Pro-Phe (b) Asp-Thr-Ser-Gly-Ala

26.43 El diagrama siguiente muestra una curva de titulación de un aminoácido.
(a) ¿Cuáles son los valores aproximados de pK_{a1} y pK_{a2}, y cuál es el punto isoeléctrico para este aminoácido?
(b) ¿Este aminoácido es neutro, ácido o básico?



26.44 Las partes de hélice-α de la mioglobina y otras proteínas se detienen siempre que se encuentra un residuo de prolina en la cadena. ¿Por qué en la hélice-α nunca se encuentra prolina?

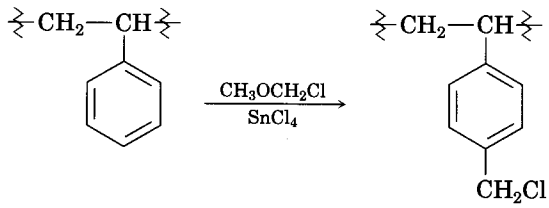
26.45 ¿Cuáles enlaces amida se rompen en el polipéptido siguiente con tripsina y cuáles con quimotripsina?

Phe-Leu-Met-Lys-Tyr-Asp-Gly-Gly-Arg-Val-Ile-Pro-Tyr

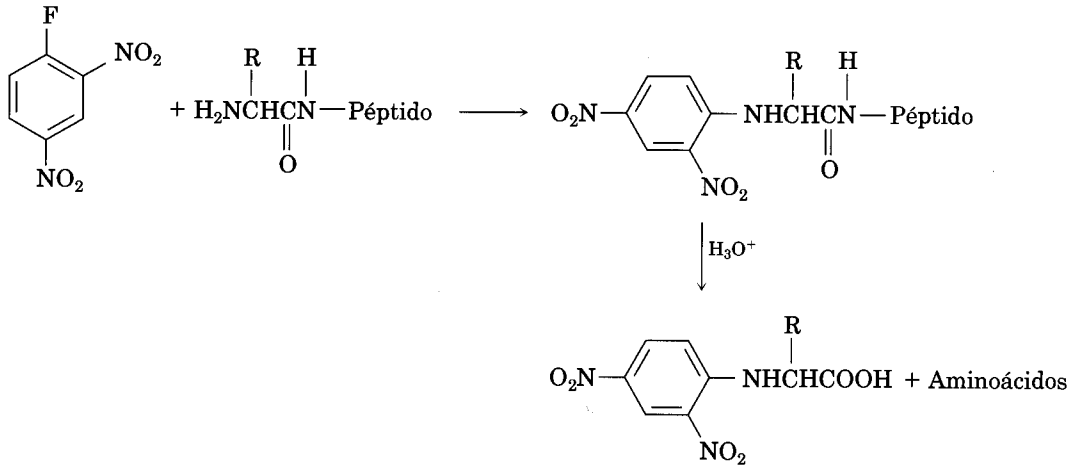
26.46 ¿Qué tipos de reacciones catalizan las clases siguientes de enzimas?
(a) Hidrolasas (b) Liasas (c) Transferasas

26.47 ¿Cuáles de los aminoácidos siguientes es más posible encontrar en el exterior de una proteína globular y cuáles en el interior? Explique su respuesta.
(a) Valina (b) Ácido aspártico (c) Fenilalanina (d) Lisina

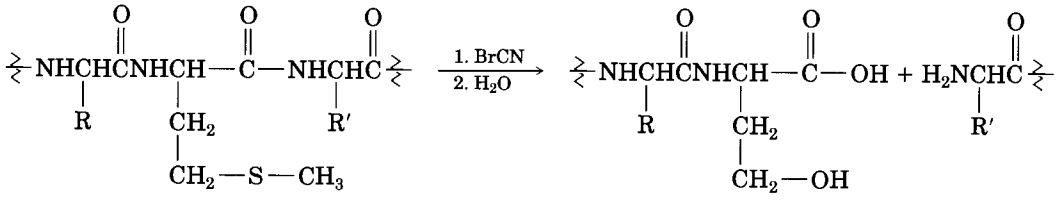
26.48 La resina de poliestireno clorometilada que se utiliza para la síntesis de péptidos en fase sólida de Merrifield se prepara tratando el poliestireno con éter clorometil metílico y un catalizador ácido de Lewis. Proponga un mecanismo para la reacción.



26.49 La *determinación de grupos terminales de Sanger* se usa algunas veces como una alternativa a la degradación de Edman. En el método de Sanger, se deja que un péptido reaccione con 2,4-dinitrofluorobenceno, el péptido se hidroliza y se identifica el aminoácido N-terminal por separación como su derivado *N*-2,4-dinitrofenílico. Proponga un mecanismo que explique la reacción inicial entre el péptido y el dinitrofluorobenceno.



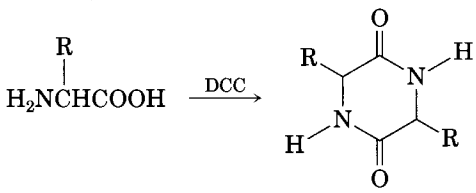
26.50 Las proteínas se pueden romper específicamente en el enlace amido del lado del carboxilo de los residuos de metionina mediante la reacción con bromuro de cianógeno, BrC≡N.



La reacción se efectúa en varias etapas:
(a) La primera es una reacción de sustitución nucleofílica del azufre de la cadena lateral de metionina con BrCN para dar un ion cianosulfonio, R_2SCN^+. Muestre la estructura del producto y proponga un mecanismo para la reacción.

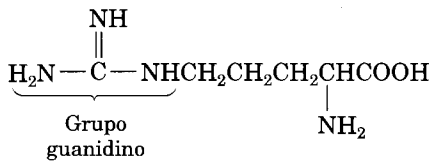
(b) La segunda es una reacción S_N2 interna con el oxígeno carbonílico del residuo de metionina que desplaza el grupo saliente del azufre cargado positivamente, lo que forma un producto anular de cinco miembros. Muestre la estructura del producto y el mecanismo de formación.
(c) La tercera etapa es una reacción de hidrólisis para romper la cadena peptídica. El grupo carboxilo del primer residuo de metionina es ahora parte de un anillo de lactona (éster cíclico). Muestre la estructura de la lactona y el mecanismo de formación.
(d) La etapa final es una hidrólisis de la lactona para dar el producto que se presenta. Muestre el mecanismo de la reacción.

26.51 Cuando un α-aminoácido se trata con diciclohexilcarbodiimida (DCC), se produce una 2,5-dicetopiperazina. Proponga un mecanismo.



Una 2,5-dicetopiperazina

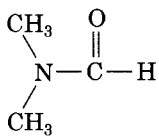
26.52 La arginina, el más básico de los 20 aminoácidos comunes, contiene un grupo funcional guanidino en su cadena lateral. Explique empleando estructuras en resonancia cómo se estabiliza el grupo guanidina protonado.



Arginina

26.53 El citocromo *c* es una enzima que se encuentra en las células de todos los organismos aerobios, El análisis elemental del citocromo *c* muestra que contiene 0.43% de hierro. ¿Cuál es el peso molecular mínimo de esta enzima?

26.54 La prueba de una rotación restringida alrededor de los enlaces amido CO–N proviene de estudios de RMN. A temperatura ambiente, el espectro ^{1}H RMN de la *N,N*–dimetilformamida muestra tres picos: 2,9 δ (singulete, 3 H), 3.0 δ (singulete, 3 H), 8.0 δ (singulete, 1 H). Sin embargo, al elevar la temperatura, los dos singuletes a 2.9 δ y 3.0 δ se unen despacio. A 180 °C, el espectro ^{1}H RMN sólo muestra dos picos: 2.95 δ (singulete, 6 H) y 8.0 δ (singulete, 1 H). Explique este comportamiento dependiente de la temperatura.



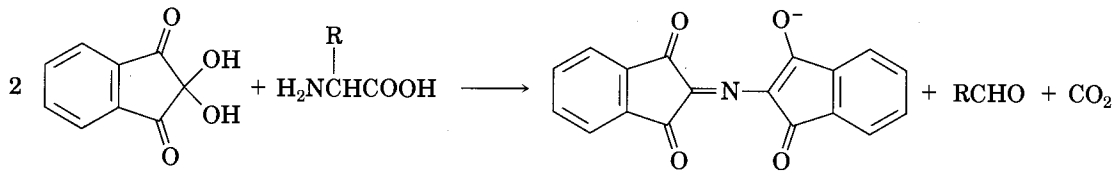
***N,N*-Dimetilformamida**

26.55 Proponga una estructura para un octapéptido que muestra la composición Asp, Gly_2, Leu, Phe, Pro_2, Val en un análisis de aminoácidos. El análisis de Edman presenta un grupo de

glicina N-terminal y el primer aminoácido que aparece tras una ruptura por carboxipeptidasa es la leucina. La hidrólisis ácida da los fragmentos siguientes:

Val-Pro-Leu, Gly, Gly-Asp-Phe-Pro, Phe-Pro-Val

26.56 La reacción de la ninhidrina con un α-aminoácido se efectúa en varias etapas:
(a) La primera es la formación de una imina por reacción del aminoácido con la ninhidrina. Muestre su estructura y el mecanismo de formación.
(b) La segunda es una descarboxilación. Muestre la estructura del producto y el mecanismo de la reacción de descarboxilación.
(c) La tercera es la hidrólisis de una imina para dar una amina y un aldehído. Muestre la estructura de ambos productos y el mecanismo de la reacción de hidrólisis.
(d) La etapa final es la formación del anión púrpura. Muestre el mecanismo de la reacción.



26.57 Dibuje formas en resonancia para el anión púrpura que se obtiene a partir de la reacción de ninhidrina con un α-aminoácido (problema 26.56).

26.58 Observe la estructura de la insulina humana (Sec. 26.10) e indique dónde se rompe la cadena por la tripsina y la quimotripsina.

26.59 ¿Cuál es la estructura de un nonapéptido que al romperse da los fragmentos siguientes?

Escisión por tripsina: Val-Val-Pro-Tyr-Leu-Arg, Ser-Ile-Arg
Ruptura por quimotripsina: Leu-Arg, Ser-Ile-Arg-Val-Val-Pro-Tyr

26.60 La oxitocina, hormona nonapéptido secretada por la glándula pituitaria, funciona estimulando la contracción uterina y la lactación durante el parto. Su secuencia se determinó a partir de la prueba siguiente:

1. La oxitocina es un compuesto cíclico que contiene un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína.
2. Cuando se reduce el puente disulfuro, la oxitocina tiene la constitución Asn, Cys_2, Gln, Gly, Ile, Leu, Pro, Tyr.
3. La hidrólisis parcial de la oxitocina reducida produce siete fragmentos:

   Asp-Cys, Ile-Glu, Cys-Tyr, Leu-Gly, Tyr-Ile-Glu, Glu-Asp-Cys, Cys-Pro-Leu

4. La gly es el grupo C-terminal.
5. Tanto Glu como Asp están presentes como amidas en su cadena lateral (Gln y Asn), no como cadenas laterales de ácidos libres.

¿Cuál es la secuencia de aminoácidos de la oxitocina reducida? ¿Cuál es la estructura de la oxitocina?

26.61 El *aspartame,* un endulzante no calórico comercializado con el nombre registrado de NutraSweet, es el éster metílico de un dipéptido simple, Asp-Phe-OCH_3.
(a) Dibuje la estructura del aspartame.

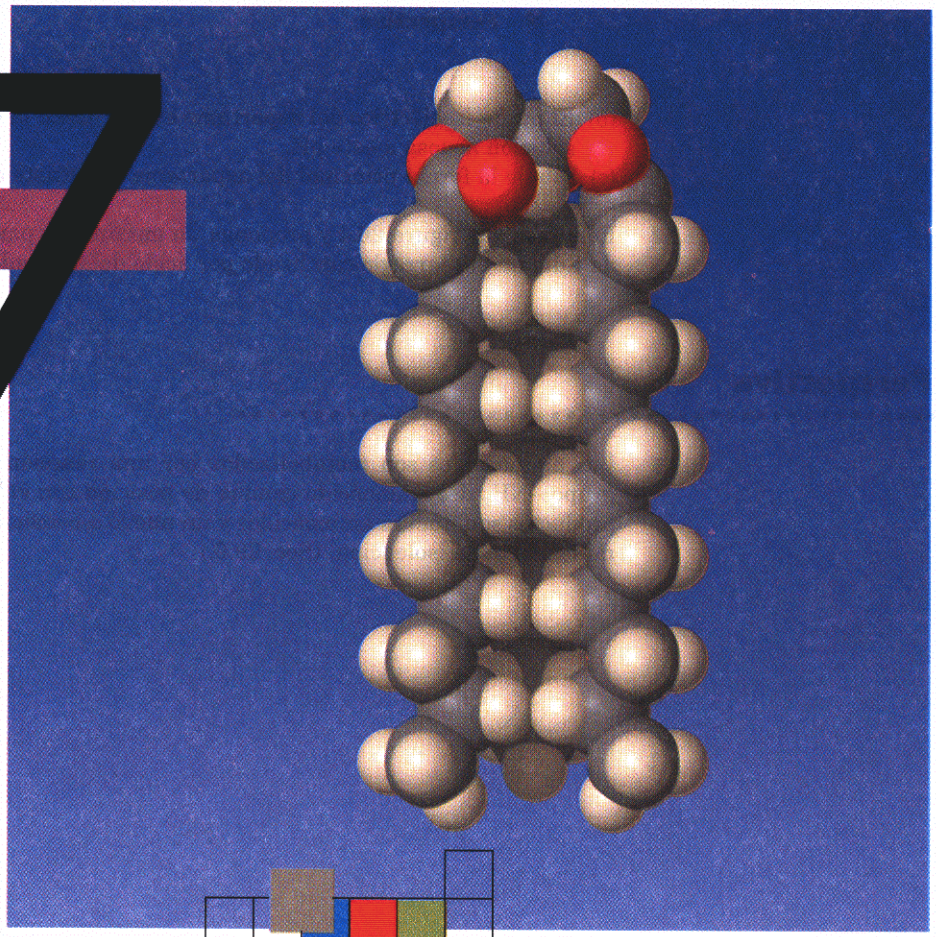
(b) El punto isoeléctrico del aspartame es 5.9. Trace la estructura principal que existe en solución acuosa a este pH.
(c) Dibuje la forma principal del aspartame que existe al pH fisiológico pH = 7.3.

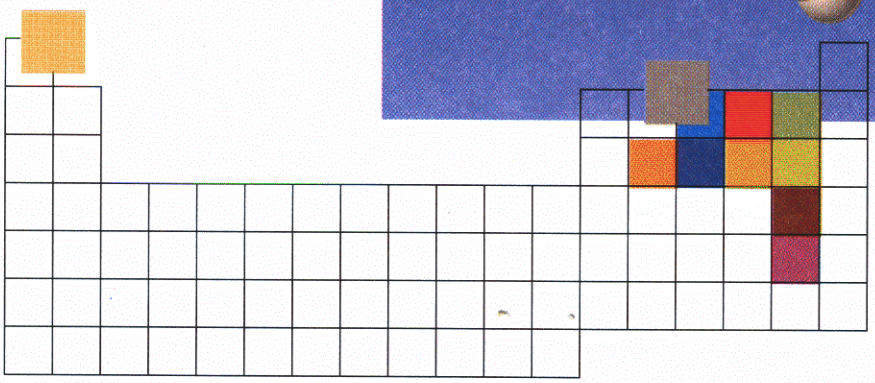
26.62 Remítase a la figura 26.4 y proponga un mecanismo para la etapa final en la degradación de Edman: el rearreglo catalizado por ácido del derivado de ATZ al derivado de PTH.

Perspectiva

26.63 Los aminoácidos son metabolizados por una reacción de transaminación en la cual el grupo $-NH_2$ del aminoácido cambia de posición con el grupo ceto de un α-cetoácido. Los productos son nuevos aminoácidos y un nuevo α-cetoácido. Muestre el producto de transaminación de la isoleucina. (Sec. 29.6.)

27

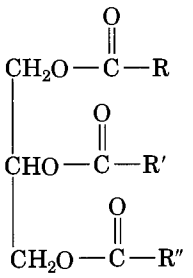




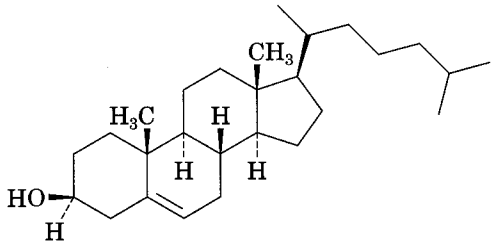
Biomoléculas: lípidos

Los **lípidos** son moléculas orgánicas que se encuentran en la naturaleza, aisladas de las células y tejidos por extracción con disolventes orgánicos no polares. Note que esta definición difiere de la usada para carbohidratos y proteínas en la que los lípidos se definen por una propiedad física (solubilidad) más que por su estructura.

Los lípidos se clasifican en dos tipos generales: los que son como las grasas y las ceras, los cuales contienen enlaces éster y pueden ser hidrolizados, y los que son como el colesterol y otros esteroides, los cuales no tienen enlaces éster y no pueden ser hidrolizados.



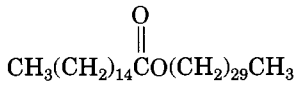
Grasa animal —un éster (R, R′, R″ = cadenas C_{11}–C_{19})



Colesterol

27.1 Ceras, grasas y aceites

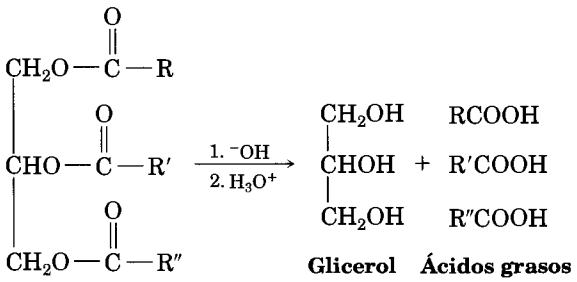
Las **ceras** son mezclas de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga con alcoholes que también poseen cadena larga. El ácido carboxílico usualmente tiene un número par de carbonos de 16 a 36, mientras el alcohol posee un número par de carbonos de 24 a 36. Uno de los principales componentes de la cera de abeja, por ejemplo, es el hexadecanoato de triacontilo. Los recubrimientos céreos protectores de la mayor parte de los frutos, bayas, hojas y pieles de animales tienen estructuras similares.



Hexadecanoato de triacontilo (de la cera de abeja)

Las grasas animales y los aceites vegetales son los lípidos que se encuentran con mayor abundancia en la naturaleza. Aunque parecen diferentes (las grasas animales como la mantequilla y la manteca son sólidas, mientras que los aceites vegetales como el de maíz y el de cacahuate son líquidos sus estructuras están estrechamente relacionadas. Las **grasas** y los **aceites** son **triacilgliceroles** (**TAG**, también llamados *triglicéridos*), triésteres del glicerol con tres ácidos carboxílicos de cadena larga. Los animales utilizan grasas para el almacenamiento de energía a largo plazo porque éstas se encuentran mucho menos oxidadas que los carbohidratos y proporcionan alrededor de seis veces más energía, con un peso equivalente almacenado del glicógeno hidratado.

La hidrólisis de una grasa o un aceite con NaOH acuoso produce glicerol y tres **ácidos grasos**:



Una grasa **Glicerol** **Ácidos grasos**

Los ácidos grasos son generalmente no ramificados y contienen un número par de átomos de carbono, entre 12 y 20. Si hay dobles enlaces, por lo general, tienen una geometría *Z* (cis). Los tres ácidos grasos de una molécula específica de triacilglicerol no necesitan ser el mismo y la grasa o el aceite de una fuente dada es semejante a una mezcla compleja de muchos triacilgliceroles diferentes. En la tabla 27.1 se lista la composición aproximada de grasas y aceites de diferentes fuentes.

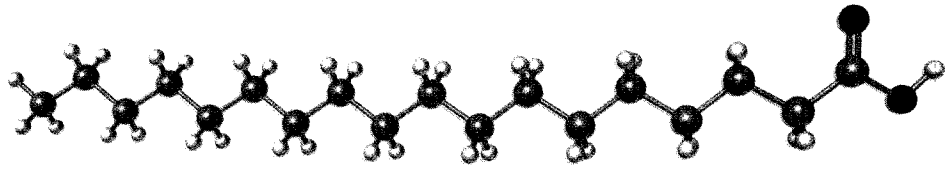
TABLA 27.1 Estructuras de algunos ácidos grasos comunes

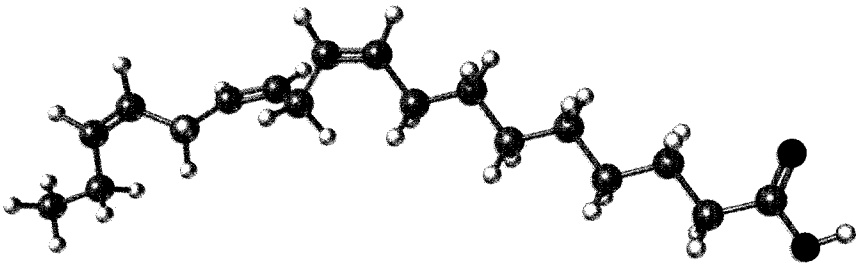
Nombre	Número de carbonos	Estructura	Punto de fusión (°C)
Saturados			
Láurico	12	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44
Mirístico	14	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	58
Palmítico	16	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	63
Esteárico	18	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	70
Araquídico	20	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	75
Insaturados			
Palmitoleico	16	$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis)	32
Oleico	18	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis)	16
Ricinoleico	18	$CH_3(CH_2)_5CH(OH)CH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis)	5
Linoleico	18	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis, cis)	−5
Araquidónico	20	$CH_3(CH_2)_4(CH{=}CHCH_2)_4CH_2CH_2COOH$ (Todos cis)	−50

TABLA 27.2 Composición aproximada de algunas grasas y aceites

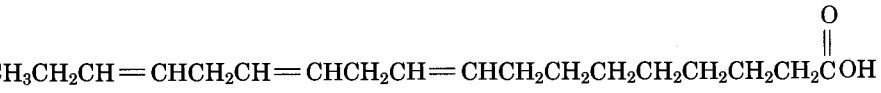
	Ácidos grasos saturados (%)				Ácidos grasos insaturados (%)		
Fuente	C_{12} Láurico	C_{14} Mirístico	C_{16} Palmítico	C_{18} Esteárico	C_{18} Oleico	C_{18} Ricinoleico	C_{18} Linoleico
Grasas animales							
Manteca	—	1	25	15	50	—	6
Mantequilla	2	10	25	10	25	—	5
Grasa humana	1	3	25	8	46	—	10
Esperma de ballena	—	8	12	3	35	—	10
Aceites vegetales							
Coco	50	18	8	2	6	—	1
Maíz	—	1	10	4	35	—	45
Oliva	—	1	5	5	80	—	7
Cacahuate	—	—	7	5	60	—	20
Linaza	—	—	5	3	20	—	20
Semilla de ricino	—	—	—	1	8	85	4

Se han identificado más de cien ácidos grasos, alrededor de 40 de ellos se encuentran distribuidos ampliamente. El ácido palmítico (C_{16}) y el ácido esteárico (C_{18}) son los ácidos grasos saturados más abundantes; los ácidos oleico y linoleico (C_{18}) son los insaturados más abundantes. El ácido oleico es monoinsaturado, ya que solamente tiene un doble enlace; mientras que los ácidos linoleico, linolénico y araquidónico son **ácidos grasos poliinsaturados** (o **PUFA**, por sus siglas en inglés) porque tienen más de un doble enlace. Los ácidos linoleico y linolénico se encuentran en la crema y son indispensables para la dieta humana; los niños pequeños crecen poco y desarrollan lesiones de la piel si se alimentan con una dieta de leche desengrasada durante periodos prolongados.





Ácido esteárico



Ácido linolénico, un ácido graso poliinsaturado (PUFA)

Los datos de la tabla 27.1 muestran que los ácidos grasos insaturados tienen por lo general puntos de fusión más bajos que sus contrapartes saturadas; ésta es una tendencia que también se presenta en el caso de los triglicéridos. Debido a que en los aceites vegetales la proporción de ácidos grasos insaturados es más elevada que la de los ácidos grasos saturados, que la de las grasas animales (vea la tabla 27.2), poseen puntos de fusión más bajos. La diferencia es una consecuencia de estructura. Las grasas saturadas tienen una forma uniforme que les permite empacarse juntas eficientemente en un empaque cristalino. Sin embargo, en los aceites vegetales insaturados, los enlaces C=C introducen vueltas y pliegues en las cadenas hidrocarbonadas, haciendo muy difícil la formación de cristales. Mientras más dobles enlaces existan, más difícil es para la molécula que cristalicen y será más bajo el punto de fusión del aceite.

Los enlaces C=C en los aceites vegetales se pueden reducir por hidrogenación catalítica (vea la sección 7.7) para producir grasas sólidas o semisólidas. La

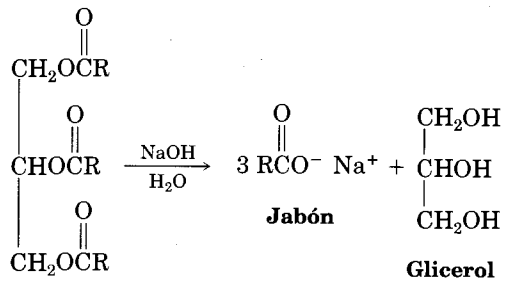
margarina y las grasas sólidas que sirven para cocinar, como Crisco, se producen por hidrogenación del aceite de soya, de cacahuate o de algodón hasta obtener la consistencia apropiada.

Problema 27.1 La cera de carnauba, utilizada para pulimentos de muebles y pisos, contiene un éster de un alcohol de cadena lineal en C_{32} con un ácido carboxílico de cadena lineal de C_{20}. Dibuje su estructura.

Problema 27.2 Dibuje las estructuras del palmitato de glicerilo y del trioleato de glicerilo. ¿Cuál espera que tenga un punto de fusión más elevado?

27.2 Jabones

El jabón se conoce desde el año 600 a.C., cuando los fenicios prepararon un material cuajado al hervir grasa de cabra con extractos de cenizas de madera. Sin embargo, las propiedades limpiadoras del jabón no siempre fueron reconocidas y su uso no se aceptó ampliamente sino hasta el siglo XVIII. Químicamente, el jabón es una mezcla de las sales de sodio y potasio de ácidos grasos de cadena larga producidos por hidrólisis (*saponificación*) de grasa animal con álcali. Las cenizas de madera fueron utilizadas como una fuente de álcali hasta mediados del siglo XIX, cuando el desarrollo del proceso de LeBlanc hizo que el NaOH fuera disponible comercialmente.



Una grasa
(R = cadenas alifáticas de C_{11}–C_{19})

Los coágulos de jabón crudo contienen glicerol y álcali en exceso, así como jabón, pero se pueden purificar con agua y la adición de NaCl o KCl para precipitar las sales de carboxilato puras. El jabón suave que cae al fondo del recipiente se seca, perfuma y presenta en barras para usos domésticos. En algunos casos, a los jabones se les agrega colorantes; en otros, se añaden antisépticos para los jabones de usos medicinales; a veces se adiciona piedra pómez para hacer jabones que restrieguen, y en otras se les insufla aire para que los jabones floten. A pesar de todos estos tratamientos extra y sin considerar el precio, todos ellos son prácticamente lo mismo.

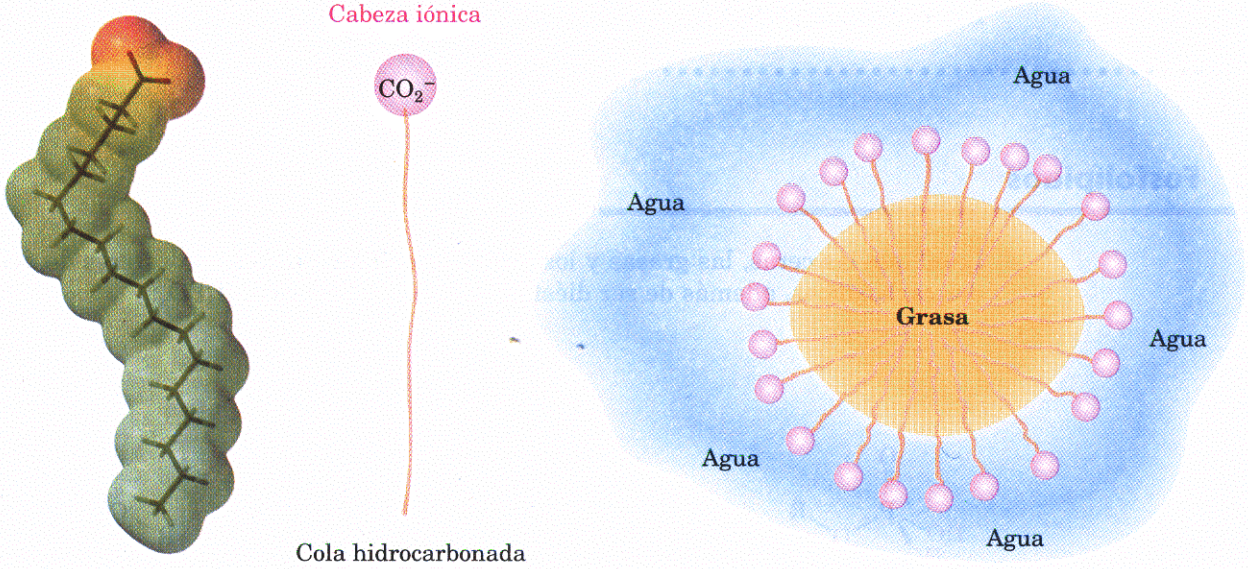
Los jabones actúan como limpiadores debido a que los dos extremos de alguna de sus moléculas son muy diferentes. El extremo carboxilato aniónico de la molécula de cadena larga es iónico y por lo consiguiente *hidrofílico* ("ama el

agua"). Como resultado, trata de disolverse en el agua. Sin embargo, la larga porción hidrocarbonada de la molécula es no polar e *hidrofóbica* ("teme al agua"). Por lo tanto, trata de evitar el agua y es atraído por la grasa. El efecto neto de estas dos tendencias opuestas es que los jabones son atraídos tanto por la grasa como por el agua y, por consiguiente, son limpiadores valiosos.

Cuando los jabones se dispersan en agua, las largas cadenas hidrocarbonadas forman racimos en el interior de una bola hidrofóbica enredada, mientras que las cabezas iónicas sobre la superficie del racimo se adhieren a la capa de agua. Estos racimos esféricos, llamados **micelas**, se muestran esquemáticamente en la figura 27.1. Las gotitas de grasa y aceite se solubilizan en agua cuando son recubiertas por las colas que no son polares de las moléculas de jabón en el centro de las micelas. Una vez solubilizadas, la grasa y la suciedad se pueden sacar por enjuague.

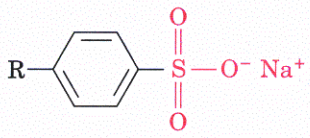
FIGURA 27.1 ▼

Una micela de jabón está solubilizando una partícula de grasa. Un mapa del potencial electrostático de un carboxilato de ácido graso muestra cómo la carga negativa se localiza en el grupo de la cabeza.

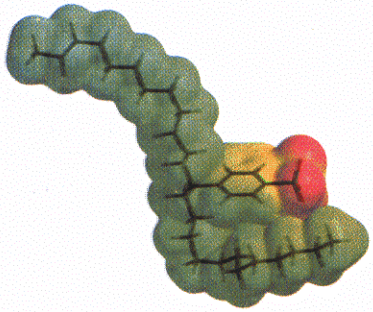


Los jabones hacen la vida más agradable, pero también tienen sus inconvenientes. En el agua dura, la cual contiene iones metálicos, los carboxilatos de sodio solubles se convierten en sales insolubles de magnesio y de calcio, dejando los familiares anillos de nata alrededor de las tinas de baño y los tonos grises sobre las ropas blancas. Los químicos han evitado estos problemas produciendo una clase de detergentes sintéticos basados en sales de ácidos bencensulfónicos de larga cadena. La base de los detergentes sintéticos es la misma que la de los jabones. El extremo alquilbencénico de la molécula es atraído hacia la grasa, mientras que el extremo sulfonato aniónico es atraído hacia el agua. A diferencia de

los jabones, los detergentes de sulfonato no forman sales metálicas insolubles en el agua dura y no dejan una nata desagradable. Observe que el mapa del potencial electrostático de un detergente es similar al de una molécula de jabón, con la carga negativa localizada en el grupo iónico de la cabeza.



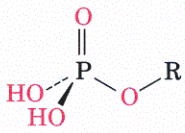
Un detergente sintético (R = una mezcla de cadenas alifálicas de C_{12})



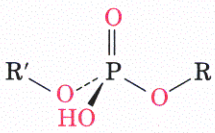
Problema 27.3 Dibuje la estructura del oleato de magnesio, el cual es un componente de la nata que aparece en las tinas de baño.

27.3 Fosfolípidos

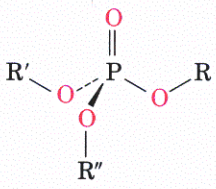
Igual que las ceras, las grasas y los aceites, los **fosfolípidos** son ésteres de ácidos carboxílicos, además de ser diésteres del ácido fosfórico, H_3PO_4:



Un monoéster del ácido fosfórico



Un diéster del ácido fosfórico



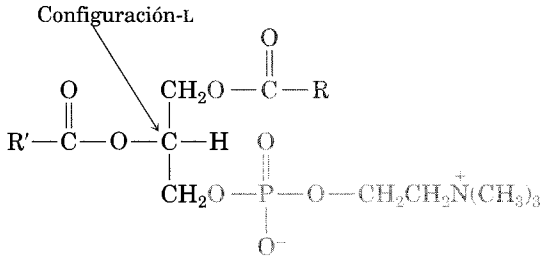
Un triéster del ácido fosfórico



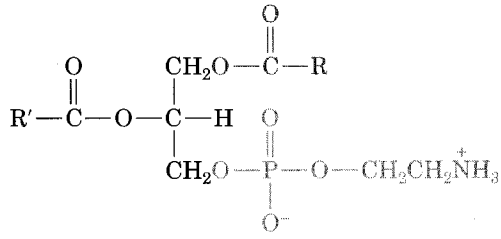
Un éster de ácido carboxílico

Hay dos clases principales de fosfolípidos: los **fosfoglicéridos** y los **esfingolípidos**. Los primeros están estrechamente relacionados con las grasas y los aceites ya que contienen un esqueleto de glicerol unido por enlaces éster a dos ácidos grasos y a un ácido fosfórico. Aunque los residuos de ácidos grasos pueden ser cualquiera de las unidades C_{12}–C_{20} que por lo regular existen en las grasas, el grupo acilo en C1 es usualmente saturado y el de C2 por lo general es insaturado. El grupo fosfato en C3 también se enlaza por una unión éster separada de un

aminoalcohol, como la colina $[(CH_3)_3NCH_2CH_2OH]^+$, o la etanolamina, $H_2NCH_2CH_2OH$. Los fosfoglicéridos más importantes son las *lecitinas* y las *cefalinas*. Observe que esos compuestos son quirales y que tienen en C2 una configuración L o R.



Fosfatidilcolina, una lecitina



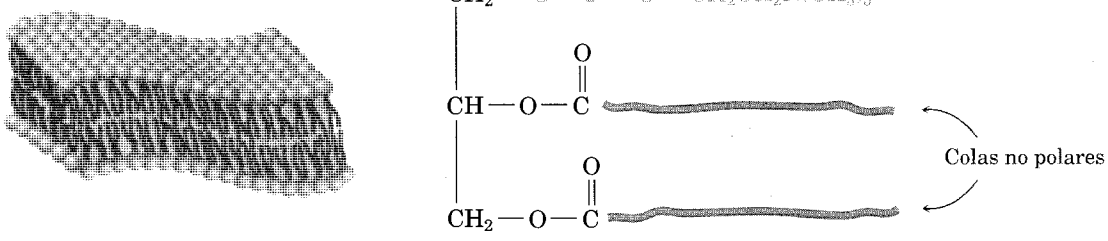
Fosfatidiletanolamina, una cefalina

en las que R es saturado y R′ es insaturado

En los vegetales y en los tejidos animales se encuentran en abundancia los fosfoglicéridos; éstos son el componente lipídico más importante de las membranas celulares (aproximadamente 40%). Como los jabones, los fosfoglicéridos tienen una larga cola hidrocarbonada que no es polar y que se encuentra unida a una cabeza iónica polar (el grupo fosfato). Las membranas celulares están compuestas principalmente de fosfoglicéridos organizados en una **bicapa lipídica** de unos 5.0 nm, o 50 Å, de espesor. Como se muestra en la figura 27.2, las colas hidrofóbicas que se agregan en el centro de la bicapa son muy semejantes a las colas de los jabones que se juntan en el centro de la micela. Esta bicapa sirve como una barrera efectiva para el paso del agua, de los iones y de otros componentes hacia el interior y el exterior de las células.

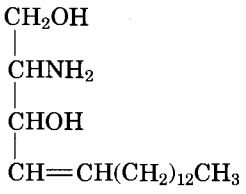
FIGURA 27.2

Agregación de fosfoglicéridos dentro de la bicapa lipídica que compone las membranas celulares.

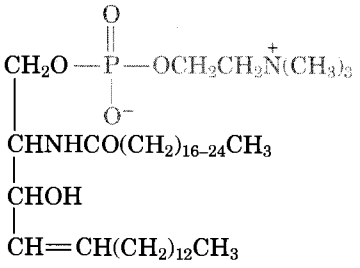


Los **esfingolípidos** son el segundo grupo importante de fosfolípidos. Estos compuestos, los cuales tienen esfingosina o una dihidroxiamina relacionada como su esqueleto, son constituyentes de las membranas celulares de plantas y ani-

males. Abundan principalmente en los tejidos del cerebro y nervios, donde los compuestos llamados *esfingomielinas* son un constituyente importante de la cubierta que se encuentra alrededor de las fibras nerviosas.



Esfingosina



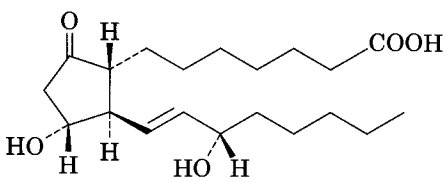
Esfingomielina, un esfingolípido

27.4 Prostaglandinas

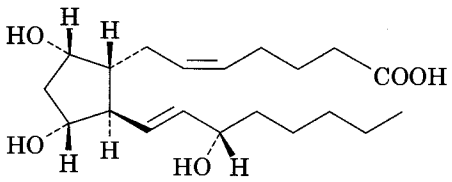
Las **prostaglandinas** son un grupo de ácidos carboxílicos de C_{20} que contienen un anillo de cinco miembros con dos largas cadenas. Se aislaron por primera vez en los años treinta por Ulf von Euler, en el Karolinska Institute, Suecia, y gran parte del trabajo químico y estructural sobre las prostaglandinas fue llevado a cabo por Sune Bergström y Bengt Samuelsson en ese mismo centro de investigación. El nombre de *prostaglandina* deriva del hecho de que los compuestos fueron aislados por primera vez de las glándulas de la próstata del carnero, pero posteriormente se ha demostrado que existen en cantidades pequeñas en todos los tejidos y líquidos del organismo. La prostaglandina E_1 (PGE_1) y la prostaglandina $F_{2\alpha}$, ($PGF_{2\alpha}$) son estructuras representativas:

Ulf Svante von Euler

Ulf Svante von Euler (1905-1983) nació en Estocolmo, Suecia, en el seno de una distinguida familia académica. Su padre, Hans von Euler-Chelpin, recibió el Premio Nobel de Química en 1929; su abuelo, Svante Arrhenius, recibió el Premio Nobel de Química en 1903 y su madre tenía un doctorado en botánica. Von Euler recibió su doctorado en medicina, por parte del Karolinska Institute en 1930, y ahí permaneció toda su carrera (1930-1971). En 1970 recibió el Premio Nobel de Medicina por su trabajo sobre la transmisión química de los impulsos nerviosos.



Prostaglandina E_1



Prostaglandina $F_{2\alpha}$

Las docenas de prostaglandinas conocidas tienen un abanico extraordinariamente amplio de efectos biológicos. Pueden bajar la presión sanguínea, afectar la aglutinación de las plaquetas durante el proceso de coagulación, disminuir las secreciones gástricas, controlar la inflamación, alterar las funciones renales, afectar los sistemas de reproducción y estimular las contracciones uterinas durante el parto. Además, los compuestos que están estrechamente relacionados con las protaglandinas tienen otros efectos. El interés se ha centrado en los tromboxa-

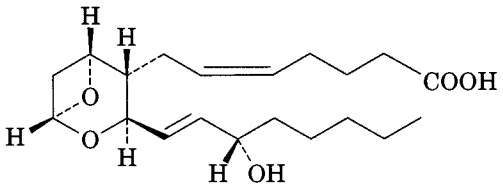
Bengt Samuelsson

Bengt Samuelsson (1934–) nació en Halmstad, Suecia, y recibió dos grados académicos: el doctorado en 1960; el segundo lo consiguió en medicina (1961), ambos en el Karolinska Institute, donde trabajó con Sune Bergström. Permaneció en el Karolinska Institute como profesor y compartió el Premio Nobel de Medicina con Bergström y John R. Vane en 1982.

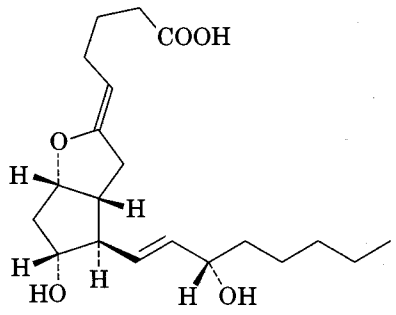
Sune K. Bergström

Sune K. Bergström (1916–) nació en Estocolmo, Suecia, y recibió su doctorado en medicina por parte del Karolinska Institute en 1944. Fue profesor de la Universidad de Lund (1947-1958) antes de cambiarse al Karolinska Institute en 1958. Posteriormente, en 1982 compartió el Premio Nobel de Medicina por su trabajo en la identificación de las prostaglandinas.

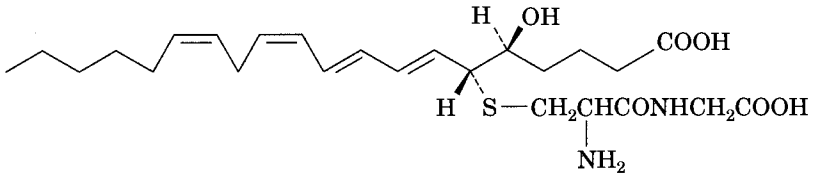
nos, en la prostaciclina y en los leucotrienos, compuestos cuya liberación en el organismo parece disparar la respuesta asmática.



Tromboxano A_2

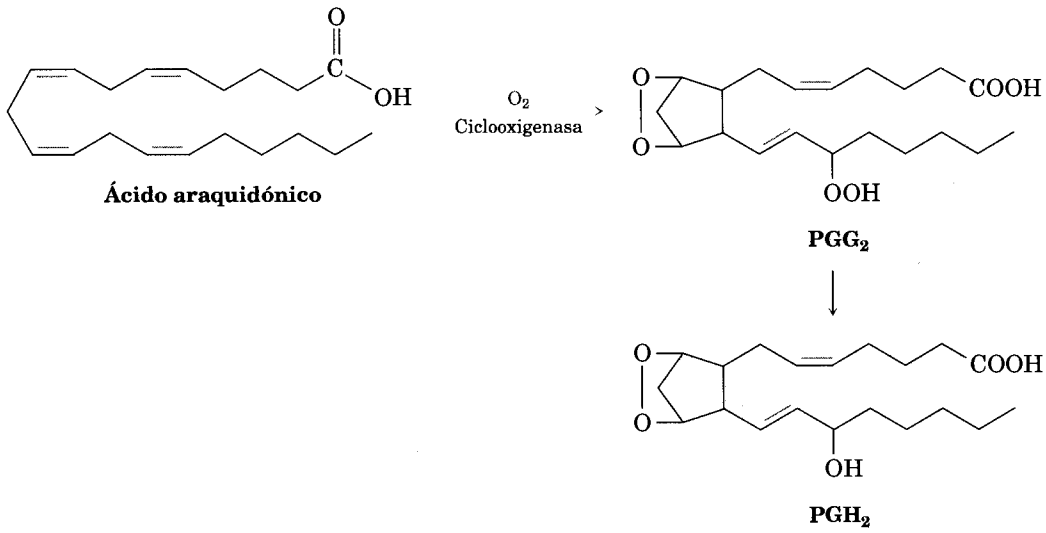


Prostaciclina



Leucotrieno D_4

Las prostaglandinas son biosintetizadas en la naturaleza a partir de un ácido graso insaturado en C_{20}, el ácido araquidónico, el cual es sintetizado partiendo del ácido linoleico. La transformación del ácido araquidónico a prostaglandinas es catalizada por la enzima *ciclooxigenasa* (COX), también llamada PGH sintasa, y consta de dos etapas. Primero, una ciclooxigenación catalizada por una enzima del ácido araquidónico por reacción con oxígeno molecular da la prostaglandina G_2 (PGG_2) y reducción con la misma enzima, entonces da PGH_2. Las transformaciones posteriores que son ocasionadas por otras enzimas producen una variedad de prostaglandinas.



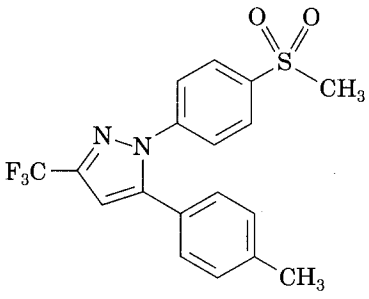
Ácido araquidónico

PGG_2

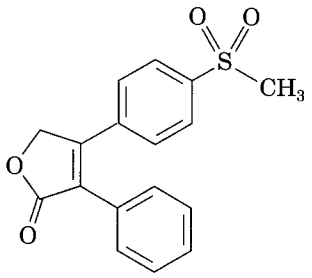
PGH_2

Existen dos formas de la enzima ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa-1 (COX-1) lleva a cabo la producción fisiológica normal de las prostaglandinas y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) produce prostaglandinas adicionales en respuesta a la artritis y a otras condiciones inflamatorias. La aspirina, al igual que otros fármacos antiinflamatorios no esteroidales (NSAID; vea la Aspirina y otros NSAID aromáticos al final del capítulo 15) actúan bloqueando las enzimas COX,disminuyendo así la inflamación del organismo. Desafortunadamente, *ambas* enzimas, COX-1 y COX-2, son bloqueadas por la aspirina, ibuprofeno, y otros NSAID disparando no sólo la anulación de la respuesta a la inflamación, sino también a varias funciones protectoras, incluyendo el control del mecanismo para la producción de ácido en el estómago. Como resultado, la aspirina causa una elevación de la acidez en el estómago y puede provocar lesiones en esa parte del tubo digestivo.

Recientemente, los químicos medicinales han diseñado diversos fármacos que actúan como inhibidores selectivos de la enzima COX-2. Así es controlada la inflamación sin provocar efectos secundarios perjudiciales. El Celecoxib, introducido por Monsanto bajo el nombre de Celebrex, y Rofecoxib, lanzado al mercado por Merck bajo el nombre de Vioxx, parecen estar preparados para revolucionar el tratamiento médico de la artritis y otras enfermedades inflamatorias.

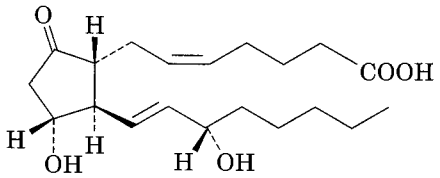


Celecoxib (Celebrex)



Rofecoxib (Vioxx)

Problema 27.4 Asigne la configuración *R* o *S* a cada centro de quiralidad en la prostaglandina E_2, la más común y biológicamente potente de las prostaglandinas de mamíferos.



Prostaglandina E_2

27.5 Terpenos

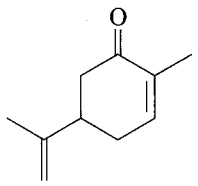
Desde hace siglos se conoce que la codestilación de vapor (*destilación por arrastre de vapor*) de muchos materiales vegetales produce una mezcla fragante de líquidos llamados **aceites esenciales**. Por millares de años, esos extractos de

plantas se han utilizado como medicamentos, especias y perfumes. Las investigaciones sobre aceites esenciales también han jugado un papel importante en el surgimiento de la química orgánica como una ciencia durante el siglo XIX.

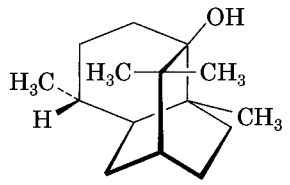
Químicamente, los aceites esenciales de plantas consisten principalmente en mezclas de lípidos llamados **terpenos**. Éstos son moléculas orgánicas pequeñas con una gran diversidad de estructuras. Se conocen millares de terpenos. Algunos son hidrocarburos mientras que otros contienen oxígeno; algunas son moléculas de cadena abierta y otras poseen anillos. En la figura 27.3 se dan algunos ejemplos.

FIGURA 27.3

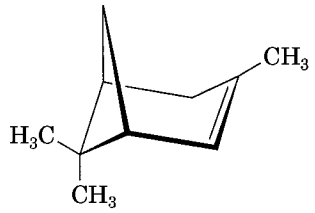
Éstas son las estructuras de algunos terpenos aislados que provienen de los aceites esenciales de ciertas plantas.



Carvona (aceite de menta verde)

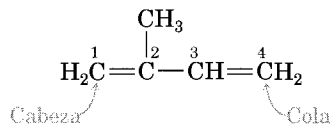


Alcohol patchouli (aceite de patchouli)

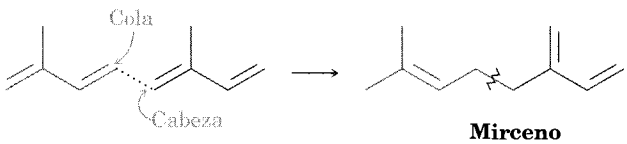


***α*-Pineno (trementina)**

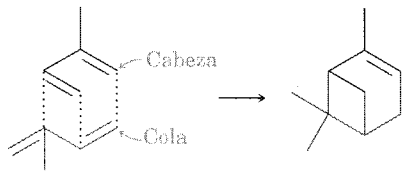
Todos los terpenos están relacionados, no importa cuáles sean sus diferencias estructurales aparentes. De acuerdo con la *regla del isopreno*, propuesta por Leopold Ruzicka, se puede considerar que los terpenos provienen de una conjunción de la cabeza a la cola de las unidades de isopreno (2-metil-1,3-butadieno). Al carbono 1 se le llama cabeza y al carbono 4, cola. Por ejemplo, el mirceno contiene dos unidades de isopreno reunidas de la cabeza a la cola, formando una cadena de ocho carbonos, con dos ramas de un carbono. De manera similar, el *α*-pineno, contiene dos unidades de isopreno ensambladas en una estructura cíclica más compleja.



Isopreno (2-Metil-1,3-butadieno)

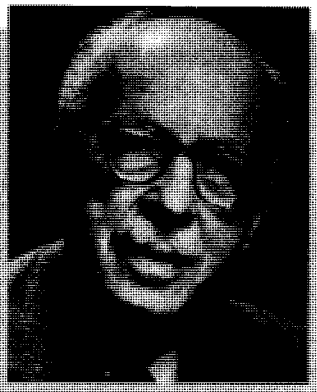


Mirceno



***α*-Pineno**

Los terpenos se clasifican de acuerdo con el número de unidades de isopreno que contienen. Así, los **monoterpenos** son sustancias de 10 carbonos biosintetizadas a partir de dos unidades de isopreno; los **sesquiterpenos** son moléculas de 15 carbonos a partir de tres unidades de isopreno, etc. (vea la tabla 27.3).



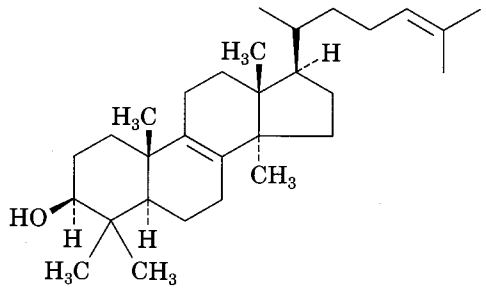
Leopold Stephen Ruzicka

Leopold Stephen Ruzicka (1887-1976) nació en Vukovar, Croacia. Aunque pocos miembros de su familia tuvieron la oportunidad de asistir a la escuela, Stephen Ruzicka decidió estudiar química y finalmente recibió su doctorado en 1910 por la Universidad de Karlsruhe con Hermann Staudinger. Siguió a Staudinger al Swiss Federal Institute (ETH) en Zurich, y más tarde se convirtió en profesor (1929-1957). Fue el primero en demostrar que son posibles los anillos con más de ocho carbonos y abrió todo un campo a la química de los terpenos. Ruzicka compartió el Premio Nobel de Química, en 1939, con el alemán, Adolf Butenandt.

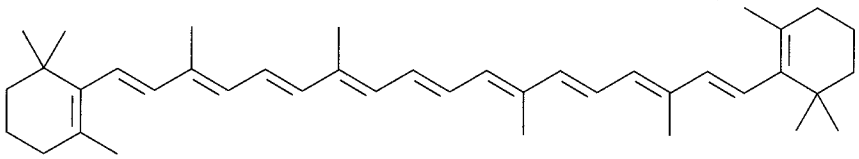
TABLA 27.3 Clasificación de terpenos

Átomos de carbono	Unidades de isopreno	Clasificación
10	2	Monoterpenos
15	3	Sesquiterpenos
20	4	Diterpenos
25	5	Sesterterpenos
30	6	Triterpenos
40	8	Tetraterpenos

Los mono y sesquiterpenos se encuentran principalmente en las plantas; pero los terpenos superiores se hallan tanto en plantas como en animales, muchos de estos hidrocarburos tienen papeles biológicos importantes. A partir del triterpeno lanosterol, por ejemplo, se forman todas las hormonas esteroides; el tetraterpeno β-caroteno es una fuente importante de vitamina A.



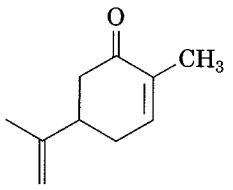
Lanosterol, un triterpeno (C_{30})



β-Caroteno, un tetraterpeno (C_{40})

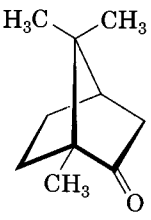
Problema 27.5 Muestre las posiciones de las unidades de isopreno en los terpenos siguientes:

(a)



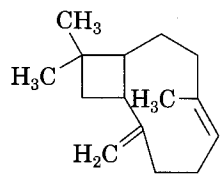
Carvona (aceite de menta verde)

(b)



Alcanfor

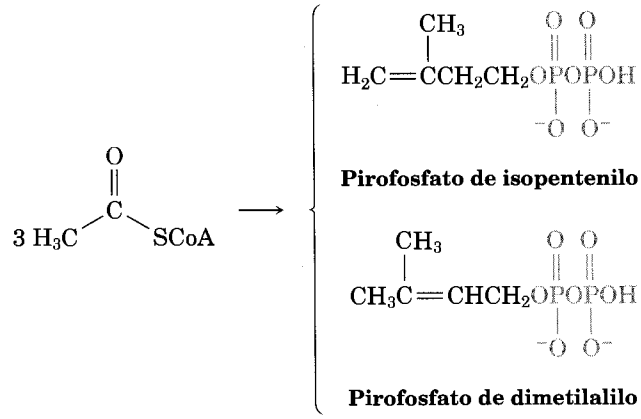
(c)



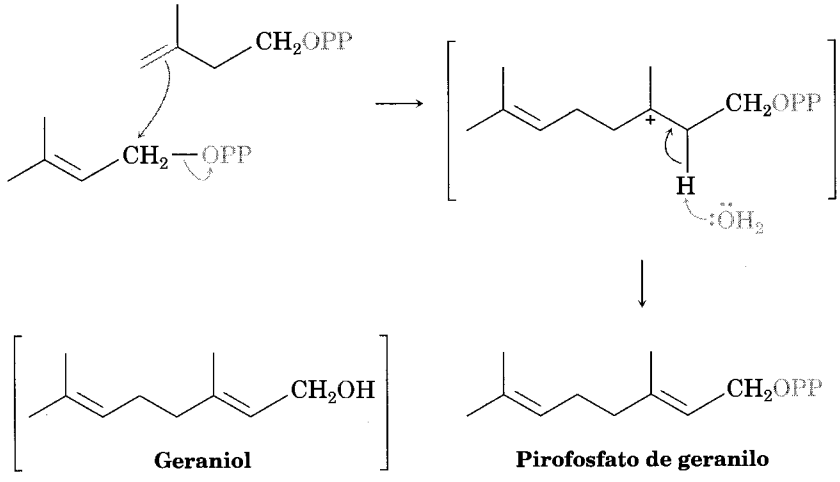
Cariofileno

27.6 Biosíntesis de terpenos

La regla del isopreno es una formulación conveniente, pero el isopreno mismo no es el precursor biológico de los terpenos. En su lugar, la naturaleza utiliza dos "equivalentes de isopreno" —pirofosfato de isopentenilo y pirofosfato de dimetilalil—. Estas moléculas de cinco carbonos son formadas por la condensación de tres unidades de acetil CoA (vea la sección 21.9).

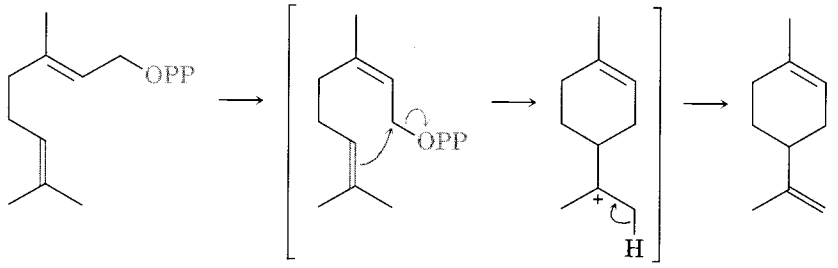


El pirofosfato de dimetilalilo es un agente alquilante efectivo en reacciones semejantes a la S_N2 a causa de que el pirofosfato primario alílico (abreviado como OPP) puede ser desplazado como un grupo saliente. Así, el desplazamiento del grupo pirofosfato por el enlace nucleofílico C=C del pirofosfato de isopentilo, seguido de la pérdida de un protón del carbocatión de reacción intermediario origina el acoplamiento de cabeza a cola de la unidad de 10 carbonos llamado pirofosfato de geranilo. El alcohol correspondiente, geraniol, es un fragante terpeno que se encuentra en el aceite de rosa.



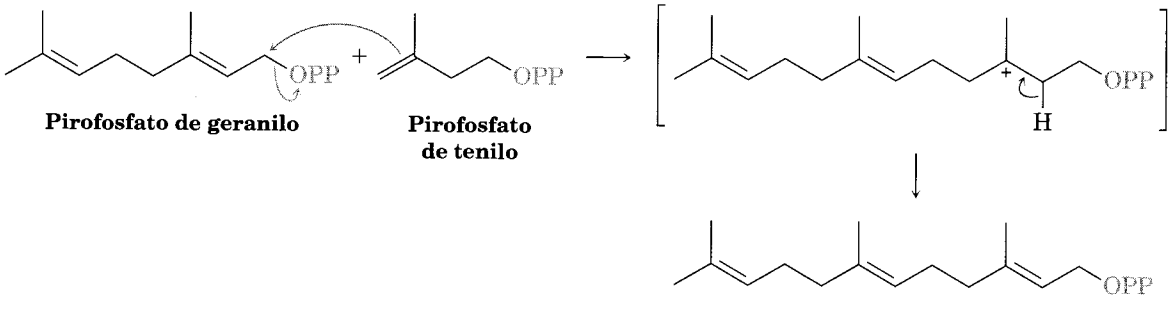
El pirofosfato de geranilo es el precursor de todos los monoterpenos. Por ejemplo, el limoneno que se encuentra en muchos aceites de cítricos proviene del pirofosfato de geranilo por una isomerización *cis trans* del doble enlace para pro-

ducir pirofosfato de nerilo, seguido de un desplazamiento nucleofílico interno del grupo pirofosfato y la pérdida subsecuente de un protón.



Pirofosfato de geranilo **Pirofosfato de nerilo** **Limoneno**

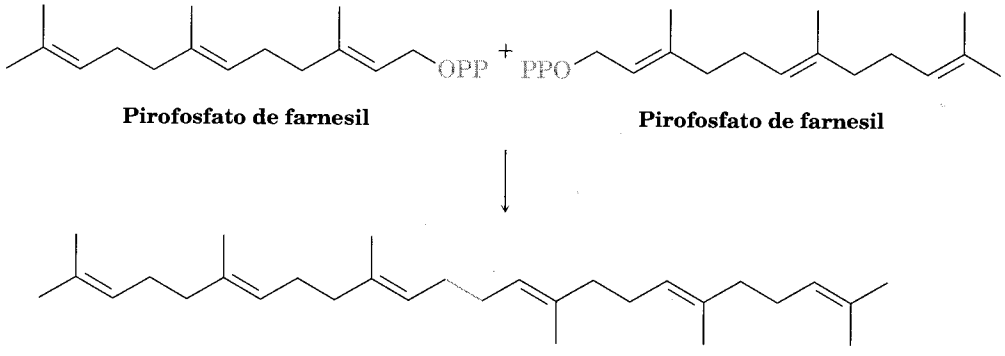
La reacción del pirofosfato de geranilo con pirofosfato de isopentenilo produce el pirofosfato de farnesilo de 15 carbonos, precursor de todos los sesquiterpenos. El farnesol, el alcohol correspondiente, se encuentra en el aceite de citronela y en el aceite de limón.



Pirofosfato de geranilo **Pirofosfato de tenilo**

Pirofosfato de farnesil

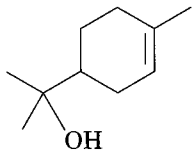
Las reacciones posteriores del pirofosfato de farnesilo con otras moléculas de isopentenil pirofosfato dan las unidades de 20 y 25 carbonos que sirven como precursores de los diterpenos y los sesterterpenos, respectivamente. Sin embargo, los triterpenos no provienen de una reacción posterior con pirofosfato de isopentenilo, sino de un acoplamiento reductivo cola a cola de dos pirofosfatos de farnesilo de 15 carbonos para dar el escualeno, un hexaeno de 30 carbonos. El escualeno, constituyente importante del aceite de tuburón, es el precursor del cual provienen todos los triterpenos y esteroides.



Pirofosfato de farnesil **Pirofosfato de farnesil**

Escualeno

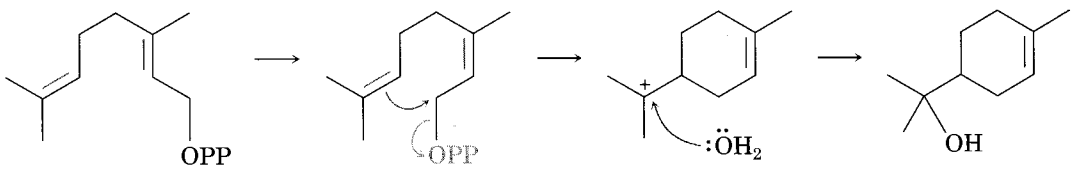
Problema de práctica 27.1 Proponga una vía del mecanismo para la biosíntesis del α-terpineol.



α-Terpineol

Estrategia El α-terpineol es un monoterpeno, el cual debe derivar biológicamente del pirofosfato de geranilo a través del isómero cis-trans pirofosfato de nerilo. Dibuje el pirofosfato precursor en una conformación que se aproxime a la estructura de la molécula escogida y lleve a cabo la ciclación catiónica, utilizando un doble enlace para desplazar al grupo saliente de pirofosfato. Dado que el objetivo es un alcohol, el carbocatión resultante de la ciclación debe reaccionar con agua.

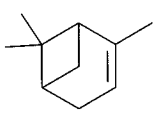
Solución



Pirofosfato de geranilo **Pirofosfato de nerilo** **α-Terpineol**

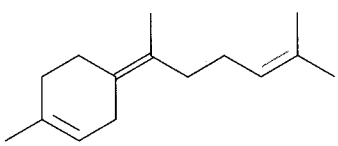
Problema 27.6 Proponga una vía del mecanismo para la formación biosintética de los siguientes terpenos:

(a)



α-Pineno

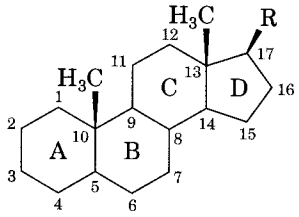
(b)



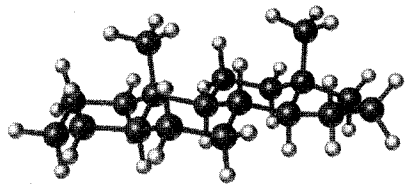
γ-Bisaboleno

27.7 Esteroides

Además de las grasas, los fosfolípidos y los terpenos, los extractos lipídicos de plantas y animales también contienen **esteroides**, moléculas cuyas estructuras están basadas en el sistema tetracíclico mostrado en la parte superior de la página siguiente. Los cuatro anillos se designan como A, B, C y D, empezando desde el inferior hacia la izquierda, y los átomos de carbono se numeran empezando con el anillo A. Los tres anillos de seis miembros (A, B y C) adoptan conformaciones de silla, pero están impedidos por su rígida geometría de los cambios usuales del ciclohexano (vea la sección 4.11).



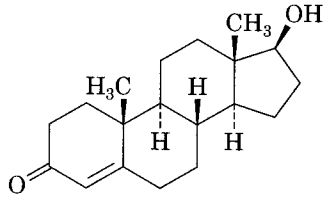
Un esteroide
(R = varias cadenas laterales)



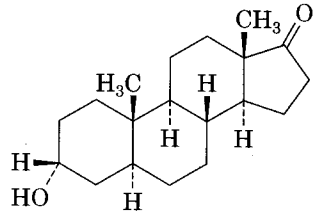
En el hombre, la mayor parte de los esteroides funcionan como **hormonas**, mensajeros químicos que son secretados por las glándulas endocrinas y llevados a través del torrente sanguíneo a los tejidos que son su destino. Hay dos clases principales de hormonas esteroides: las *sexuales*, que se encargan del proceso de madurez, el desarrollo de los tejidos y la reproducción; la segunda clase de hormonas esteroides son las *adrenocorticales*, éstas regulan una variedad de procesos metabólicos.

Hormonas sexuales

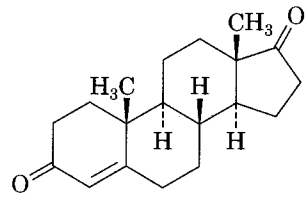
La testosterona y la androsterona son las dos hormonas sexuales masculinas o **andrógenos** más importantes. Los andrógenos son responsables del desarrollo de las caracerísticas sexuales secundarias en los hombres, cuando éstos se encuentran en la etapa de la pubertad, y desarrollan los tejidos y los músculos. Ambas se sintetizan en los testículos a partir del colesterol. La androstenodiona es otra hormona menor que ha recibido atención especial a causa de su uso por atletas prominentes.



Testosterona



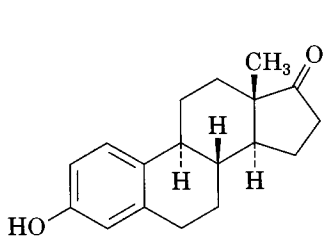
Androsterona



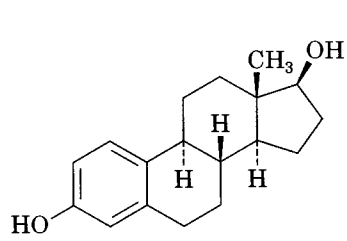
Androstenediona

(Andrógenos)

La estrona y el estradiol son las dos hormonas sexuales femeninas o **estrógenos** más importantes. Estas hormonas se sintetizan en los ovarios a partir de la testosterona; son responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias en la mujer y de la regulación del ciclo menstrual. Note que ambas tienen un anillo aromático A semejante al benceno. Además, hay otra clase de hormona sexual llamada *progestina*, indispensable para preparar al útero para la implantación del huevo fertilizado durante la preñez. La progesterona es la progestina más importante.

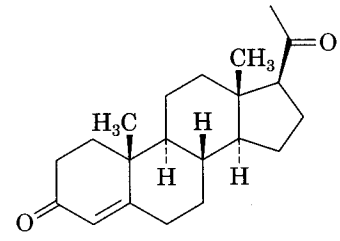


Estrona



Estradiol

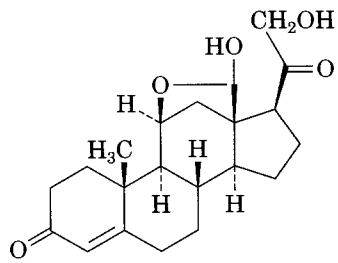
(Estrógenos)



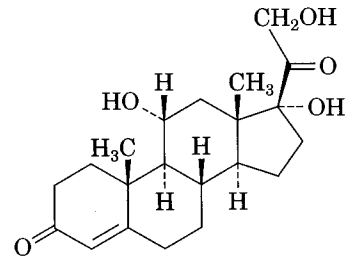
Progesterona
(una progestina)

Hormonas adrenocorticales

Los esteroides adrenocorticales son secretados por las glándulas adrenales, pequeños órganos localizados cerca del extremo superior de cada uno de los riñones. Hay dos tipos de esteroides adrenocorticales: los *mineralocorticoides* y los *glucocorticoides*. Los mineralocorticoides (por ejemplo, la aldosterona) regulan la hinchazón de los tejidos regulando el equilibrio salino celular entre Na^+ y K^+. Los glucocorticoides, como la hidrocortisona, participan en la regulación del metabolismo de la glucosa y en el control de la inflamación. Los ungüentos con corticoides se usan ampliamente para disminuir la hinchazón causada por el contacto con el roble o la hiedra que son venenosos.



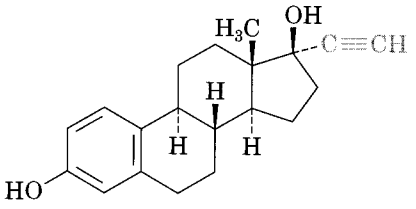
Aldosterona
(un mineralcorticoide)



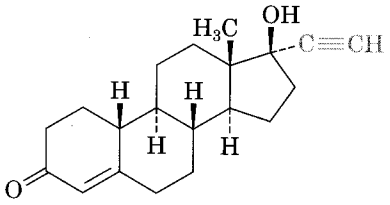
Hidrocortisona
(un glucocorticoide)

Esteroides sintéticos

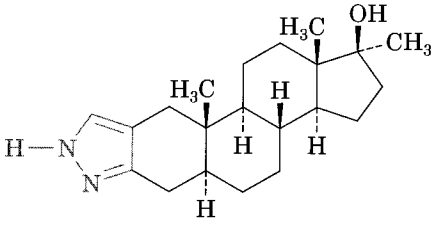
Además de los muchos centenares de esteroides aislados de plantas y animales, millares se han sintetizado en los laboratorios farmacéuticos en búsqueda de nuevos fármacos. Entre los esteroides sintéticos que mejor se conocen están los anticonceptivos orales y los agentes anabólicos. La mayor parte de las píldoras para el control natal son una mezcla de dos compuestos: un estrógeno sintético (por ejemplo el etinilestradiol) y una progestina sintética, como la noretindrona. Los esteroides anabólicos, como el estanozolol y la metandrostenolona (Dianabol), son andrógenos sintéticos que imitan los efectos de construcción de los tejidos de la testosterona natural.



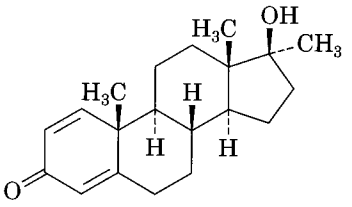
Etinilestradiol
(un estrógeno sintético)



Noretindrona
(una progestina sintética)



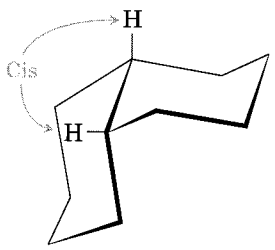
Estanozolol
(un anabólico sintético)



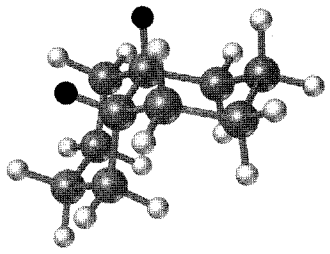
Metandrostenolona
(Dianabol)

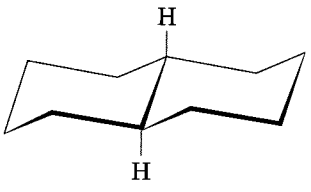
27.8 Estereoquímica de los esteroides

Dos anillos de ciclohexano pueden unirse de modo cis o trans. En la *cis*-decalina, ambos grupos en las posiciones de unión de anillos (los grupos *angulares*) están del mismo lado de los dos anillos. En la *trans*-decalina, los grupos en las uniones de anillos están en lados opuestos. Estas relaciones espaciales se pueden apreciar mejor si se construyen modelos moleculares.

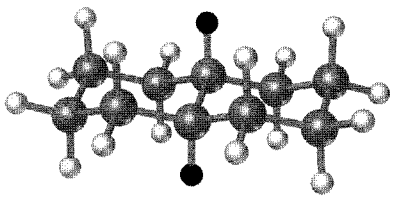


***cis*-Decalina**





***trans*-Decalina**

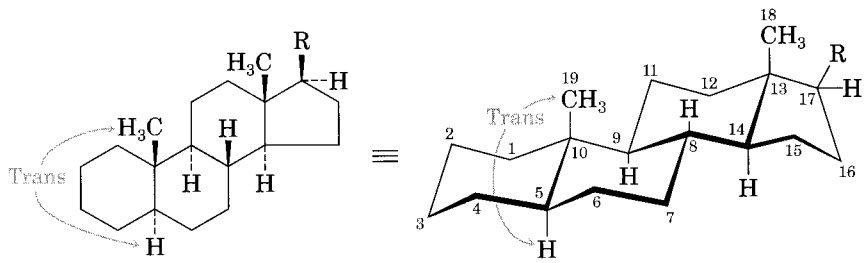


Como se muestra en la figura 27.4, los esteroides pueden tener una fusión de los anillos A y B en posición cis o trans, pero las otras fusiones de anillos (B–C) y (C–D) usualmente son trans. Un esteroide trans A–B tiene el grupo metilo angular en C19 "hacia arriba" (se identifica como β) y el átomo de hidrógeno en C5 "hacia abajo" (se identifica como α) en lados opuestos de la molécula. Un esteroide A–B cis, en contraste, tiene ambos, el grupo metilo angular en C19 y el átomo de hidrógeno en C5 del mismo lado (β) de la molécula. Ambas clases de esteroides son moléculas planas, largas, que tienen sus dos grupos metilo (C18 y C19) sobresaliendo axialmente arriba del sistema anular. Los esteroides A–B trans son mucho más comunes, aunque los esteroides A–B cis se encuentran en la bilis hepática.

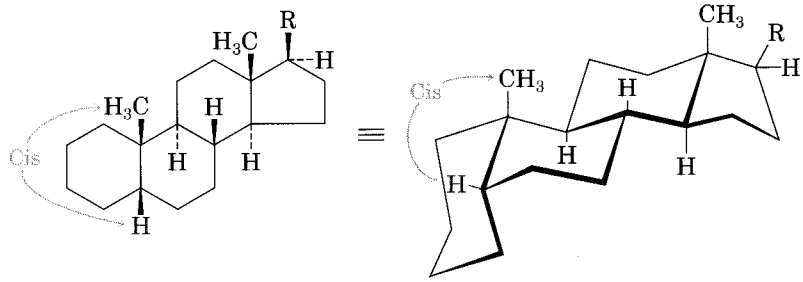
FIGURA 27.4

Conformación de esteroides. Los tres anillos de seis miembros tienen conformación de silla, pero son incapaces de presentar alguna interconversión. Los anillos A y B pueden poseer fusión cis o fusión trans.

Un esteroide A–B trans



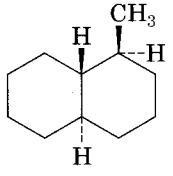
Un esteroide A–B cis



Los grupos sustituyentes en el sistema anular de los esteroides pueden estar en posición axial o ecuatorial. Tal y como sucede con los ciclohexanos sencillos (vea la sección 4.12), la sustitución ecuatorial es generalmente más favorable que la sustitución axial por razones estéricas. El grupo hidroxilo en C3 del colesterol, por ejemplo, tiene la orientación ecuatorial que es más estable (vea la figura 27.5).

Problema 27.7 Trace las moléculas siguientes en conformación de silla, y diga si los sustituyentes del anillo son axiales o ecuatoriales:

(a)



(b)

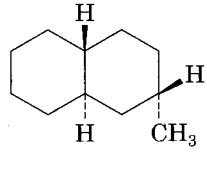
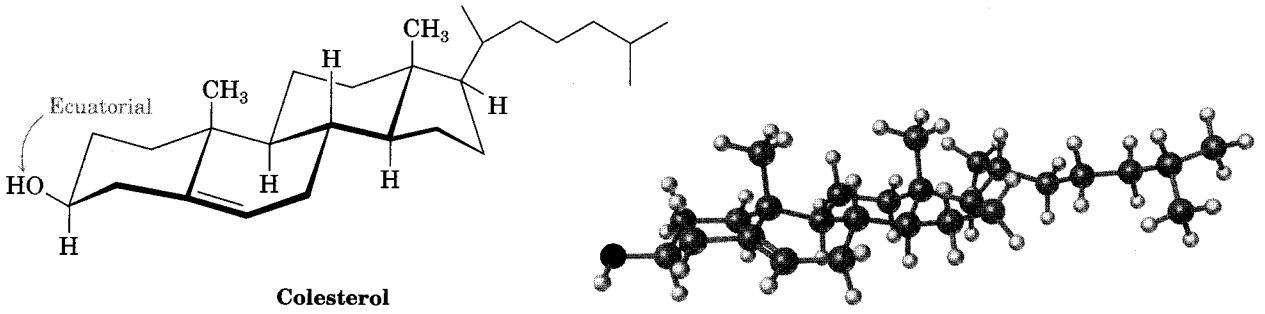


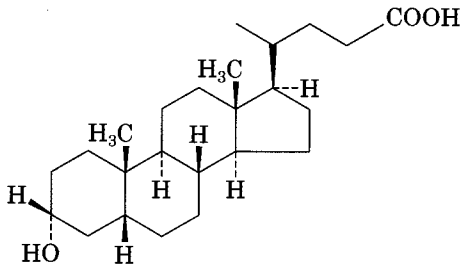
FIGURA 27.5 ▼

Estereoquímica del colesterol. El grupo –OH en C3 es ecuatorial.



Colesterol

Problema 27.8 El ácido litocólico es un esteroide A–B cis que se encuentra en la bilis humana. Dibuje el ácido litocólico mostrando sus conformaciones de silla, como en la figura 27.4, y diga si el grupo hidroxilo en C3 es axial o ecuatorial.



Ácido litocólico

27.9 Biosíntesis de esteroides

Los esteroides son triterpenos sumamente modificados que se biosintetizan en los organismos vivos a partir del hidrocarburo acíclico escualeno (vea la sección 27.6). La vía exacta por la cual se logra esta notable transformación es larga y compleja, pero las etapas clave se han aclarado con las notables contribuciones hechas por Konrad Bloch y John Cornforth, quienes recibieron el Premio Nobel por sus esfuerzos.

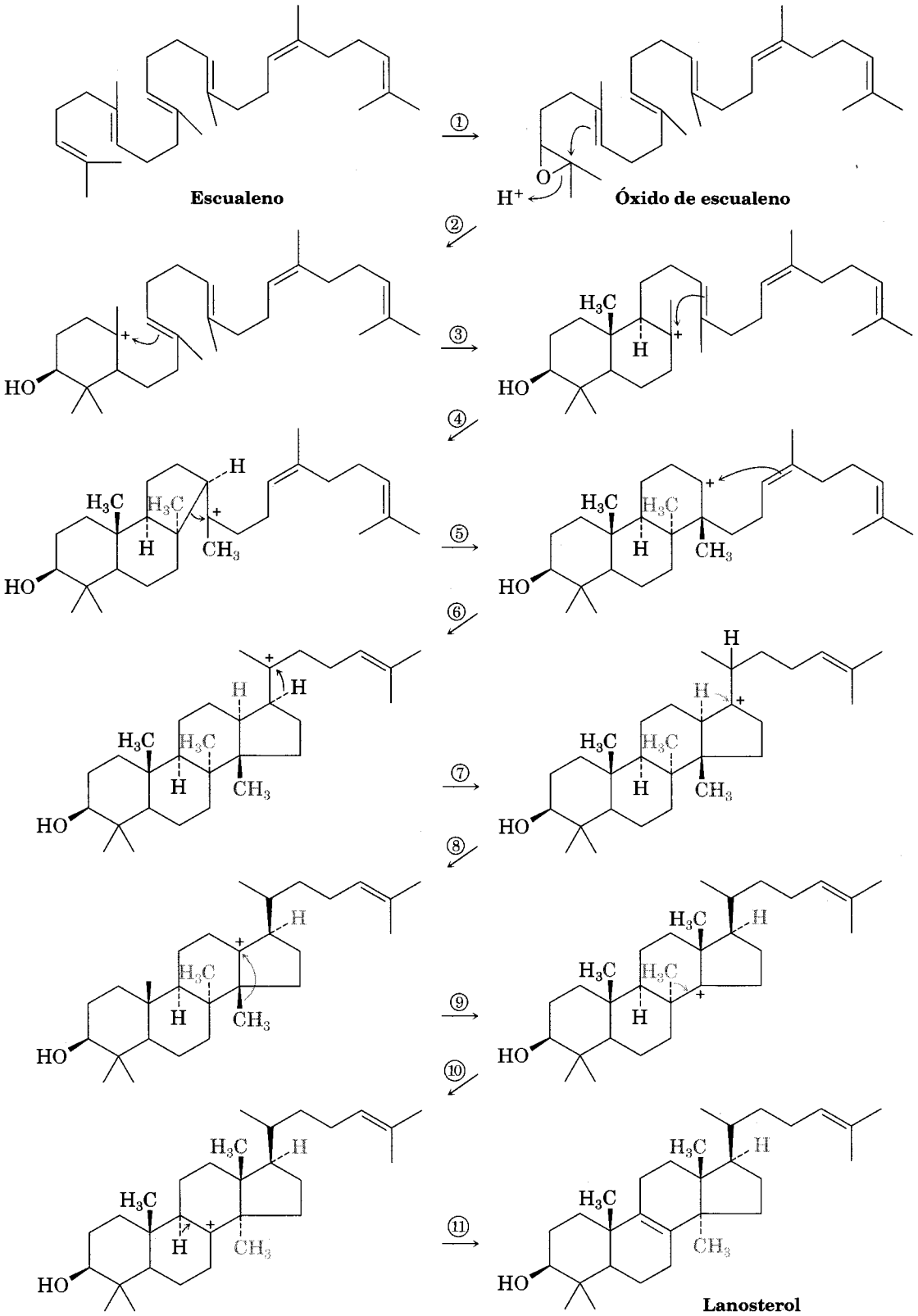
La biosíntesis de esteroides se efectúa por epoxidación catalizada por enzimas del escualeno para producir óxido de escualeno seguida de la ciclación catalizada por ácido y una cascada extraordinaria de nueve reacciones secuenciales de carbocatión para producir el lanosterol (vea la figura 27.6). Entonces el lanosterol se degrada por otras enzimas para producir colesterol, el cual es convertido por varias enzimas que forman un conjunto de diferentes esteroides.

Konrad Emil Bloch

Konrad Emil Bloch (1912-) nació en Neisse, Alemania, e inició sus estudios en la Technische Hochschule, Munich. Emigró a Estados Unidos en 1936 y obtuvo su doctorado por el Columbia University College of Physycians and Surgeons en 1938. Después de ser profesor en la Universidad de Chicago, se cambió a la Universidad de Harvard en 1954. Es mejor conocido por su trabajo sobre la biosíntesis del colesterol, por el cual compartió el Premio Nobel de Medicina en 1964.

FIGURA 27.6 ▼

Biosíntesis del lanosterol a partir del escualeno.



Sir John Warcup Cornforth

Sir John Warcup Cornforth (1917-) nació en Sydney, Australia, y recibió su doctorado por la Universidad de Oxford en 1941 trabajando con Sir Robert Robinson. Estuvo entre el personal de planta del National Institute for Medical Research, en Londres, de 1946 a 1962, en Shell Research Ltd. (1962-1975) y finalmente en la Universidad de Sussex (1975-1982). Completamente sordo durante casi toda su vida, trabajó en colaboración con su esposa, Rita Harradence. Warcup recibió el Premio Nobel de Química en 1975.

La serie de procesos incluidos en la conversión biosintética del escualeno al lanosterol de la figura 27.6 se ha escrito en un formato de etapas por considerarlo conveniente, pero la secuencia de ciclación en las etapas 2-4 parece tener lugar en un momento sin intermediarios. De manera similar, el rearreglo del carbocatión (vea la sección 6.12) en las etapas 7-10 tiene lugar prácticamente al mismo tiempo sin intermediarios.

ETAPA 1 La enzima escualeno oxidasa epoxida selectivamente un doble enlace terminal del escualeno para producir óxido de escualeno.

ETAPA 2 El óxido de escualeno es protonado en el oxígeno, y el anillo epóxido es abierto por ataque nucleofílico del doble enlace a seis carbonos de distancia, para producir un carbocatión intermediario cíclico, con seis miembros. Esta etapa es similar a las aberturas de epóxidos catalizadas por ácido que vimos en la sección 18.8.

ETAPA 3 El carbocatión terciario intermediario producido en la etapa 2 experimenta una ciclación posterior por ataque nucleofílico por otro doble enlace a seis carbonos de distancia del carbono con carga positiva para dar un segundo carbocatión intermediario.

ETAPA 4 Se efectúa una tercera ciclación por ataque de un doble enlace posicionado apropiadamente sobre el carbono cargado positivamente, formando un anillo de cinco miembros, y produciendo un carbocatión terciario.

ETAPA 5 El carbocatión terciario producido en la etapa 4 se rearregla con expansión del anillo de cinco miembros a un anillo de seis miembros y formación de un carbocatión secundario (vea la sección 6.12).

ETAPA 6 Se efectúa una cuarta y última ciclación, ésta origina otro anillo de cinco miembros.

ETAPA 7 Ocurre un rearreglo de un carbocatión por un desplazamiento de un hidruro (vea la sección 6.12).

ETAPA 8 Tiene lugar un segundo desplazamiento del hidruro dentro del anillo de cinco miembros, lo que produce otro carbocatión.

ETAPA 9 Ocurre un tercer rearreglo de un carbocatión por desplazamiento de un grupo metilo.

ETAPA 10 Un segundo desplazamiento de un grupo metilo da un carbocatión intermediario.

ETAPA 11 La pérdida de un protón (reacción E1) del carbono contiguo al centro catiónico produce lanosterol.

Problema 27.9 Vimos en la sección 6.12 que los rearreglos del carbocatión normalmente comprenden la conversión de un catión inestable a uno más estable. Sin embargo, en una de las etapas de la biosíntesis del lanosterol, un ion estable se convierte en unoinestable. ¿Cuál etapa es la inusual?

Problema 27.10 Compare las estructuras del lanosterol y del colesterol y clasifique los cambios que han ocurrido en la transformación.

QUÍMICA EN ACCIÓN

El colesterol y las enfermedades cardiacas

Es mucho lo que hemos leído acerca de la relación entre el colesterol y los padecimientos cardiacos. ¿Cuáles son los hechos? Es bien sabido que una dieta rica en grasas animales saturadas con frecuencia origina un incremento en el colesterol (el cual se encuentra en el suero sanguíneo) al menos en las personas sedentarias o con sobrepeso. Por el contrario, una dieta baja en grasas saturadas y alta en grasas insaturadas (PUFA) produce un menor nivel de colesterol en el suero. Los estudios han demostrado que un nivel de colesterol sérico superior a 240 mg/dl (el valor normal es de 120-200 mg/dl) está correlacionado débilmente con una incidencia de *arteriosclerosis*, una enfermedad cardiaca en la cual los depósitos de colesterol que se forman sobre las paredes internas de las arterias coronarias bloquean el flujo de sangre al músculo cardiaco.

Para saber si una persona corre el riesgo de padecer una enfermedad cardiaca, es necesario hacer una medición de los niveles sanguíneos de *lipoproteínas*. Éstas son moléculas complejas con partes de lípidos y de proteínas que transportan a los primeros por todo el organismo. Se pueden dividir en cuatro tipos de acuerdo a la densidad, como se muestra en la tabla 27.4. Las personas con un nivel elevado de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el suero tienen un menor riesgo de sufrir una enfermedad cardiaca. Como regla empírica, el riesgo de una persona disminuye alrededor de 25% por cada incremento de 5mg/dl en la concentración de HDL. Los valores normales son aproximadamente de 45 mg/dl para los hombres y de 55 mg/dl para las mujeres, lo que tal vez explica por qué las mujeres son menos susceptibles que los hombres de padecer enfermedades cardiacas.

TABLA 27.4 Lipoproteínas en el suero

Nombre	Densidad (g/mL)	Lípidos %	Proteínas %
Quilomicrones	< 0.94	98	2
VLDL (lipoproteínas de densidad muy baja)	0.940–1.006	90	10
LDL (lipoproteínas de baja densidad)	1.006–1.063	75	25
HDL (lipoproteínas de alta densidad)	1.063–1.210	60	40

Los quilomicrones y las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) actúan principalmente como acarreadores de triglicéridos de los intestinos a los tejidos periféricos, mientras que las LDL y las HDL actúan como acarreadores de colesterol hacia el hígado. Las evidencias que se tienen hasta ahora sugie-

(continúa) ▶

ren que las LDL transportan colesterol como éster de ácidos grasos a los tejidos periféricos, mientras que las HDL remueven el colesterol como su éster estearato *de* las células que mueren y las transportan de nuevo al hígado.

Si las LDL liberan más colesterol del que es necesario, y si existen HDL insuficientes para removerlo, el exceso se deposita en las arterias. Mientras más alto sea el nivel de HDL, menor será la posibilidad de que se formen depósitos y menor el riesgo de sufrir alguna enfermedad cardiaca. Además, las HDL contienen una enzima que tiene propiedades antioxidantes, ofreciendo una mayor protección contra una enfermedad cardiaca.

No es sorprendente que el factor más importante para obtener altos niveles de HDL sea , por lo general, un estilo de vida saludable. La obesidad, el fumar, y la falta de ejercicio provocan bajos niveles de HDL, mientras que el ejercicio regular y una dieta variada producen niveles elevados de HDL. Los corredores de distancia y otros atletas que practican deportes de alta resistencia tienen niveles de HDL que casi llegan a 50% por encima del promedio que posee la población en general.



Es difícil resistirse, pero una ingestión elevada de grasas animales saturadas no ayuda en mucho a mantener un bajo nivel de colesterol.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

aceite esencial, 1128
aceite vegetal, 1119
ácido graso, 1119
ácido graso poliinsaturado (PUFA), 1121
andrógenos, 1134
bicapa lípidica, 1125
cera, 1119
esfingolípido, 1125
esteroide, 1133
estrógeno, 1134
fosfoglicérido, 1124
fosfolípido, 1124
grasa animal, 1119
hormona, 1134
lípido, 1118
micela, 1123
monoterpeno, 1129
prostaglandina, 1126
sesquiterpeno, 1129
terpeno, 1129
triacilglicerol (TAG), 1119

Los **lípidos** son materiales que se encuentran en la naturaleza, aislados en plantas y animales por extracicón con disolventes orgánicos. Las **grasas animales** y los **aceites vegetales** son los lípidos que se encuentran en mayor abundancia. Ambos son **triacilgliceroles** —-triésteres del glicerol con **ácidos grasos** de cadena larga—. Las grasas animales son usualmente saturadas, mientras que los aceites vegetales tienen residuos de ácidos grasos insaturados.

Los **fosfoglicéridos**, como las *lecitinas* y las *cefalinas*, están estrechamente relacionadas con las grasas. El glicerol es el esqueleto en estas moléculas y está esterificado con dos ácidos grasos (uno saturado y otro insaturado) y con un éster fosfato. Los **esfingolípidos**, otra clase importante de **fosfolípidos**, tienen un amino alcohol, por ejemplo, la esfingosina, como su esqueleto. Estos compuestos son constituyentes importantes de las membranas celulares.

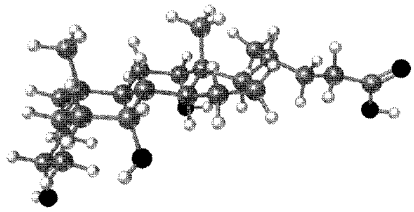
Las **prostaglandinas** y los **terpenos** son otras clases de lípidos. Las prostaglandinas, las cuales se encuentran en todos los tejidos del organismo, tienen muchas funciones fisiológicas. Los terpenos se aíslan con frecuencia en los **aceites esenciales** de algunas plantas. Tienen una gran diversidad de estructuras y se producen biosintéticamente por acoplamiento cabeza a cola de dos "equivalentes de isopreno" de cinco carbonos: —pirofosfato de isopentenilo y pirofosfato de dimetilalilo.

Los **esteroides** son lípidos de plantas y animales con un esqueleto de carbonos característico de cuatro ciclos. Como las prostaglandinas, los esteroides se encuentran ampliamente en los tejidos orgánicos y tienen una gran variedad de actividades fisiológicas. Los esteroides están estrechamente relacionados con los terpenos y se forman por biosíntesis a partir del lanosterol, un triterpeno precursor. El lanosterol, a su vez, se forma por ciclación catiónica del hidrocarburo acíclico escualeno.

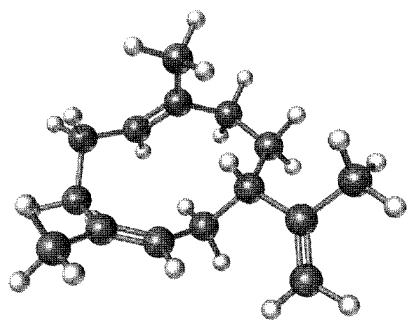
Visualización de la química

(Los problemas 27.1 a 27.10 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

27.11 El modelo siguiente es el del ácido cólico, un constituyente de la bilis humana. Localice tres grupos hidroxil e identifique cada uno como axial o ecuatorial. ¿El ácido cólico es un esteroide A–B trans o un esteroide A–B cis?



27.12 Proponga una vía biosintética para el sesquiterpeno helmintogermacreno a partir del pirofosfato de farnesilo:

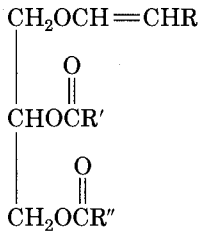


Problemas adicionales

27.13 Las grasas pueden ser activas ópticamente, dependiendo de su estructura. Trace la estructura de una grasa ópticamente activa que por hidrólisis produzca 2 equivalentes de ácido esteárico y 1 equivalente del ácido oleico. Dibuje la estructura de una grasa ópticamente inactiva que produzca los mismos productos.

27.14 El espermaceti, una sustancia obtenida del esperma de ballena, era muy usado en cosméticos hasta que disminuyó en 1976 para proteger a estos cetáceos que se encontraban en peligro de extinción. Químicamente, el espermaceti es un palmitato de cetilo, el éster del alcohol cetílico (n-$C_{16}H_{33}OH$) con ácido palmítico. Dibuje su estructura.

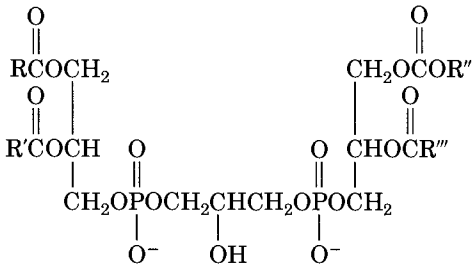
27.15 Los *plasmalógenos* son un grupo de lípidos que se encuentran en las células nerviosas y musculares. ¿Cómo difieren los plasmalógenos de las grasas, lecitinas y cefalinas?



Un plasmalógeno

27.16 ¿Qué producto obtendría de la hidrólisis de un plasmalógeno (vea el problema 27.15) con NaOH acuoso? y ¿con H_3O^+?

27.17 Las *cardiolipinas* son un grupo de lípidos que se encuentran en el músculo cardiaco. ¿Qué productos se pueden formar si todos los enlaces éster fueran saponificados por tratamiento con NaOH acuoso?



Una cardiolipina

27.18 El ácido estearólico, $C_{18}H_{32}O_2$, produce ácido esteárico por hidrogenación catalítica y por ruptura oxidativa con ozono produce ácido nonanoico y ácido nonanodioico. ¿Cuál es la estructura del ácido estearólico?

27.19 ¿Cómo podría sintetizar el ácido estearólico (vea el problema 27.18) a partir del 1-decino y 1-cloro-7-yodoheptano?

27.20 Muestre los productos que podría obtener por la reacción de trioletato de glicerilo con los reactivos siguientes:

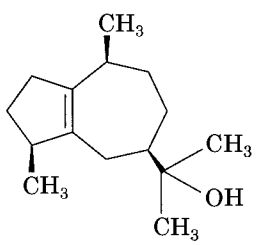
(a) Br_2 en exceso en CH_2Cl_2 (b) H_2/Pd (c) $NaOH/H_2O$
(d) O_3, después Zn/CH_3COOH (e) $LiAlH_4$, después H_3O^+ (f) CH_3MgBr, después H_3O^+

27.21 ¿Cómo puede convertir el ácido oleico en las sustancias siguientes?

(a) Oleato de metilo (b) Estearato de metilo
(c) Nonanal (d) Ácido nonanodioico
(e) Ácido 9-octadecinoico (ácido estearólico) (f) Ácido 2-bromoesteárico
(g) 18-Pentatriacontanona, $CH_3(CH_2)_{16}CO(CH_2)_{16}CH_3$

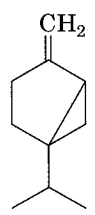
27.22 Muestre la localización de las unidades de isopreno en los terpenos siguientes:

(a)



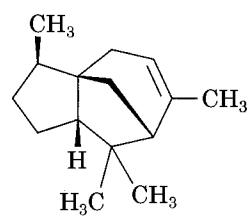
Guaiol

(b)



Sabineno

(c)

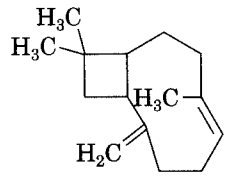


Cedreno

27.23 Indique con asteriscos los centros de quiralidad en cada uno de los terpenos que se muestran en el problema 27.22 ¿Cuál es el número máximo posible de esteriosómeros para cada uno?

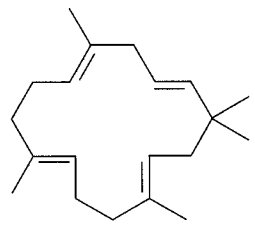
27.24 Suponga que los tres terpenos del problema 27.22 se derivan biosintéticamente del irofosfato de isopentenilo y del pirofosfato de dimetilalilo, cada uno se marcó isotópicamente en el átomo de carbono (C1) unido al pirofosfato. En qué posiciones deberían estar marcados isotópicamente los terpenos.

27.25 Proponga la vía del mecanismo para la biosíntesis del cariofileno, una sustancia que se encuentra en el aceite de clavo.



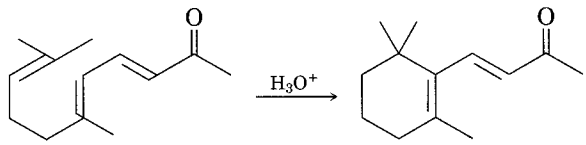
Cariofileno

27.26 El flexibileno, compuesto aislado del coral marino, es el único terpeno conocido que contiene un anillo de 15 miembros. ¿Cuál es la estructura del precursor acíclico de la biosíntesis del flexibileno? Muestre la vía del mecanismo para su biosíntesis.



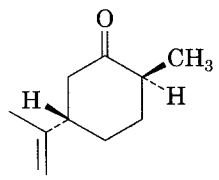
Flexibileno

27.27 Sugiera un mecanismo por el cual la ψ-ionona se transforma en β-ionona por tratamiento con ácido.



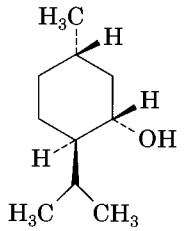
ψ-Ionona **β-Ionona**

27.28 Dibuje la conformación de silla más estable de la dihidrocarvona.



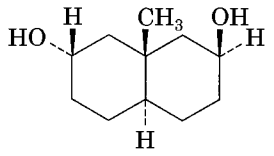
Dihidrocarvona

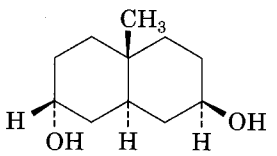
27.29 Dibuje la conformación más estable de silla del mentol y marque cada constituyente como axial o ecuatorial.



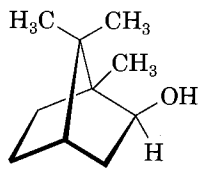
Mentol (del aceite de menta verde)

27.30 Como una regla general, los alcoholes ecuatoriales se esterifican más fácil que los alcoholes axiales. ¿Qué producto esperaría obtener de la reacción de los dos compuestos siguientes con 1 equivalente de anhídrido acético?

(a) 

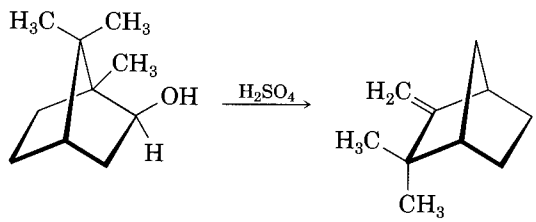
(b) 

27.31 Proponga una vía del mecanismo para la biosíntesis de isoborneol. Se necesita un rearreglo de un carbocatión en un punto del esquema.



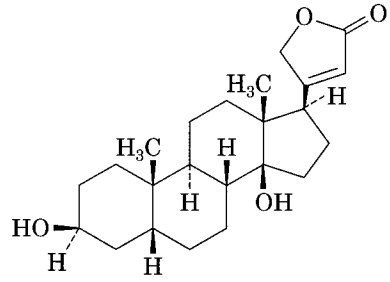
Isoborneol

27.32 El isoborneol (vea el problema 27.31) se convierte en canfeno por tratamiento con ácido sulfúrico diluido. Proponga un mecanismo para la reacción, la cual comprende un rearreglo de un carbocatión.



Isoborneol **Canfeno**

27.33 La digitoxigenina es un estimulante cardiaco que se obtiene de la *Digitalis purpurea* y se utiliza en el tratamiento de enfermedades cardiacas. Dibuje la conformación tridimensional de la digitoxigenina, e identifique los dos grupos –OH como axial o ecuatorial.



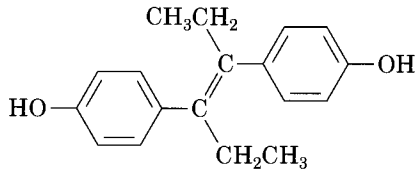
Digitoxigenina

27.34 ¿Qué producto puede obtener por reducción de la digitoxigenina (vea el problema 27.33) con $LiAlH_4$? ¿Por oxidación con clorocromato de piridinio?

27.35 El ácido vaccénico, $C_{18}H_{34}O_2$, es un ácido graso raro que produce heptanal y ácido 11-oxoundecanoico [$OHC(CH_2)_9COOH$] por ozonólisis seguida del tratamiento con zinc. Cuando se deja reaccionar con $CH_2I_2/Zn(Cu)$, el ácido vaccénico se convierte en ácido lactobacílico. ¿Cuáles son las estructuras de los ácidos vaccénico y lactobacílico?

27.36 El ácido eleosteárico, $C_{18}H_{30}O_2$,es un ácido graso raro que se encuentra en el aceite de tung y que sirve para el acabado de muebles. En la ozonólisis seguida por un tratamiento con zinc, el ácido eleosteárico produce una parte de pentanal, dos partes de glioxal (OHC–CHO) y una parte de ácido 9-oxononanoico [$OHC(CH_2)_7COOH$]. ¿Cuál es la estructura del ácido eleosteárico?

27.37 El dietilestilbestrol (DES) tiene una actividad estrogénica aun cuando estructuralmente no tenga relación con los esteroides. Al ser usado como un aditivo en alimento para animales, se cree que el DES es un agente causante de varios tipos de cáncer. Consulte la estructura del estradiol (vea la sección 27.7) y muestre cómo podría dibujarse el DES para que sea estéricamente similar al estradiol.



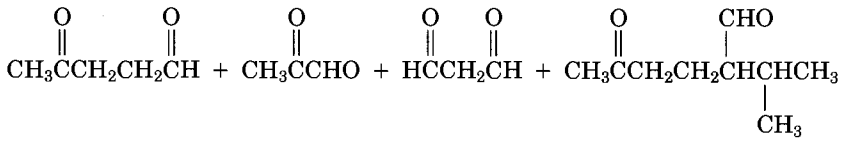
Dietilestibestrol

27.38 Proponga una síntesis del dietilestibestrol (vea el problema 27.37) a partir del fenol y de cualquier otro compuesto orgánico que sea requerido.

27.39 ¿Qué productos esperaría obtener de la reacción del estradiol (vea la sección 27.7) con cada uno de los siguientes reactivos?

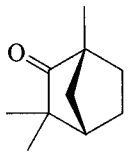
(a) NaH, entonces CH_3I
(b) CH_3COCl, piridina
(c) Br_2, $FeBr_3$
(d) Clorocromato de piridinio en CH_2Cl_2

27.40 El cembreno, $C_{20}H_{32}$, es un hidrocarburo diterpeno aislado de la resina de pino. El cembreno tiene una absorción UV de 245 nm, pero el dihidrocembreno ($C_{20}H_{34}$), el cual es el producto de una hidrogenación con 1 equiv de H_2, no tiene una absorción UV. En una hidrogenación exhaustiva, reacciona 4 equiv de H_2, y se produce un octahidrocembreno, $C_{20}H_{40}$. En una ozonólisis de cembreno, seguida de un tratamiento del ozónido con zinc, se obtienen 4 productos que contienen carbonilo:



Proponga una estructura de cembreno que sea consistente con la regla del isopreno.

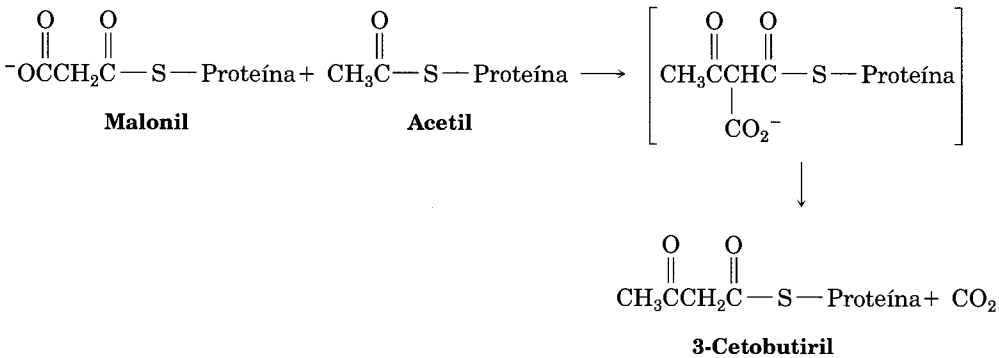
27.41 La α-fenchona es un fragante terpeno aislado del aceite de lavanda. Proponga una manera en la que se forme la α-fenchona a partir del pirofosfato de geranilo. (*Pista*: se necesita del rearreglo de un carbocatión.)



α-Fenchona

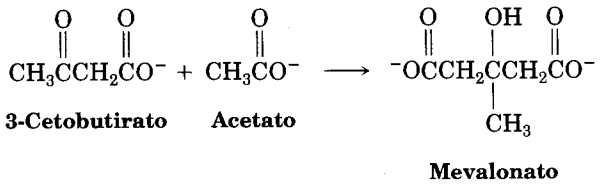
Perspectiva

27.42 Los ácidos grasos se sintetizan mediante varios pasos que empiezan con el acetato. El primer paso es una reacción entre el acetil enlazado a la proteína y las unidades malonil para formar una unidad de 3-cetobutiril. Muestre el mecanismo y diga qué clase de reacción está ocurriendo. (Vea la sección 29.7.)



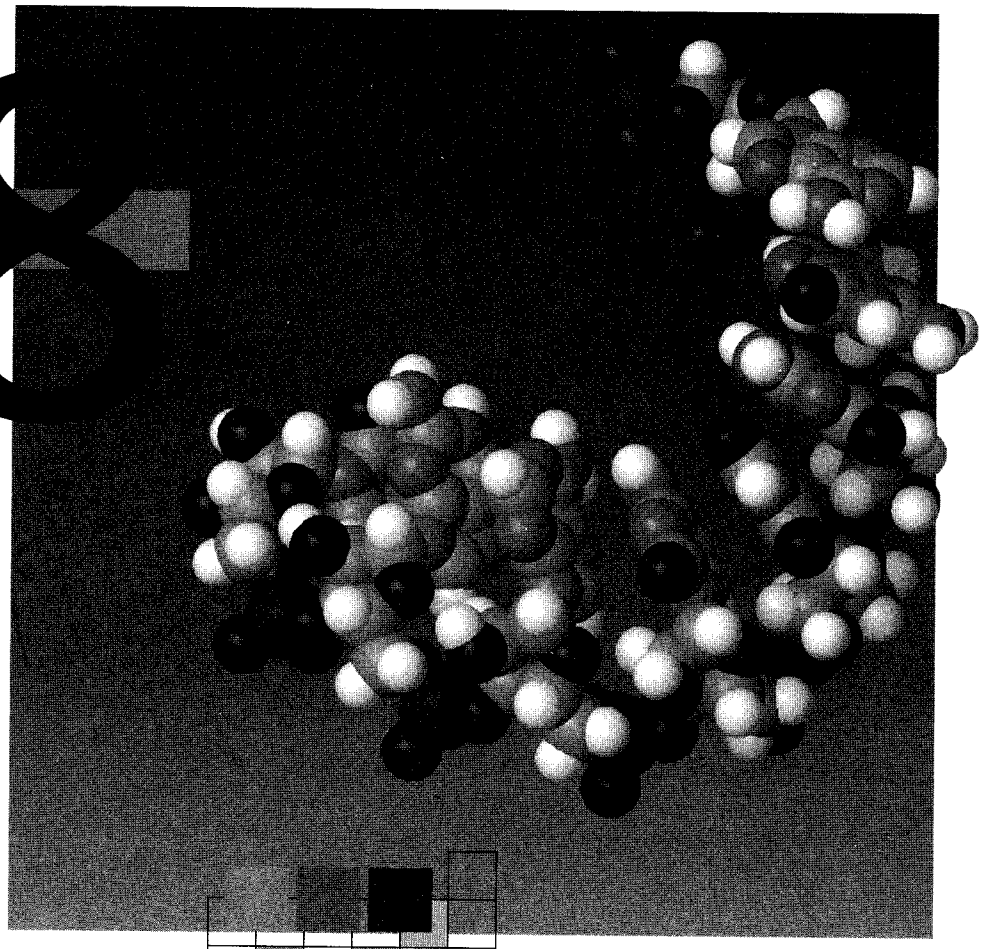
Malonil **Acetil** **3-Cetobutiril**

27.43 El pirofosfato de isopentenilo se origina biosintéticamente por la pérdida de CO_2 del *mevalonato*, el cual resulta de una reacción de acetato con 3-cetobutirato. Muestre el mecanismo y diga qué clase de reacción está ocurriendo en la formación de mevalonato. (Vea la sección 29.5.)



3-Cetobutirato **Acetato** **Mevalonato**

28

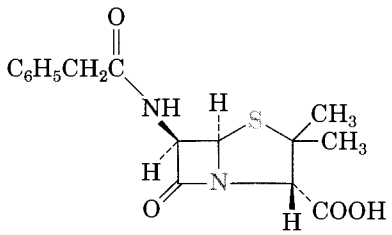


Biomoléculas: heterociclos y ácidos nucleicos

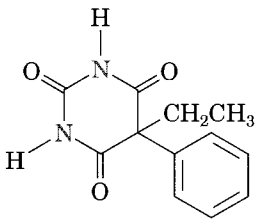
Los compuestos orgánicos cíclicos se clasifican en **carbocíclicos** y **heterocíclicos**. Los anillos carbocíclicos sólo contienen átomos de carbono, pero los anillos heterocíclicos poseen uno o más átomos diferentes además del carbono. Los heteroátomos más comunes son nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los compuestos heterocíclicos son comunes en química orgánica y muchos tienen propiedades biológicas importantes. Por ejemplo, el antibiótico penicilina,

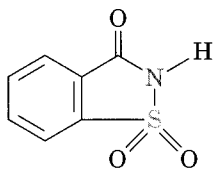
el sedante fenobarbital y el endulzante no nutritivo, la sacarina, tienen anillos heterocíclicos.



Penicilina G



Fenobarbital



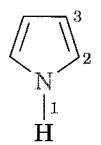
Sacarina

Los compuestos heterocíclicos no son nada nuevo, pues los hemos encontrado repetidas veces en los capítulos anteriores, por lo general sin algún comentario. Por tanto, los epóxidos (éteres cíclicos de tres miembros), las lactonas (ésteres cíclicos) y las lactamas (amidas cíclicas) son compuestos heterocíclicos, así como los disolventes tetrahidrofurano (un éter cíclico) y la piridina (una amina cíclica aromática). Además, hay carbohidratos en forma de hemiacetales heterocíclicos (Sec. 25.5).

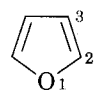
La mayor parte de los compuestos heterocíclicos tienen la misma química que sus contrapartes de cadena abierta. Las lactonas y los ésteres acíclicos se comportan de manera similar, al igual que las lactamas y las amidas acíclicas, y los éteres cíclicos y acíclicos. Sin embargo, en ciertos casos, en especial cuando el anillo es insaturado, los heterociclos tienen propiedades únicas e interesantes. Veamos primero los heterociclos insaturados de cinco miembros.

28.1 Heterociclos insaturados de cinco miembros

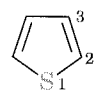
El pirrol, el furano y el tiofeno son los hetrociclos insaturados de cinco miembros más comunes. Cada uno tiene dos dobles enlaces y un heteroátomo (N, O o S).



Pirrol

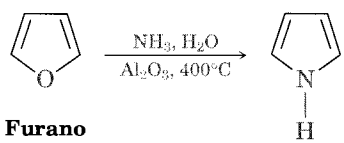


Furano



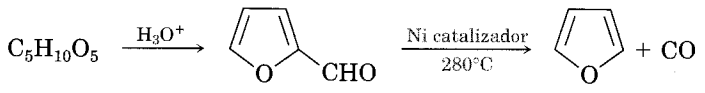
Tiofeno

El pirrol se obtiene comercialmente en forma directa del alquitrán de hulla o tratando el furano con amoniaco sobre un catalizador de alúmina a 400 °C.



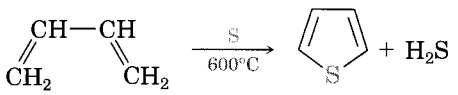
Furano **Pirrol**

El furano se sintetiza por pérdida de monóxido de carbono (*descarbonilación*) a partir del furfural, el cual se prepara por deshidratación ácida de las azúcares pentosas que se encuentran en la cascarilla de avena y en las mazorcas de maíz.



Mezcla de pentosas **Furfural** **Furano**

Los tiofenos se hallan en cantidades pequeñas en el alquitrán de hulla y se sintetizan en la industria por medio de la ciclación de butano o butadieno con azufre a 600 °C.



1,3-Butadieno **Tiofeno**

La química de los tres sistemas anulares heterocíclicos presenta algunas sorpresas. Por ejemplo, el pirrol es tanto una amina como un dieno conjugado, aunque sus propiedades no son consistentes con estas características estructurales. A diferencia de la mayor parte de las aminas, el pirrol no es básico (Sec. 24.4), y en contraste con gran parte de los otros dienos conjugados, presenta sustitución electrofílica en lugar de reacciones de adición. Lo mismo es válido para el furano y el tiofeno. Ambos reaccionan con los electrófilos y dan productos de sustitución.

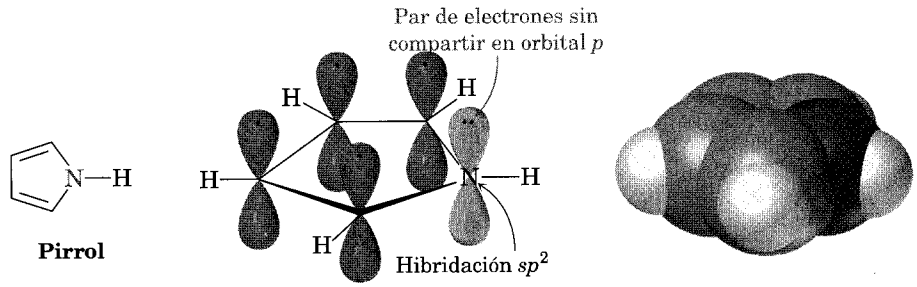
28.2 Estructuras de pirrol, furano y tiofeno

El pirrol, el furano y el tiofeno dan productos de sustitución electrofílica porque son *aromáticos* (Sec. 15.7). Cada uno tiene seis electrones π en una sistema conjugado cíclico de traslape de orbitales p. Si tomamos al pirrol como ejemplo, cada uno de sus cuatro átomos de carbono contribuye con un electrón π y el átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 proporciona dos electrones (su par no compartir). Los electrones π ocupan orbitales p, con lóbulos arriba y abajo del plano del anillo (Fig. 28.1). El traslape de los cinco orbitales p forma orbitales moleculares igual que en el benceno.

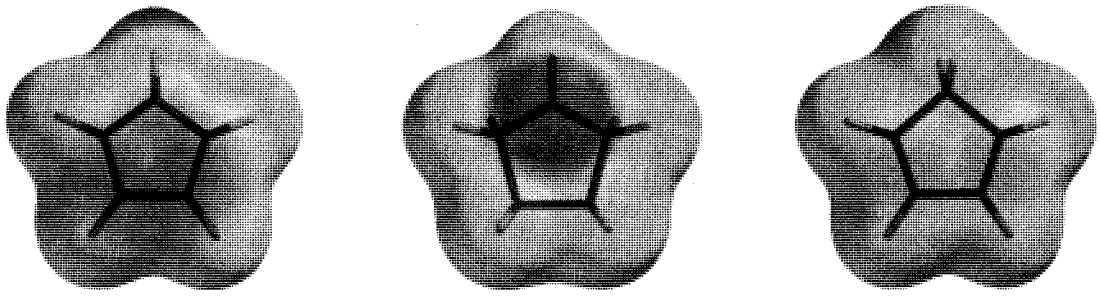
Observe que el átomo de nitrógeno del pirrol utiliza sus cinco electrones de valencia en enlaces. Tres electrones le sirven para formar tres enlaces π (dos con carbonos y uno con el hidrógeno) y los dos electrones del par sin compartir intervienen en el enlace aromático π. Dado que el par de electrones sin compartir del nitrógeno es parte del sexteto aromático, la protonación en el nitrógeno destruiría la aromaticidad del anillo; por consiguiente, el átomo de nitrógeno del pirrol es menos rico en electrones, básico y nucleofílico que el nitrógeno de una amina alifática (pK_a del ion pirrolidinio = 0.4). Por la misma razón, los átomos de *carbono* del pirrol son *más* ricos en electrones y más nucleofílicos que los carbonos típicos de doble enlace. Por ello, el anillo de pirrol es reactivo para los electrófilos igual que el anillo bencénico activado es reactivo.

FIGURA 28.1 ▼

Pirrol, un heterociclo aromático de seis electrones π.



Los mapas de potencial electrostático muestran ambas tendencias, lo cual indica que el nitrógeno del pirrol es pobre en electrones (gris claro que el nitrógeno de su contraparte saturada, la pirrolidina; mientras que los carbonos del pirrol son ricos en electrones (gris oscuro) en comparación con los carbonos en el 1,3-ciclopentadieno.



Pirrol **Pirrolidina** **1,3-Ciclopentadieno**

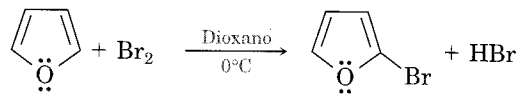
Problema 28.1 Esquematice los orbitales del furano. Considere que el átomo de oxígeno tiene hibridación sp^2 y muestre los orbitales que ocupan los dos pares de electrones no compartidos del oxígeno.

28.3 Reacciones de sustitución electrofílica de pirrol, furano y tiofeno

La química de los tres es similar a la de los anillos activados del benceno; sin embargo, los heterociclos son más reactivos hacia los electrófilos que los anillos de benceno y a menudo se precisa baja temperatura para regular las reacciones. Es posible realizar la halogenación, nitración, sulfonación y acilación de Friedel-

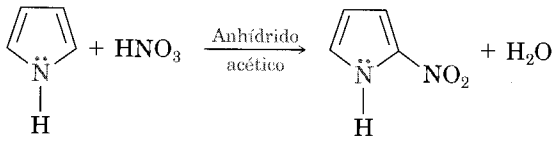
Crafts si se escogen condiciones apropiadas para la reacción. El orden usual de reactividad es furano > pirrol > tiofeno.

Bromación



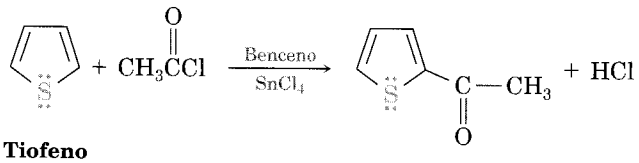
Furano — **2-Bromofurano (90%)**

Nitración



Pirrol — **2-Nitropirrol (83%)**

Acilación de Friedel–Crafts

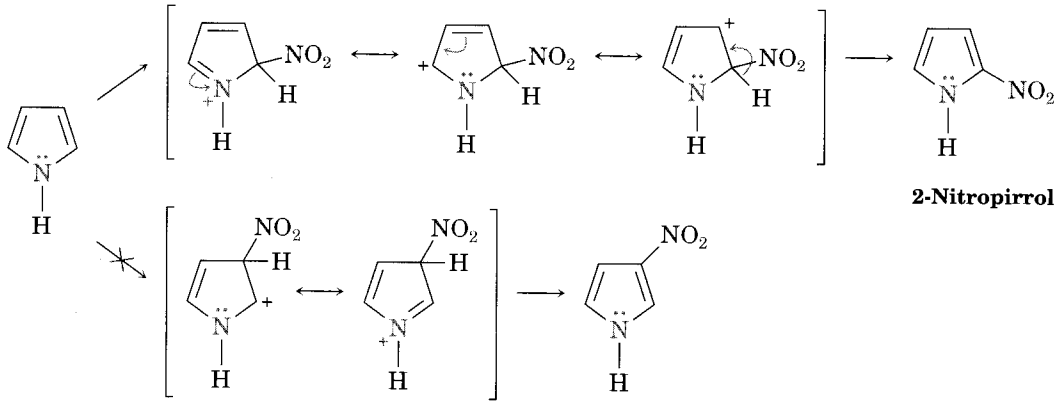


Tiofeno

Por lo general, las reacciones de sustitución electrofílica ocurren en C2, la posición vecina al heteroátomo, ya que esta posición conduce a un catión intermedio más estable que tiene tres formas en resonancia, mientras que el ataque en C3 origina un catión menos estable con sólo dos formas en resonancia (Fig. 28.2).

FIGURA 28.2

Nitración electrofílica del pirrol. El intermediario producido por reacción en C2 es más estable que el producido por reacción en C3.



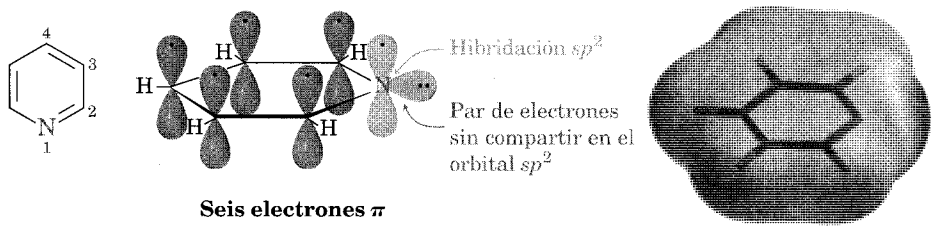
Problema 28.2 El tratamiento del pirrol con ácido deuteriosulfúrico da 2-deuteriopirrol. Proponga un mecanismo.

28.4 Piridina, un heterociclo de seis miembros

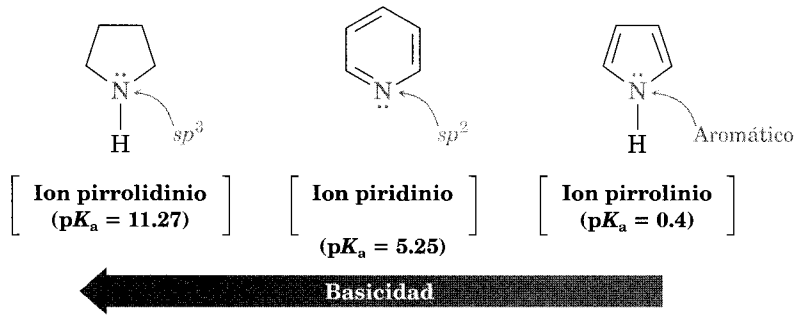
La piridina, obtenida en forma comercial por destilación del alquitrán de hulla, es el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, análogo del benceno. Como éste, la piridina es una molécula aromática, plana, con ángulos de enlace de 120° y longitudes de unión C–C de 139 pm, distancia media que hay entre los enlaces sencillos y dobles. Los cinco átomos de carbono y el átomo de nitrógeno tienen hibridación sp^2 y cada uno contribuye con un electrón π al sexteto aromático. A diferencia de la situación del pirrol, el par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno en la piridina ocupa un orbital sp^2 en el plano del anillo y no participa en el enlace (Fig. 28.3).

FIGURA 28.1 ▼

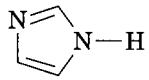
Estructura electrónica de la piridina, un compuesto de nitrógeno que contiene seis electrones π, análogo al benceno. El mapa de potencial electrostático muestra que el nitrógeno es el átomo más negativo (gris oscuro).



Como se observa en la sección 2.4, la piridina es una base más fuerte que el pirrol, pero más débil que las alquilaminas. El átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 en la piridina, con 33% de carácter *s*, conserva al par de electrones no compartidos con más firmeza que el nitrógeno con hibridación sp^3 en la alquilamina (25% de carácter *s*).



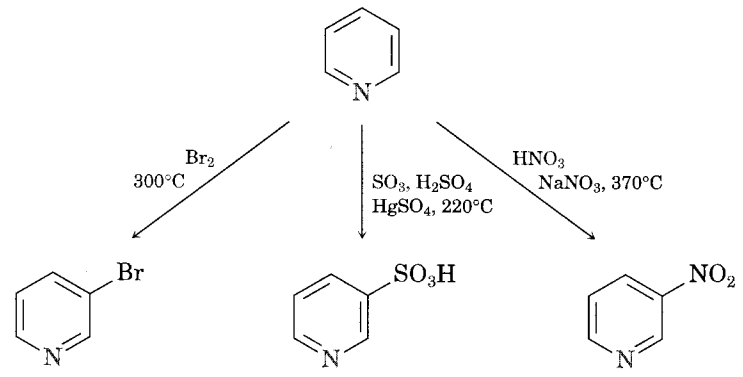
Problema 28.3 El ion imidazolio tiene $pK_a = 6.95$. Dibuje una representación de los orbitales del imidazol, y diga cuál nitrógeno es más básico (Sec. 26.1).



Imidazol

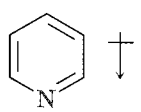
28.5 Sustitución electrofílica en la piridina

El anillo de la piridina presenta reacciones de sustitución aromática electrofílica con gran dificultad. La halogenación y la sulfonación son posibles en condiciones drásticas, pero la nitración ofrece un rendimiento muy bajo y las reacciones de Friedel-Crafts no funcionan. Por lo general, las reacciones dan el producto sustituido en 3.



3-Bromopiridina (30%) **Ácido 3-Piridinsulfónico (70%)** **3-Nitropiridina (5%)**

La baja reactividad de la piridina hacia la sustitución aromática electrofílica se debe a una combinación de factores. Lo más importante es que la densidad electrónica del anillo está disminuida por el efecto inductivo de la atracción de electrones del átomo de nitrógeno electronegativo. Así pues, la piridina tiene un momento dipolar marcado ($\mu = 2.26$D) y los carbonos del anillo actúan como el extremo positivo del dipolo. Por tanto, el ataque electrofílico sobre los átomos de carbono polarizados con carga positiva es difícil.



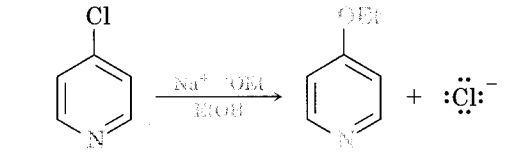
$\mu = 2.26$ D

Un segundo factor que disminuye la reactividad hacia el ataque electrofílico del anillo de la piridina es que la formación del complejo ácido-base entre el átomo de nitrógeno del anillo, básico, y el electrófilo atacante coloca una carga positiva en el anillo y lo desactiva.

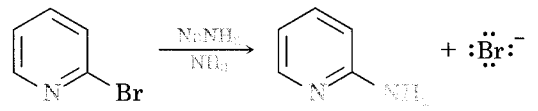
Problema 28.4 Las reacciones de sustitución aromática electrofílicas de la piridina suelen presentarse en C3. Dibuje los carbocationes intermedios que resultan del ataque electrofílico en C1, C2 y C3; explique el resultado observado.

28.6 Sustitución nucleofílica en la piridina

En contraste con su falta de reactividad hacia la sustitución *electrofílica*, las halopiridinas 2− y 4− sustituidas (pero no las 3-sustituidas) experimentan con facilidad la sustitución aromática *nucleofílica.*

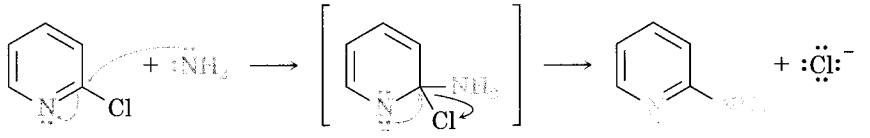


4-Cloropiridina **4-Etoxipiridina (75%)**

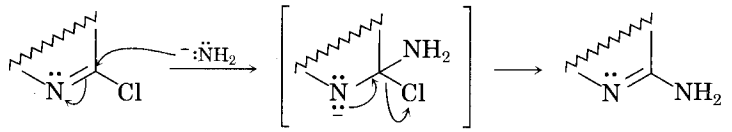


2-Bromopiridina **2-Aminopiridina (67%)**

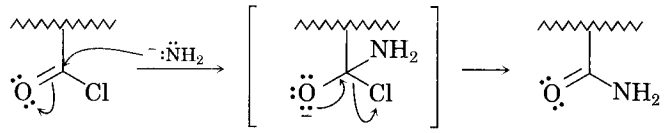
Estas reacciones son sustituciones aromáticas nucleofílicas típicas, similares a las que vimos antes en los halobencenos (Sec. 16.8). Se presentan por la adición del nucleófilo al enlace C=N, seguida por la pérdida del ion halogenuro del anión intermediario.



En cierta forma, esta sustitución aromática nucleofílica es análoga a la sustitución nucleofílica del acilo en los cloruros de ácido (Sec. 21.4). En ambos casos, la capacidad del átomo electronegativo (nitrógeno u oxígeno) de estabilizar el anión intermediario favorece la etapa inicial de adición. Luego, el intermediario expulsa el ion cloruro para dar el producto de sustitución.



2-Cloropiridina **Anión estabilizado** **2-Aminopiridina**

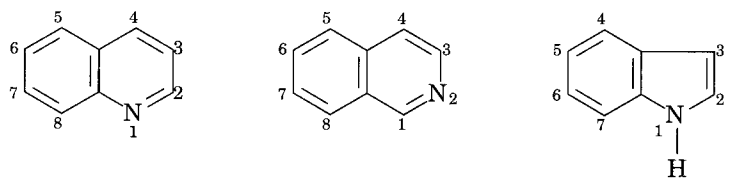


Cloruro de ácido **Anión estabilizado** **Amida**

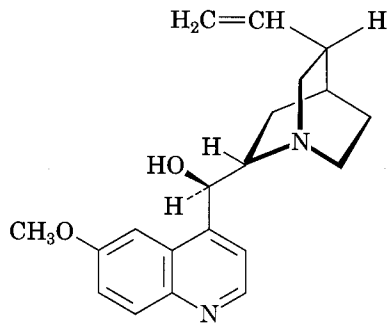
Problema 28.5 Dibuje los aniones intermediarios del ataque nucleofílico en C4 de una 4-halopiridina y en C3 de una 3-halopiridina. ¿Por qué la sustitución de la 4-halopiridina es más fácil?

28.7 Heterociclos con anillos fusionados

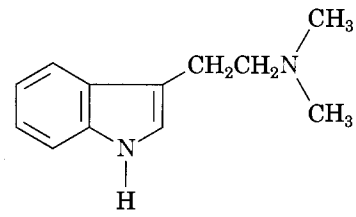
La quinolina, el isoquinolín y el indol son **heterociclos de anillos fusionados** que contienen un anillo bencénico y un anillo aromático heterocíclico. Los tres sistemas anulares se encuentran con facilidad en la naturaleza y muchos compuestos con estos anillos tienen una actividad fisiológica pronunciada. Por ejemplo, el alcaloide quinina, derivado de la quinolina, se utiliza mucho como un fármaco antipalúdico, y el derivado del indol, el alcaloide *N,N*-dimetiltriptamina, es un poderoso alucinógeno.



Quinolina **Isoquinolina** **Indol**

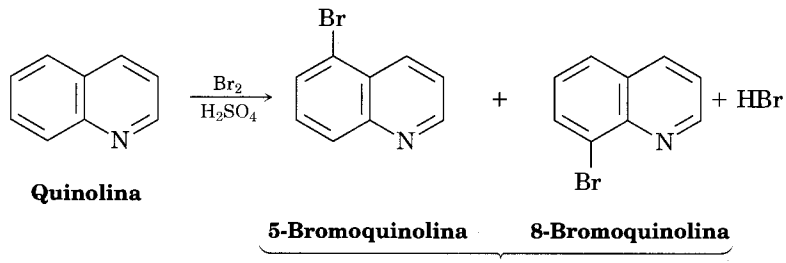


Quinina, un fármaco antipalúdico (alcaloide derivado de la quinolina)



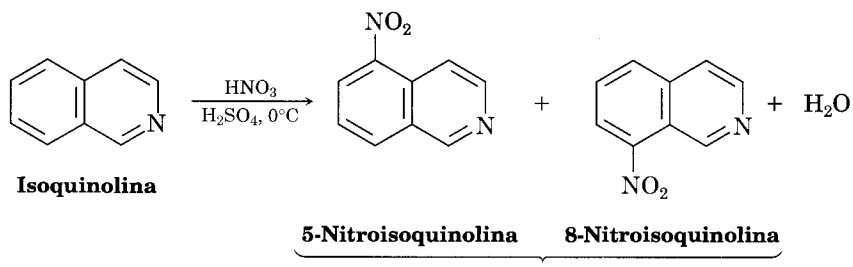
***N,N*-Dimetiltriptamina, un alucinógeno (alcaloide derivado del indol)**

La química de estos heterociclos de anillos fusionados es la que podemos esperar según nuestro conocimiento de los heterociclos más sencillos, la piridina y el pirrol. La quinolina y la isoquinolina tienen átomos de nitrógeno básicos, semejantes al de la piridina, y presentan sustituciones electrofílicas, aunque con menos facilidad que el benceno. La reacción se efectúa en el anillo bencénico, no en el anillo de piridina, y se obtiene una mezcla de productos de sustitución.



Quinolina **5-Bromoquinolina** **8-Bromoquinolina**

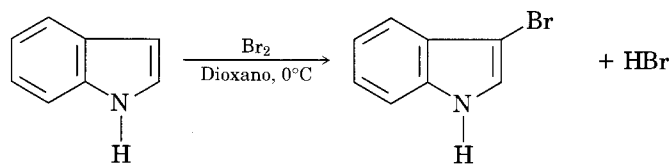
Proporción de 51:49



Isoquinolina **5-Nitroisoquinolina** **8-Nitroisoquinolina**

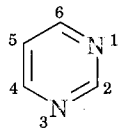
Proporción de 90:10

El indol tiene un nitrógeno no básico, semejante al del pirrol, y presenta reacciones de sustitución electrofílica con más facilidad que el benceno. La sustitución se efectúa en el C3 del anillo de pirrol, rico en electrones, en lugar del anillo de benceno.

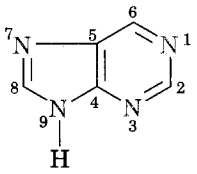


Indol **3-Bromoindol**

Quizá los sistemas anulares heterocíclicos más importantes, desde el punto de vista biológico, sean la *pirimidina* y la *purina*. La **pirimidina** contiene dos nitrógenos piridínicos y un anillo aromático de seis miembros; la **purina,** cuatro nitrógenos en una estructura de anillos fusionados. Tres de los nitrógenos de la purina son básicos y semejantes a los de la piridina que tienen el par de electrones sin compartir en orbitales sp^2 en el plano del anillo. El nitrógeno restante de la purina es no básico y similar al del pirrol cuyo par de electrones no compartidos es parte del sistema de electrones π. Ambos heterociclos son componentes esenciales de la última clase importante de biomoléculas que vamos a considerar: los ácidos nucleicos.



Pirimidina



Purina

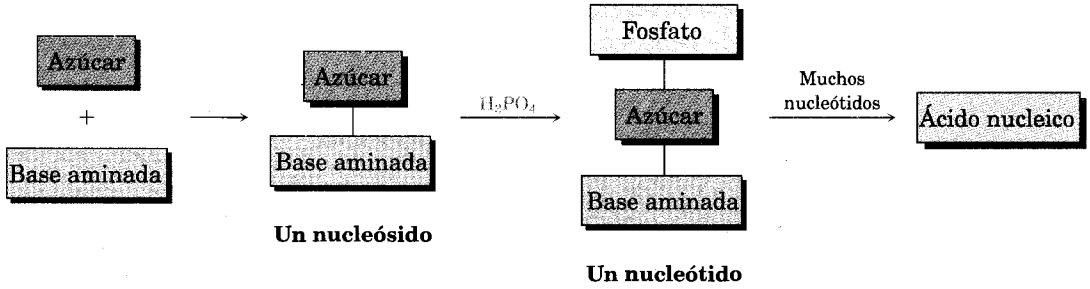
Problema 28.6 ¿Cuál átomo de nitrógeno en la *N,N*-dimetiltriptamina es más básico? Explique su respuesta.

Problema 28.7 El indol reacciona con los electrófilos en C3, no en C2. Trace las formas de resonancia de los cationes intermediarios que resultan del ataque en C2 y C3, y explique los resultados observados.

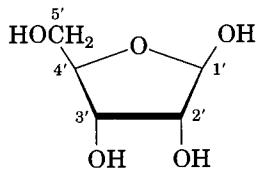
28.8 Ácidos nucleicos y nucleótidos

Los ácidos nucleicos —**ácidos desoxirribonucleicos (DNA)** y **ácidos ribonucleicos (RNA)**— son los mensajeros químicos de la información genética de una célula. En el DNA de las células está codificada toda la información que determina la naturaleza de la misma; regula su desarrollo y división, y dirige la biosíntesis de las enzimas y de otras proteínas necesarias para todas las funciones celulares.

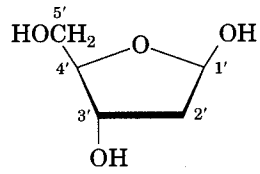
Al igual que las proteínas son biopolímeros formados por unidades de aminoácidos, los ácidos nucleicos son biopolímeros formados por **nucleótidos**, reunidos para formar una larga cadena. Cada nucleótido está compuesto de un **nucleósido** enlazado a un grupo fosfato, y cada nucleósido está compuesto por un azúcar aldopentosa unida a una base heterocíclica, purina o pirimidina.



El componente azúcar en los RNA es la ribosa, y el azúcar en los DNA es 2′-desoxirribosa. (El prefijo *2′-desoxi* indica que falta el oxígeno de la posición 2′ de la ribosa. Los números con un superíndice prima se refieren a las posiciones en el azúcar de un nucleótido, y los números sin dicho superíndice, a las posiciones en la base aminada heterocíclica.)

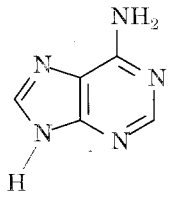


Ribosa

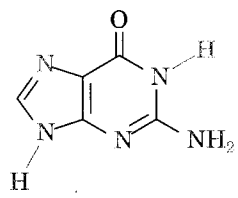


2′-Deoxirribosa

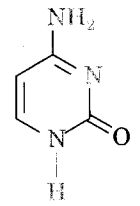
En los desoxirribonucleótidos hay cuatro bases aminadas heterocíclicas. Dos son piridinas sustituidas (**adenina** y **guanina**) y dos son pirimidinas sustituidas (**citosina** y **timina**). La adenina, la guanina y la citosina también se encuentran en los RNA, pero una base pirimídinica diferente llamada **uracilo** sustituye a la timina en los RNA.



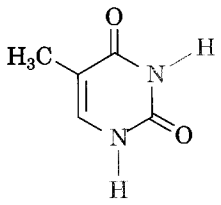
Adenina (A)
DNA
RNA



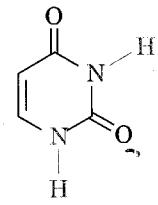
Guanina (G)
DNA
RNA



Citosina (C)
DNA
RNA



Timina (T)
DNA



Uracilo (U)
RNA

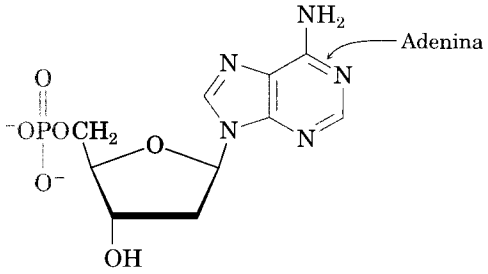
Tanto en los DNA como en los RNA, la amina heterocíclica está unida al C1′ del azúcar y el ácido fosfórico se encuentra enlazado por una unión éster fosfato con la posición C5′ del azúcar. Los nombres y estructuras de los cuatro desoxirribonucleótidos y de los cuatro ribonucleótidos se presentan en la figura 28.4.

Aunque son similares en términos químicos, los DNA y RNA difieren en tamaño y funciones en la célula. Las moléculas de DNA son enormes; tienen pesos moleculares hasta de 150 *mil millones* y longitudes de hasta 12 cm cuando se les estira; se encuentran principalmente en el núcleo de las células. Las moléculas de RNA son mucho más pequeñas (presentan un peso molecular tan bajo como el de 35 000) y más bien se hallan fuera del núcleo de la células. Consideraremos por separado las dos clases de ácidos nucleicos y empezaremos con los DNA.

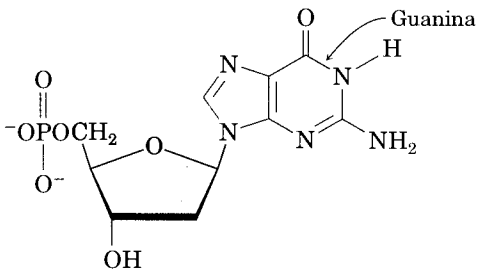
FIGURA 28.4 ▼

Nombres y estructuras de los cuatro desoxirribonucleótidos y los cuatro ribonucleótidos.

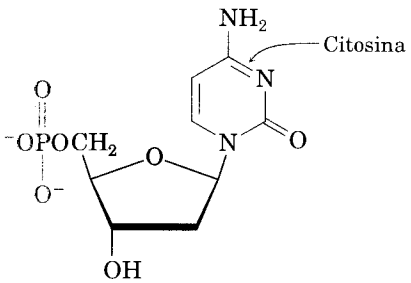
Desoxirribonucléotidos



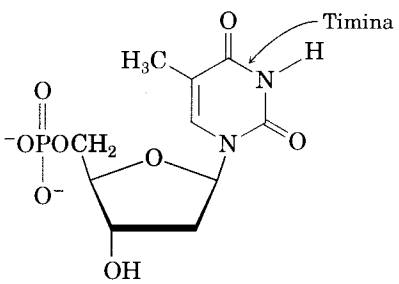
2′-Desoxiadenosina 5′-fosfato



2′-Desoxiguanosina 5′-fosfato

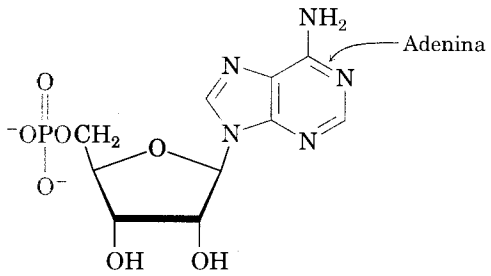


2′-Desoxicitidina 5′-fosfato

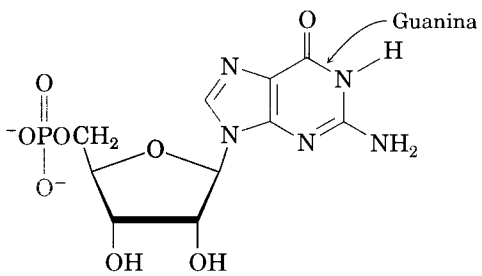


2′-Desoxitimidina 5′-fosfato

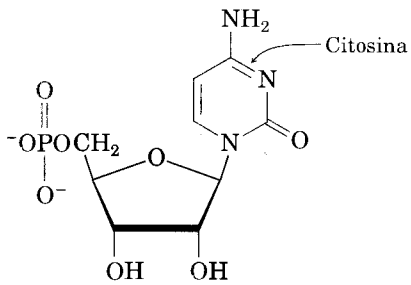
Ribonucleótidos



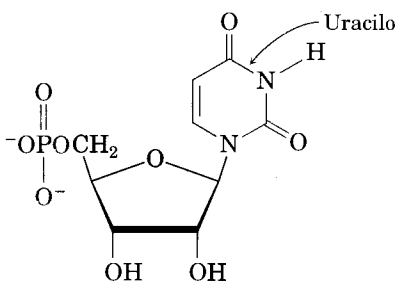
Adenosina 5′-fosfato



Guanosina 5′-fosfato



Citidina 5′-fosfato



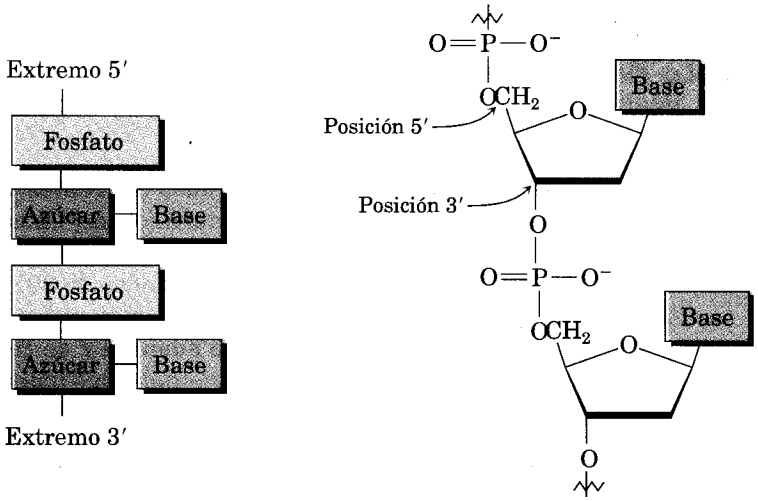
Uridina 5′-fosfato

28.9 Estructura de los ácidos nucleicos

Los nucleótidos se unen en los DNA y RNA, con lo que forman un enlace éster fosfato entre el grupo 5′-fosfato de un nucleótido y el grupo 3′-hidroxilo del azúcar de otro nucleótido (Fig. 28.5). Un extremo del polímero de ácido nucleico tiene un hidroxilo libre en C3′ (el **extremo 3′**) y el otro posee un fosfato en C5′(el **extremo 5′**).

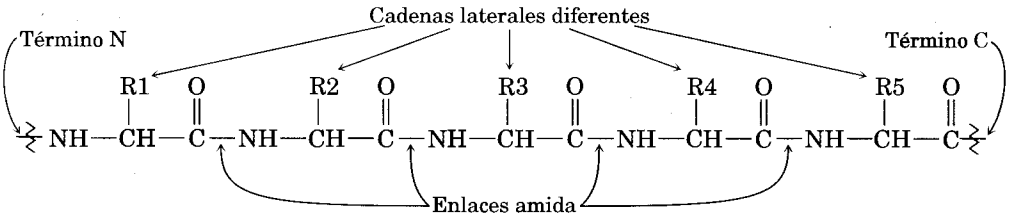
FIGURA 28.5 ▼

Estructura general de los DNA.

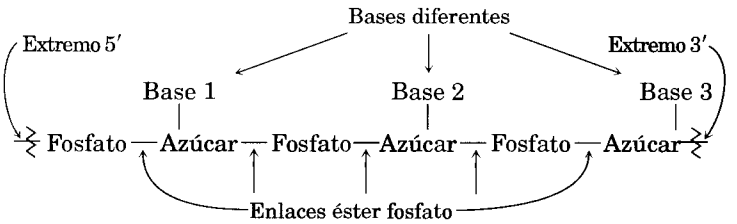


Al igual que la estructura de una proteína depende de la secuencia en la cual los aminoácidos están conectados, la estructura de un ácido nucleico depende de la secuencia de cada nucleótido. Para llevar más adelante esta analogía, así como una proteína tiene una espina dorsal con cadenas laterales diferentes unidas a ella, un ácido nucleico posee una espina dorsal de azúcar-fosfato que se alterna con diversas bases aminadas unidas.

Proteína



Ácido nucleico



Para describir una secuencia de nucleótidos en una cadena, se empieza en el extremo 5′ y se identifican las bases en el orden de ocurrencia. En lugar de escribir todo el nombre de cada nucleótido, es más conveniente utilizar abreviaturas: A, para adenosina, T, para timina, G, para guanosina y C, para citosina. Así, una secuencia típica de DNA se podría escribir como TAGGCT.

Problema 28.8 Trace la estructura completa del dinucleótido AG del DNA.

Problema 28.9 Dibuje toda la estructura del dinucleótido UA del RNA.

28.10 Pareamiento de bases en el DNA: modelo de Watson-Crick

Las muestras de DNA aisladas de tejidos diferentes de la misma especie tienen las mismas proporciones de bases heterocíclicas; en cambio, las muestras de especies distintas con frecuencia presentan proporciones diferentes de bases. El DNA humano, por ejemplo, contiene alrededor de 30% de adenina y de timina, y alrededor de 20% de guanina y de citosina. Sin embargo, la bacteria *Clostridium perfringens*, contiene cerca de 37% de adenina y de timina, y sólo 13% de guanina y de citosina. Note que en ambos ejemplos las bases existen en pares. La adenina y la timina suelen estar presentes en cantidades iguales, así como la citosina y la guanina. ¿Por qué será esto?

En 1953, James Watson y Francis Crick expusieron su propuesta para la estructura secundaria del DNA, la cual se volvió clásica con el tiempo. De acuerdo con el modelo de Watson–Crick, el DNA consiste en dos cadenas de polinucleótidos enrolladas entre sí en una **hélice doble** similar a los barandales de una escalera de caracol. Las dos cadenas corren en direcciones opuestas y se conservan juntas mediante enlaces de hidrógeno entre pares específicos de bases. La adenina (A) y la timina (T) establecen enlaces de hidrógeno fuertes, pero no con C o G, mientras que la guanina (G) y la citosina (C) forman enlaces de hidrógeno fuertes, pero no con A o T (Fig. 28.6).

James Dewey Watson y Francis Harry Compton Crick

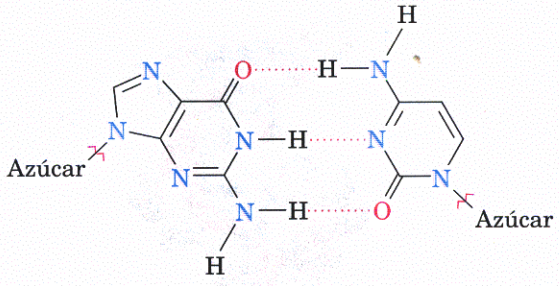


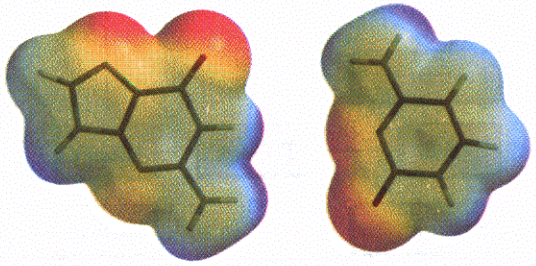
James Dewey Watson nació en Chicago, Illinois, en 1928, y se inscribió en la Universidad de Chicago a los 15 años. Recibió su doctorado en 1950 en la Universidad de Indiana y después trabajó en la Universidad de Cambridge, Inglaterra, de 1951 a 1953. Allí, él y Francis Crick dedujeron la estructura del DNA. Después de más de 20 años como profesor en la Universidad de Harvard, se cambió en 1976 al Laboratorio de Biología Cuantitativa en Cold Spring Harbor, Long Island, Nueva York. Compartió el Premio Nobel de Medicina de 1960 por su trabajo sobre ácidos nucleicos.

Francis Harry Compton nació en 1916 en Northampton, Inglaterra, e inició su carrera científica como físico. Después de una interrupción en sus estudios a causa de la Segunda Guerra Mundial, entró en contacto con la biología y recibió su doctorado en 1954 en la Universidad de Cambridge, donde permaneció como profesor. Compartió el Premio Nobel de Medicina de 1960.

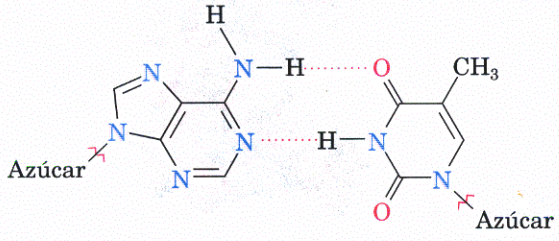
FIGURA 28.6 ▼

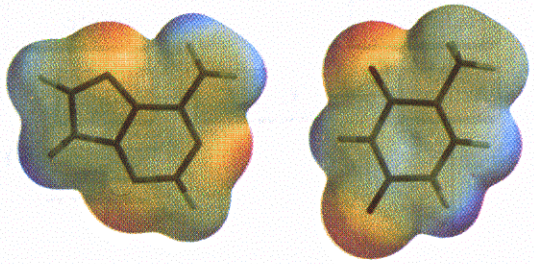
Enlaces de hidrógeno entre pares de bases en la hélice doble de DNA. Los mapas de potencial electrostático muestran que las caras de las bases son relativamente neutras, mientras que los bordes contienen regiones positivas (azul) y negativas (rojo). El apareamiento de G con C y de A con T reúne regiones con cargas opuestas.





(Guanina) G ⋮⋮⋮⋮⋮⋮ C (Citosina)





(Adenina) A ⋮⋮⋮⋮⋮⋮ T (Timina)

Las dos cadenas de la hélice doble de DNA no son idénticas, sino *complementarias*. Siempre que existe una base C en una cadena, hay una base G opuesta en la otra cadena. Cuando existe una base A en una de las cadenas, aparece una T opuesta en la otra. Este pareamiento complementario de las bases explica por qué A y T se encuentran siempre en cantidades iguales cómo están C y G. En la figura 28.7 se ilustra este pareamiento de bases, mostrando como se enrollan las dos cadenas complementarias en una hélice doble. Las mediciones con rayos X han demostrado que la doble hélice de DNA tiene 2 nm (20 Å) de ancho, que hay 10 pares de bases en cada vuelta completa y que cada vuelta tiene 3.4 nm de altura.

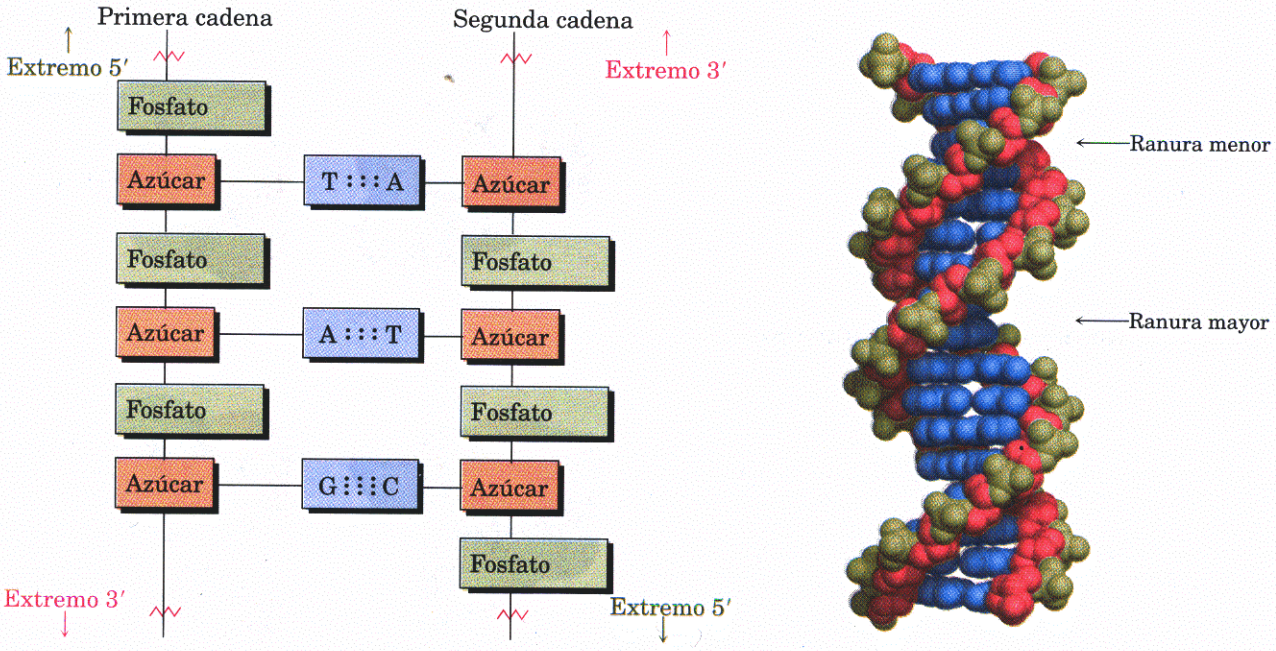
Una frase para recordar la naturaleza de las uniones de hidrógeno de las cuatro bases del DNA puede ser "pura plata de tocador".

Pura	Plata	Tocador
Pur	Ag	TC
Las bases purínicas	A y G	forman puentes de hidrógeno con T y C

En la figura 28.7 observe que las dos cadenas de la hélice doble se enrollan de tal forma que resultan dos clases de "ranuras"; una *ranura mayor* de 1.2 nm de ancho y una *ranura menor* de 600 pm de ancho. Resulta muy interesante que una diversidad de moléculas aromáticas planas policíclicas son capaces de adap-

FIGURA 28.7 ▼

Complementariedad en el apareamiento de bases de la hélice doble del DNA. La espina dorsal de azúcar-fosfato corre a lo largo del lado exterior de la hélice, mientras que los enlaces de hidrógeno de las bases aminadas van uno a otro en el interior. Las dos ranuras mayor y menor son visibles.



tarse lateralmente dentro de la ranura entre las cadenas e intercalarse, o de insertarse entre los pares de base apilados. Muchos agentes cancerígenos y preventivos del cáncer funcionan al intercalarse con el DNA de esta manera.

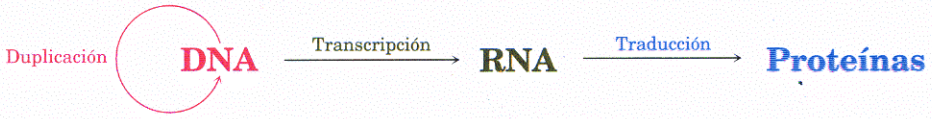
Problema 28.10 ¿Qué secuencia de bases de una cadena complementa la secuencia siguiente en otra cadena? Recuerde que el extremo 5′ está a la izquierda y el extremo 3′ está a la derecha.

G G C T A A T C C G T

28.11 Ácidos nucleicos y herencia

La información genética de un organismo se almacena como una secuencia de desoxirribonucleótidos encadenados juntos en la cadena del DNA. Para conservar esta información y pasarla a las generaciones futuras, debe existir un mecanismo de copiado del DNA. Para usar la información, se requiere un mecanismo que descodifique el mensaje del DNA y cumpla las instrucciones que contiene.

El "dogma central de Crick de la genética molecular" dice que la función de los DNA es almacenar la información y pasarla al RNA en el momento adecuado. A su vez, la función de los RNA es leer, decodificar y utilizar la información para fabricar proteínas. Al descodificar un trozo correcto de DNA en el momento adecuado y en el lugar preciso, un organismo puede utilizar la información genética a fin de sintetizar los muchos millares de proteínas necesarias para llevar a cabo sus reacciones bioquímicas.



Se efectúan tres procesos fundamentales en la transferencia de información genética:

- **Duplicación** Es el proceso por el cual se hacen copias idénticas de DNA, de modo que sea posible conservar y pasar la información a la progenie.
- **Transcripción** Proceso por el cual es posible leer y transportar los mensajes genéticos contenidos en el DNA del núcleo a las partes de la célula llamadas *ribosomas*, donde se efectúa la síntesis de las proteínas.
- **Traducción** Es el proceso por el que los mensajes genéticos se descodifican y usan para construir proteínas.

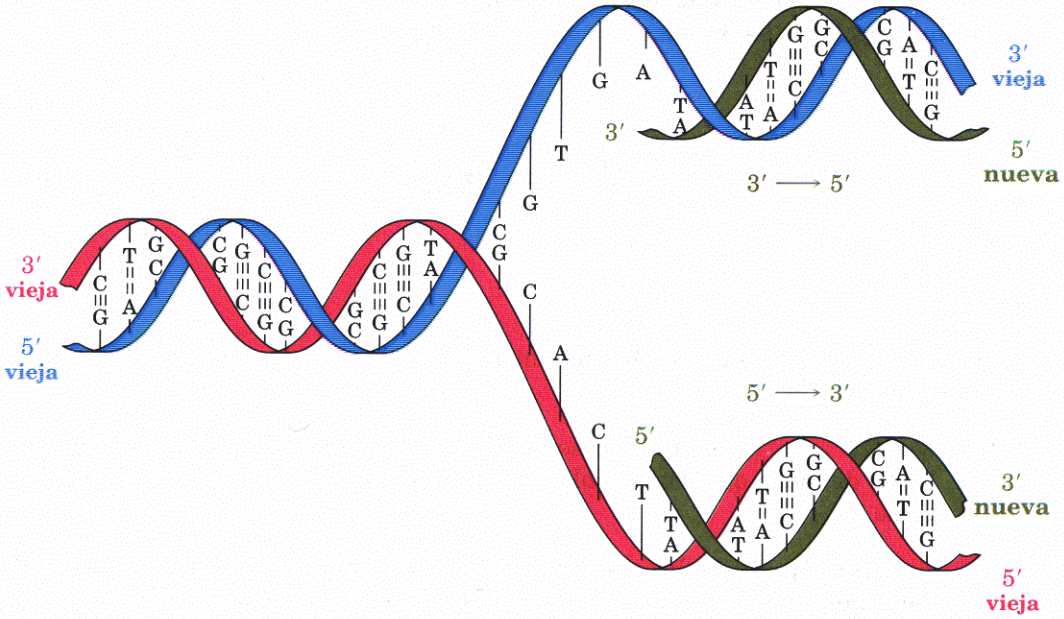
28.12 Duplicación de DNA

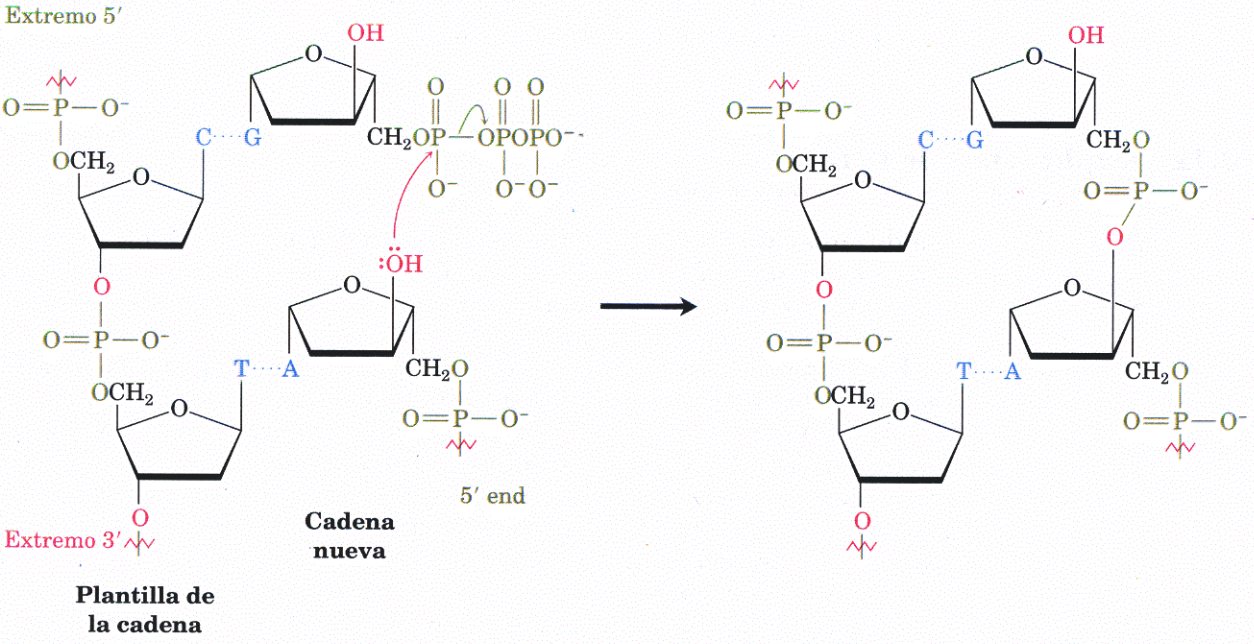
La **duplicación** de DNA es un proceso catalizado por enzimas que se inicia por un desenrollamiento parcial de la hélice doble. A medida que las cadenas se separan y las bases quedan expuestas, se alinean nuevos nucleótidos en cada cadena de una manera complementaria: A a T, C a G, y empiezan a crecer. Cada nueva cadena complementa su vieja cadena —que sirve de plantilla— y se producen dos hélices dobles de DNA idénticas (Fig. 28.8). Como cada una de las nuevas moléculas de DNA contiene una cadena de DNA viejo y una cadena de DNA nuevo, el proceso se describe como una **duplicación semiconservadora**. Crick describió mejor el proceso cuando utilizó la analogía de las dos cadenas de DNA amoldándose una a la otra como una mano en un guante. La mano y el guante se separan, y dentro del guante se forma una mano, y alrededor de la mano, otro guante. Ahora existen dos copias exactas donde antes sólo había una.

El proceso por el cual se reúnen los nucleótidos para crear cadenas de DNA consta de muchas etapas y enzimas. La adición de nuevas unidades de nucleótidos a la cadena en crecimiento tiene lugar en la dirección 5′ ⟶ 3′ y es catalizada por la enzima DNA polimerasa. La etapa clave es la suma de un 5′-mononucleósido trifosfato al grupo 3′-hidroxilo libre de la cadena en crecimiento, mientras el 3′-hidroxilo ataca al trifosfato y expulsa un grupo saliente difosfato.

FIGURA 28.8 ▼

Esquema de la duplicación de DNA. El DNA original de doble cadena se desenrolla parcialmente, las bases quedan expuestas, los nucleótidos se alinean en cada cadena en forma complementaria y empiezan a crecer dos cadenas nuevas.





Ambas cadenas nuevas de DNA se sintetizan en la misma dirección 5′ ⟶ 3′, lo cual significa que no se pueden construir exactamente en la misma forma. Dado que las dos cadenas complementarias de DNA están alineadas en direcciones

opuestas, una debe tener su extremo 3′ cerca del punto de desenredo u **horquilla de duplicación**, y la otra, su extremo 5′. Lo que sucede es que *ambas* cadenas son sintetizadas en la dirección 5′ ⟶ 3′, pero el complemento de la cadena original 5′ ⟶ 3′ es sintetizado en un proceso continuo en un solo pedazo, mientras que el complemento de la cadena original 5′ ⟶ 3′ lo es en forma discontinua en pedazos pequeños. Las enzimas DNA ligasa enlazan los fragmentos.

La magnitud del proceso de duplicación es sorprendente. El núcleo de toda célula humana contiene 46 cromosomas (23 pares), cada uno de los cuales consiste en una molécula muy larga de DNA. Cada cromosoma, a su vez, está hecho de varios millares de segmentos de DNA, llamados *genes*, y se estima que la suma de todos los genes en una célula humana (el *genoma* humano) es de 3 mil millones de pares de bases. Una cadena simple de DNA puede medir más de 12 cm y contener hasta 250 millones de pares de bases. A pesar del tamaño de estas enormes moléculas, su secuencia de bases es copiada con toda fidelidad durante la duplicación. El proceso de copiado toma sólo unos minutos y ocurre un error en alrededor de 10-100 mil millones de bases.

28.13 Estructura y síntesis de RNA: transcripción

Como ya se señaló, los RNA son similares estructuralmente a los DNA, pero contienen ribosa en lugar de desoxirribosa, y uracilo en vez de timina. Existen tres tipos importantes de RNA, cada uno con una función específica: los tres están formados por moléculas mucho menores que los DNA y conservan una estructura de una cadena.

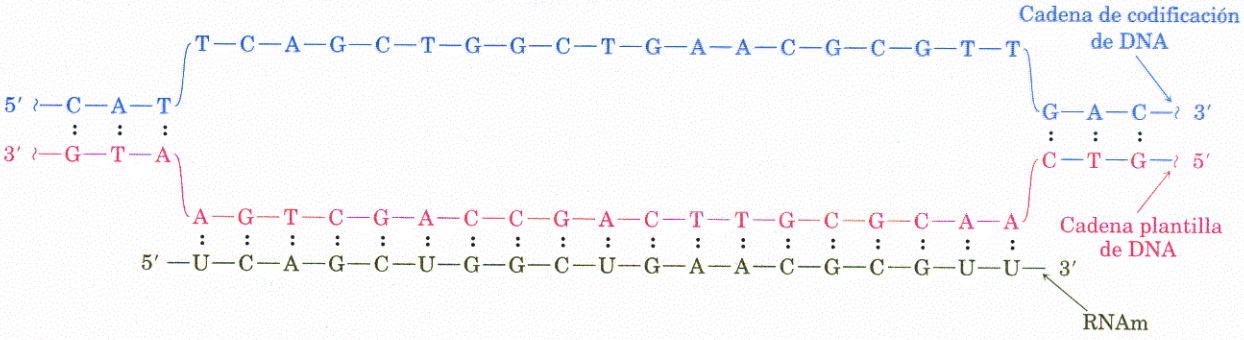
- **RNA mensajero (RNAm)** Lleva los mensajes genéticos del DNA a los ribosomas, que son pequeñas partículas granulosas que se encuentran en el citoplasma de una célula donde se sintetizan las proteínas.
- **RNA ribosómico (RNAr)** Forma un complejo con proteínas proporcionando el aspecto físico de los ribosomas.
- **RNA de transferencia (RNAt)** Transporta los aminoácidos a los ribosomas, donde se reúnen y forman las proteínas.

La conversión de la información en el DNA en proteínas se inicia en el núcleo de las células con la síntesis de RNAm por la transcripción del DNA. Se desenrollan varias vueltas de la doble hélice del DNA, forman una "burbuja" y exponen las bases de las dos cadenas. Los ribonucleótidos se alinean en el orden apropiado mediante enlaces de hidrógeno con sus bases complementarias del DNA, los enlaces se establecen en la dirección 5′ ⟶ 3′ y la creciente molécula de RNA se desprende del DNA (Fig. 28.9).

A diferencia de lo que sucede en la duplicación del DNA, donde se copian ambas cadenas, sólo se transcribe una de ellas en el RNAm. La cadena que contiene el gen se llama **cadena de codificación** o **cadena de sentido** y la cadena transcrita, **cadena plantilla** o **cadena antisentido**. Dado que la cadena plantilla y la cadena de codificación son complementarias, al igual que la cadena

FIGURA 28.9 ▼

Biosíntesis de RNA con un segmento de DNA como plantilla.



plantilla y la molécula de RNA, *la molécula producida de RNA durante la transcripción es una copia de la cadena de codificación*. La única diferencia existente es que la molécula de RNA tiene una U donde la cadena de DNA de codificación posee solamente una T.

La transcripción del DNA por el proceso que acabamos de explicar plantea muchas preguntas: ¿cómo sabe el DNA dónde desenrollarse?, ¿dónde se debe detener un gen en el sitio correcto a lo largo de la cadena y dónde debe iniciar el siguiente? ¿Cómo saben los ribonucleótidos cuál es el sitio correcto a lo largo de la cadena plantilla para iniciar el alineamiento y el lugar adecuado para detenerse? Una cadena de DNA contiene secuencias específicas de bases llamadas *sitios promotores* que están cada 10 pares de bases y 35 pares de base corriente arriba del principio de una región de codificación y de la señal de iniciación de un gen. De modo similar, hay otras secuencias de bases cerca del extremo del gen que señalan una parada.

Otra parte de la figura muestra que los genes no tienen que ser segmentos continuos de la cadena de DNA. Con frecuencia, un gen puede empezar en una pequeña sección del DNA que se llama **exón**, luego es interrumpido por una sección aparentemente sin sentido que se conoce como **intrón** y continúa de nuevo hacia abajo hasta encontrar otro exón. La molécula final de RNAm resulta sólo después de que las secciones sin sentido se cortan y se empalman las piezas restantes. La prueba actual es que 98% del DNA humano está formado por intrones y nada más alrededor de 2% del DNA contiene instrucciones genéticas.

Problema 28.11 Muestre cómo el uracilo puede formar uniones fuertes de hidrógeno con la adenina.

Problema 28.12 ¿Qué secuencia de bases de RNA complementa a la secuencia de base de DNA siguiente?

GATTACCGTA

28.14 RNA y la biosíntesis de proteínas: traducción

La función celular primaria de los RNA es dirigir la biosíntesis de los millares de diversos péptidos y proteínas que requiere un organismo –al menos 100 000 en el ser humano. Al parecer, el RNAm cataliza la mecánica de la biosíntesis proteínica en lugar de enzimas basadas en proteínas y tiene lugar en los ribosomas, pequeñas partículas granulosas que se encuentran en el citoplasma de una célula que consiste en alrededor de 60% de RNA ribosómico y 40% de proteína. En el ribosoma, el RNAm sirve como una plantilla para pasar la información genética transcrita del DNA.

La secuencia específica del ribonucleótido en el RNAm forma un mensaje que determina el orden de unión de los diferentes residuos de aminoácidos. Cada "palabra" o **codón** a lo largo de la cadena de RNAm consiste en una secuencia particular de tres ribonucleótidos para un aminoácido dado. Por ejemplo, la serie U–U–C en el RNAm es un codón que dirige la incorporación del aminoácido fenilalanina dentro de la proteína en crecimiento. De los $4^3 = 64$ tripletes posibles de las cuatro bases en el RNA, 61 codifican aminoácidos específicos y tres lo hacen para la terminación de la cadena. La tabla 28.1 muestra el significado de cada codón.

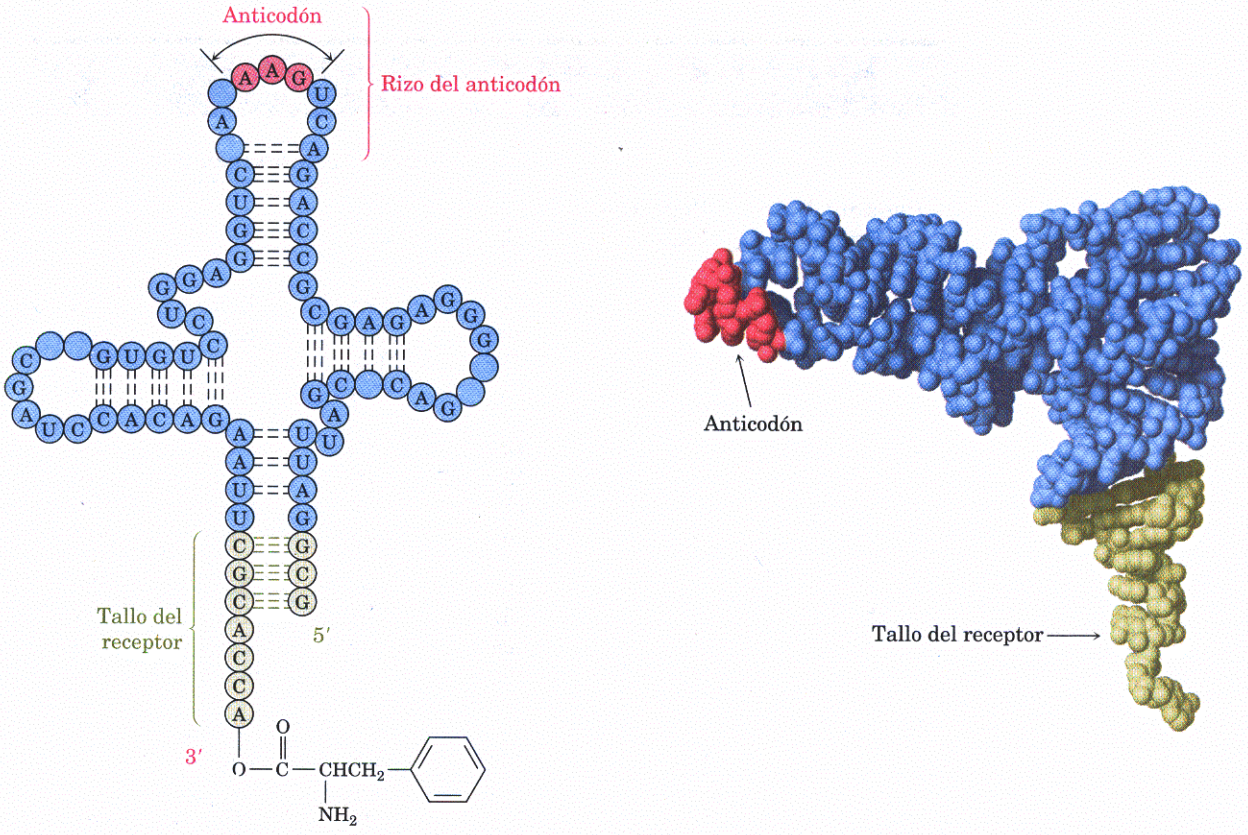
TABLA 28.1 Asignación de codones de los tripletes de base

Primera base (extremo 5′)	Segunda base	Tercera base (extremo 3′) U	C	A	G
U	U	Phe	Phe	Leu	Leu
	C	Ser	Ser	Ser	Ser
	A	Tyr	Tyr	Stop	Stop
	G	Cys	Cys	Stop	Trp
C	U	Leu	Leu	Leu	Leu
	C	Pro	Pro	Pro	Pro
	A	His	His	Gln	Gln
	G	Arg	Arg	Arg	Arg
A	U	Ile	Ile	Ile	Met
	C	Thr	Thr	Thr	Thr
	A	Asn	Asn	Lys	Lys
	G	Ser	Ser	Arg	Arg
G	U	Val	Val	Val	Val
	C	Ala	Ala	Ala	Ala
	A	Asp	Asp	Glu	Glu
	G	Gly	Gly	Gly	Gly

El RNA de transferencia (RNAt) lee el mensaje que lleva el RNAm en un proceso que se llama **traducción**. Existen 61 diferentes RNAt, uno para cada uno de los 61 codones que determinan un aminoácido. Un RNAt típico tiene la forma aproximada de un trébol (Fig. 28.10). Consta de unos 70 a 100 ribonucleótidos y está enlazado a cierto aminoácido por una unión éster a través del hidroxilo 3′ de la ribosa y el extremo 3′ del RNAt. Cada RNAt también contiene a la mitad de su hoja un segmento que recibe el nombre de **anticodón**, una secuencia de tres ribonucleótidos complementaria a la secuencia del codón. Por ejemplo, un RNAt unido a una fenilalanina que tiene la secuencia de bases del anticodón complementario GAA lee la secuencia del codón UUC que existe en el RNAm. Recuerde que las secuencias de los nucleótidos se escriben en la dirección 5′ ⟶ 3′, de modo que la secuencia de un anticodón se debe escribir a la inversa; esto es, el complemento de (5′)-UUC-(3′) es (3′)-AAG-(5′) y se escribe como (5′)-GAA-(3′).

FIGURA 28.10 ▼

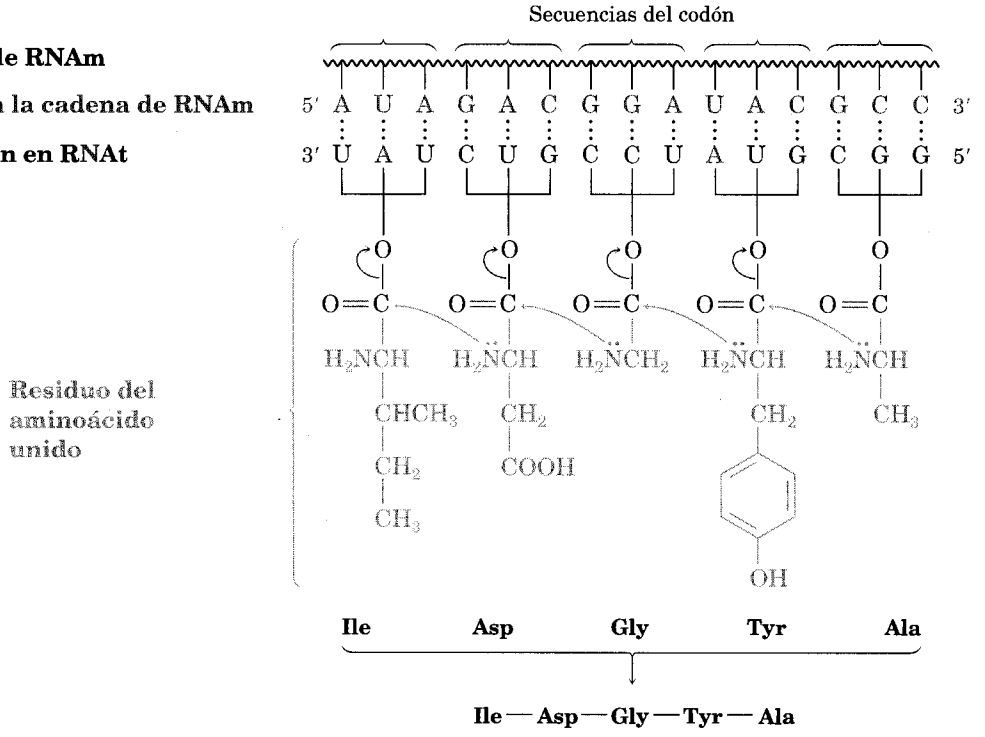
Estructura de una molécula de RNAt. El RNAt es una molécula cuya forma recuerda la de un trébol; contiene un triplete anticodón en una "hoja" y un aminoácido unido por covalencia en su extremo 3′. El ejemplo ilustrado es un RNAt de levadura que codifica para fenilalanina. Los nucleótidos no identificados de manera específica son análogos modificados químicamente de los cuatro nucleótidos comunes.



A medida que se lee cada codón sucesivo en el RNAm , diferentes RNAt traen el aminoácido correcto a la posición para la transferencia al péptido en crecimiento mediada por una enzima. Cuando se completa la síntesis de la proteína apropiada, un codón de "paro" señala el fin y la proteína es liberada del ribosoma. El proceso se esquematiza en la figura 28.11.

FIGURA 28.11 ▼

Esquema de la biosíntesis de proteínas. Los RNAt que contienen secuencias de bases de anticodón complementario leen las secuencias de bases del codón del RNAm. Los RNAm de transferencia ensamblan los aminoácidos apropiados para su incorporación en el péptido en crecimiento.



Problema de práctica 28.1 ¿Qué secuencia de aminoácidos codifica el segmento siguiente de una cadena de codificación de DNA?

CTA-ACT-AGC-GGG-TCG-CCG

Estrategia El RNAm producido durante la traducción es una copia de la cadena de codificación del DNA, con cada T reemplazada con U. Así, el RNAm tiene la secuencia

CUA-ACU-AGC-GGG-UCG-CCG

Cada conjunto de tres bases forma un codón, cuyo significado se puede encontrar en la tabla 29.1.

Solución Leu-Thr-Ser-Gly-Ser-Pro

Problema 28.13 Enumere las secuencias del codón para los aminoácidos siguientes:
(a) Ala (b) Phen (c) Leu (d) Tyr

Problema 28.14 Haga una lista de las secuencias de anticodón en los RNAt que llevan los aminoácidos del problema 28.13.

Problema 28.15 ¿Qué secuencia de aminoácido codifican las secuencias de bases en RNAm que siguen?

CUU-AUG-GCU-UGG-CCC-UAA

Problema 28.16 Cuál es la secuencia de bases en la cadena original de DNA de la cual se hizo la secuencia del RNAm del problema 28.15

28.15 Determinación de la secuencia de bases en el DNA

Walter Gilbert

Walter Gilbert nació en 1932 en Boston, Massachusetts, y recibió su doctorado en la Universidad de Cambridge en 1957. Se integró a la cátedra en la Universidad de Harvard como profesor de física, pero sus intereses en investigación pasaron pronto a la bioquímica. Mientras desempeñaba su trabajo académico en Harvard, fundó Biogen, una de las primeras empresas comerciales en biotecnología. Recibió el Premio Nobel en Química por el desarrollo de su método para investigar la secuencia en los DNA.

> Cuando trabajamos sobre la estructura de las moléculas de DNA, examinamos el nivel fundamental que sostiene todos los procesos en las células vivas. El DNA es el almacén de información que dicta la estructura de todos los productos de los genes y delinea cada parte del organismo. El orden de las bases a lo largo del DNA contiene todo el conjunto de instrucciones que configuran la herencia genética (*Walter Gilbert, Conferencia al recibir el Premio Nobel, 1980*).

Una de las revoluciones científicas más importantes en la historia está en proceso en la biología molecular, ya que los científicos están aprendiendo a manipular y modificar la maquinaria genética de los organismos. Ninguno de los extraordinarios avances de las dos décadas pasadas habrían sido posibles sin el descubrimiento en 1977 de los métodos para averiguar la secuencia de las inmensas cadenas de DNA a fin de conocer los mensajes que contienen.

Se han generalizado dos métodos de investigación de la secuencia de DNA; ambos operan en líneas similares, pero el *método de Maxam-Gilbert* utiliza técnicas químicas, en tanto que el *método didesoxi de Sanger* usa reacciones enzimáticas. Se prefiere el método de Maxam-Gilbert para algunos usos especializados y el de Sanger para la determinación de secuencia en gran escala. Veamos ambos.

Determinación de la secuencia de DNA de Maxam-Gilbert

Este método de Maxam-Gilbert comprende cinco pasos o etapas para determinar la secuencia en los DNA.

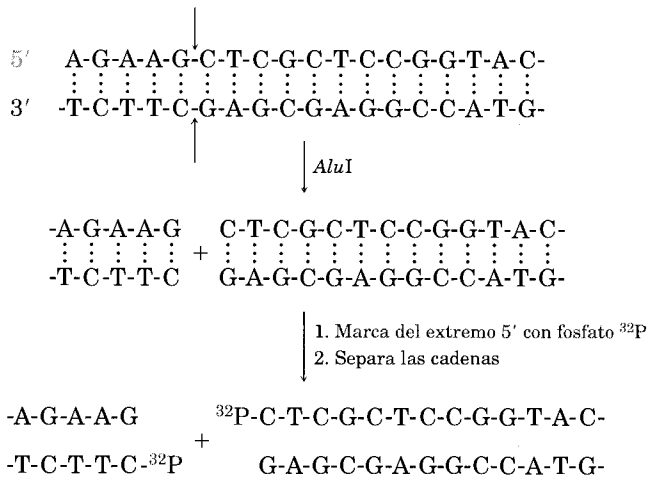
PASO 1 El primer problema en la determinación de la secuencia es romper la enorme cadena de DNA en puntos predecibles a fin de producir pedazos más manejables, tarea que se logra mediante enzimas llamadas **endonucleasas de restricción**. Cada enzima de restricción, de las cuales hay disponibles más de 200, rompe una molécula de DNA en puntos bien definidos de la cadena en los cuales existe una secuencia de bases específica, Por ejemplo, la enzima de restricción *Alu*I rompe entre G y C y la secuencia de cuatro bases AG-CT (Fig. 28.12). Observe que la secuencia es un *palíndromo*, lo que significa que se lee igual de izquier-

da a derecha que de derecha a izquierda; esto es, la *secuencia* (5′)-AG-CT-(3′) es idéntica a su *complemento*, (3′)-TC-GA-(5′). Lo mismo es válido para otras endonucleasas de restricción.

Si la molécula original de DNA se corta con otra enzima de restricción que tenga una especificidad diferente para la ruptura, se producen otros segmentos, cuyas secuencias se traslapan parcialmente con las producidas por la primera enzima. Si se determina la secuencia de todos los segmentos y se identifican las secuencias traslapadas, es posible conocer la secuencia del DNA.

FIGURA 28.12

La ruptura de una molécula de cadena doble de DNA con la enzima de restricción *Alu*I corta en la secuencia AG-CT. Después de la escisión se aíslan los fragmentos y cada uno se marca radiactivamente en su extremo 5′ por la formación catalizada con una enzima de un éster fosfato que contiene ^{32}P. A continuación, se separan las cadenas.



PASO 2 Después de romper el DNA en trozos pequeños, llamados *fragmentos de restricción*, cada trozo es marcado radiactivamente por la incorporación enzimática de un grupo fosfato ^{32}P en el grupo hidroxilo 5′ del nucleótido terminal. Los fragmentos de doble cadena se separan en cadenas sencillas por calentamiento y éstas se aíslan. Imagine, por ejemplo, que ahora tenemos un fragmento de DNA de una cadena con la estructura parcial siguiente:

$$5' \quad {}^{32}P\text{-GATCAGCGAT----} \quad 3'$$

PASO 3 La muestra marcada de DNA se divide en cuatro submuestras que se someten a cuatro conjuntos paralelos de reacciones químicas en condiciones que causen:

(a) Ruptura de la cadena de DNA siguiente a A

(b) Ruptura de la cadena de DNA siguiente a G

(c) Ruptura de la cadena de DNA siguiente a C

(d) Ruptura de la cadena de DNA siguiente a T y C

Se emplean condiciones suaves de reacción de modo que *sólo se efectúen unas pocas de las muchas rupturas posibles*. Literalmente, de una reacción de ruptura

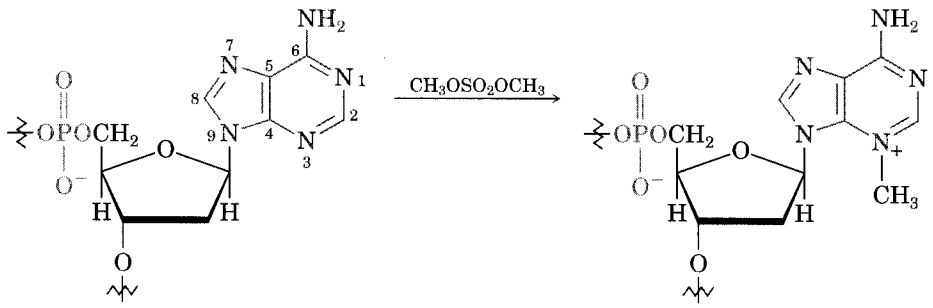
resultan cientos de trozos, pero *sólo los fragmentos que retienen una marca* ^{32}P *tienen importancia para la determinación de la secuencia.* En nuestro ejemplo, se pudieron producir los pedazos que se muestran en la tabla 28.2.

TABLA 28.2 Ruptura de un fragmento de DNA en cuatro condiciones

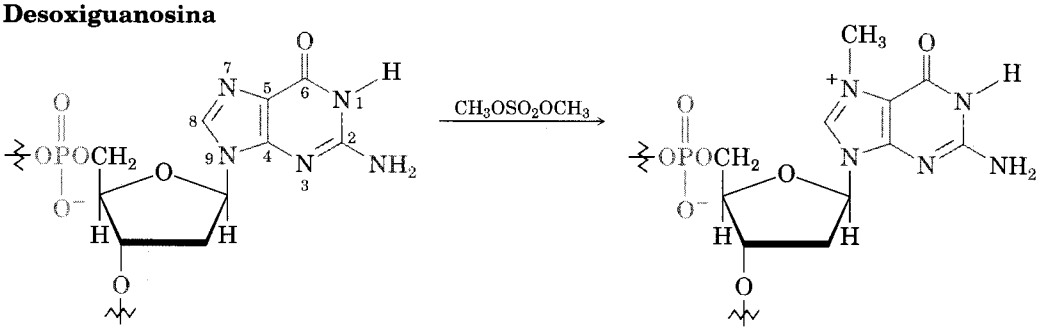
Condiciones de ruptura	Pedazos producidos de DNA marcado
Fragmento de DNA original	^{32}P-G-A-T-C-A-G-C-G-A-T-
Siguiente a A	^{32}P-G ^{32}P-G-A-T-C ^{32}P-G-A-T-C-A-G-C-G + Piezas más grandes
Siguiente a G	^{32}P-G-A-T-C-A ^{32}P-G-A-T-C-A-G-C + Piezas más grandes
Siguiente a C	^{32}P-G-A-T ^{32}P-G-A-T-C-A-G + Piezas más grandes
Siguiente a C + T	^{32}P-G-A ^{32}P-G-A-T ^{32}P-G-A-T-C-A-G ^{32}P-G-A-T-C-A-G-C-G-A + Piezas más grandes

Las rupturas siguientes a A y G se obtienen tratando un fragmento de restricción con sulfato dimetílico $[(CH_3O)_2SO_2]$. La desoxiadenosina (A) se metila en N3 (reacción S_N2), y la desoxiguanosina (G), en N7, pero T y C no son afectadas.

Desoxiadenosina



Desoxiguanosina

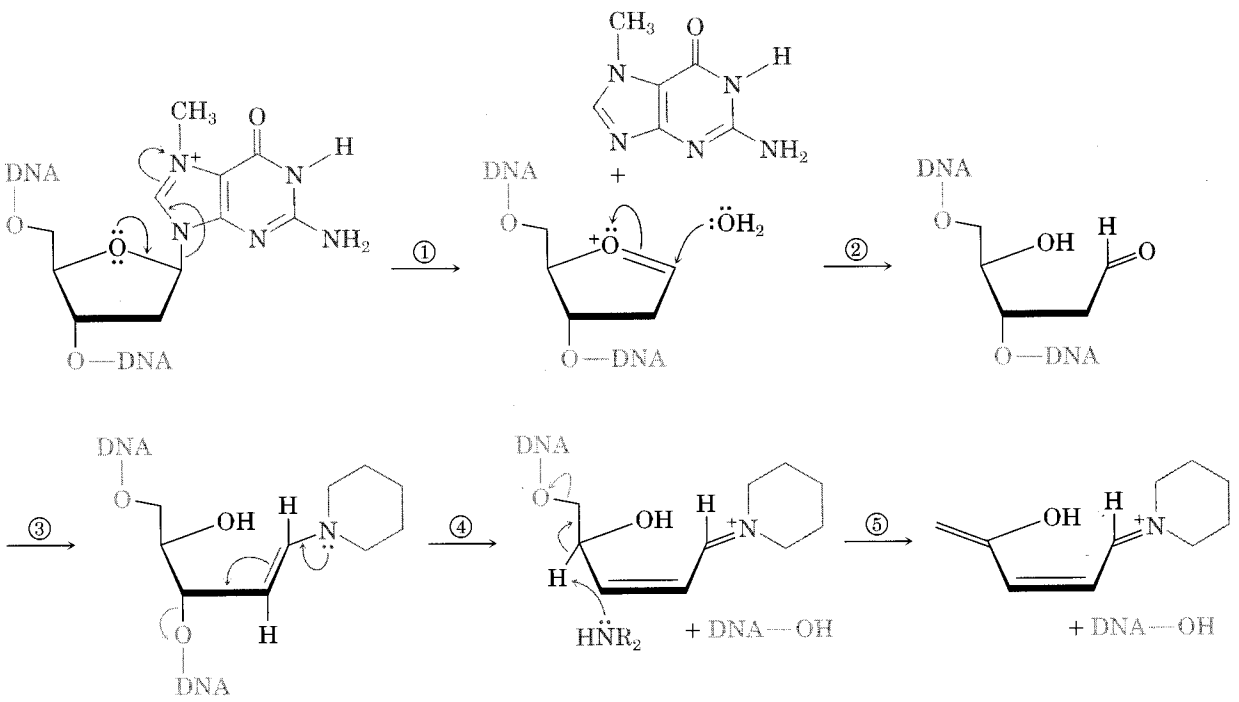


El tratamiento de DNA metilado con una solución acuosa de la amina secundaria piperidina provoca la destrucción de los nucleótidos metilados y abre la cadena de DNA en ambas posiciones 3′ y 5′ siguientes a las bases metiladas. El mecanismo del proceso de ruptura en la desoxiguanosina se ilustra en la figura 28.13.

1. Un par de electrones sin compartir en el átomo de oxígeno del azúcar elimina la base metilada para dar un ion oxonio intermediario.
2. La adición de agua al ion oxonio del azúcar abre el azúcar y produce un aldehído.
3. Se forma una enamina entre la piperidina y el grupo aldehído de la 2-desoxirribosa (Sec. 19.9).
4. El par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno de la enamina rompe la cadena de DNA y la abre expulsando el oxígeno 3′ como grupo saliente.
5. Ocurre una segunda eliminación semejante a E2 del oxígeno 5′, que destruye el azúcar desoxirribosa y da lugar a la ruptura posterior de la cadena de DNA.

FIGURA 28.13 ▼

Mecanismo de ruptura del DNA en la desoxiguanosina (G).



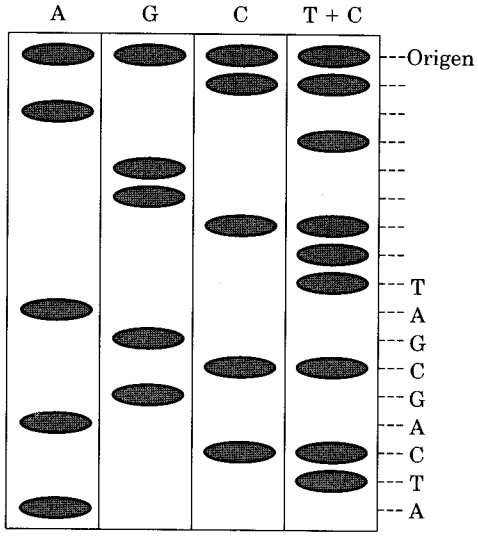
Al trabajar con sumo cuidado, Maxam y Gilbert hallaron las condiciones de reacción que definieron la ruptura en A o G. (Encontraron que G se metila cinco veces más rápido que A, pero la ruptura hidrolítica de A metilada ocurre con más rapidez que la correspondiente ruptura de G metilada si el producto se calienta primero con ácido diluido antes de tratarlo con base.)

El rompimiento de la cadena de DNA siguiente a los pirimidina nucleótidos C y T se obtiene al tratar el DNA con hidrazina, H_2NNH_2, seguido por calentamiento con piperidina acuosa. Aunque no se han encontrado las condiciones selectivas para la ruptura cercana a T, se puede lograr un rompimiento siguiente a C mediante la reacción con hidrazina en solución 5 M de NaCl.

PASO 4 Cada una de las mezclas de productos de las cuatro reacciones de ruptura se separa por electroforesis (Sec. 26.2). Cuando una mezcla de los productos de ruptura de DNA se coloca en el extremo de una tira de gel de poliacrilamida amortiguado y se aplica un voltaje, los pedazos con carga eléctrica se mueven a lo largo del gel. Cada pedazo se desplaza a una velocidad que depende del número de grupos fosfato con carga negativa y los pedazos más grandes lo hacen más despacio. La técnica es tan sensible que se han podido separar hasta 600 pedazos de DNA que sólo difieren de tamaño en un nucleótido.

Una vez separados, se detectan las localizaciones de los productos de ruptura de DNA exponiendo el gel a una placa fotográfica, proceso que se conoce como **autorradiografía**. Cada extremo radiactivo de un pedazo, que contiene el marcador ^{32}P, aparece como una banda oscura en la placa fotográfica, pero los pedazos no radiactivos de porción media de la cadena no se ven. En nuestro ejemplo hipotético se obtuvo el patrón de electroforesis de un gel mostrado en la figura 28.14.

FIGURA 28.14



Representación de un patrón de electroforesis de un gel. Los productos de los cuatro experimentos de ruptura se colocan en la parte superior del gel y se aplica un voltaje entre la sección superior y el fondo. Los productos más pequeños migran a lo largo del gel a una velocidad mayor y por eso aparecen en la parte inferior. La secuencia de DNA se puede leer por las posiciones de las manchas radiactivas.

PASO 5 La secuencia del DNA se lee directamente del gel. La banda que aparece más alejada del origen es el mononucleótido terminal 5′ (el pedazo más pequeño) y no se puede identificar. Debido a que el mononucleótido terminal aparece en la columna A, *se debió producir por ruptura siguiente a A*. Así, el *segundo* nucleótido en la secuencia es una A.

La segunda banda más alejada del origen es un dinucleótido que sólo aparece en la columna T + C. Se produce por ruptura siguiente al tercer nucleótido, el cual debe ser por consiguiente una T o una C. Pero debido a que este pedazo no aparece en la columna C, el tercer nucleótido tiene que ser una T y no una C. La tercera banda más alejada aparece en ambas columnas T + C, lo que significa que el cuarto nucleótido es una C. Al continuar de esta forma, se puede leer toda la secuencia del gel con sólo observar en qué columnas aparecen sucesivamente los pedazos marcados más grandes del polinucleótido. Una vez que se ha leído, se puede comprobar toda la secuencia determinando la secuencia de la cadena complementaria.

Problema 28.17 Muestre los productos marcados de ruptura que espera obtener del siguiente segmento de DNA que fue sometido a cada una de las cuatro reacciones de ruptura:

^{32}P-AACATGGCGTTATGACGA

Problema 28.18 Esquematice el patrón de electroforesis del gel que espera obtener si determinara la secuencia del segmento de DNA del problema 28.17.

Problema 28.19 Termine de asignar la secuencia del patrón de electroforesis del gel ilustrado en la figura 28.14.

Determinación de Sanger de la secuencia de los didesoxi DNA

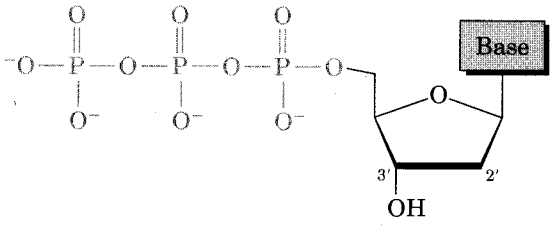
Frederick Sanger

Frederick Sanger nació en 1918 en Gloucestershire, Inglaterra, y se doctoró en la Universidad de Cambridge en 1943. Recibió el Premio Nobel de Química en 1958 por su determinación de la estructura de la insulina. En 1980 se convirtió en la cuarta persona en recibir un segundo Premio Nobel. Este segundo premio le fue concedido por su desarrollo de un método para determinar la secuencia de los nucleótidos en el DNA.

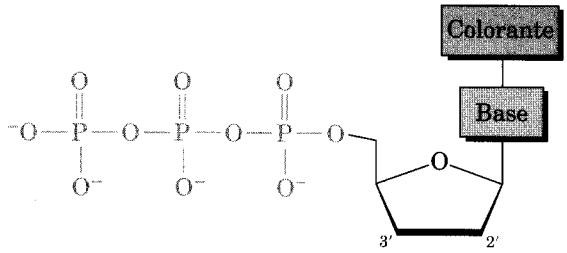
Ahora, todas las determinaciones a gran escala de la secuencia de DNA se hacen con el **método didesoxi de Sanger**, el cual tiene algunas variantes. Una de especial importancia y que se usa en los instrumentos comerciales de determinación de secuencia, comienza con una mezcla de:

- El fragmento de restricción cuya secuencia se va a determinar.
- Un trozo pequeño de DNA llamado *cebo*, cuya secuencia es complementaria a la del extremo 3′ del fragmento de restricción.
- Los cuatro 2′-desoxirribonucleósido trifosfatos (dNTP)
- Cantidades muy pequeñas de los cuatro 2,3′-didesoxirribonucleósido trifosfatos (ddNTP), cada uno de los cuales se ha marcado con un colorante fluorescente de un color diferente. (Un 2′3′-*didesoxi*rribonucleósido trifosfato carece de ambos grupos 2′ y 3′ –OH en la ribosa.)

Se añade la enzima DNA polimerasa a esta mezcla y a partir del extremo del cebo empieza a crecer una cadena de DNA complementaria al fragmento de restricción. La mayor parte del tiempo, sólo se incorporan desoxirribonucleótidos



Un 2′-desoxirribonucleósido trifosfato (dNTP)



Un 2′,3′-didesoxirribonucleósido trifosfato (ddNTP)

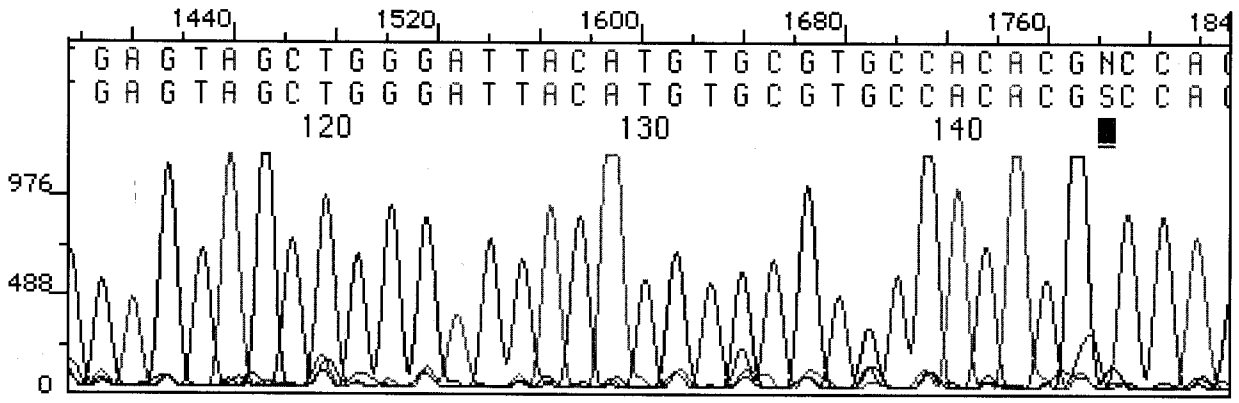
normales a la cadena en crecimiento, pero con frecuencia se incorpora un *dide*soxirribonucleótido. Cuando esto sucede, se detiene la síntesis de DNA porque el extremo de la cadena ya no tiene un grupo hidroxi en 3′ para seguir añadiendo nucleótidos.

Cuando la reacción es completa, el producto consiste en una mezcla de fragmentos de DNA de todas las longitudes posibles, cada uno terminado en uno de los cuatro didesoxirribonucleótidos marcados con un colorante. Después de la separación por electroforesis, se puede conocer la identidad del didesoxirribonucleótido terminal en cada pedazo —y en esta forma la secuencia del fragmento de restricción— con sólo observar el color con el cual fluoresce. En la figura 28.15 se muestra un resultado típico.

Este método didesoxi automatizado es tan eficiente que se pueden determinar rápidamente secuencias hasta de más de 1000 nucleótidos de longitud con una exactitud de 98%. Se ha definido toda la secuencia del genoma del gusano nemátodo *Caenorhabditis elegans* que contiene 19 000 genes y 97 millones de pares de bases, y se han hecho progresos posteriores para encontrar la secuencia del genoma humano —que tiene unos 140 000 genes y 3 mil millones de pares de bases—. Se ha programado terminar el trabajo a más tardar para el 2003.

FIGURA 28.15 ▼

La secuencia de un fragmento de restricción determinada por el método didesoxi de Sanger se puede leer con sólo notar los colores del colorante fijado a cada uno de los varios dinucleótidos terminales. (Cortesía de PE Biosystems.)

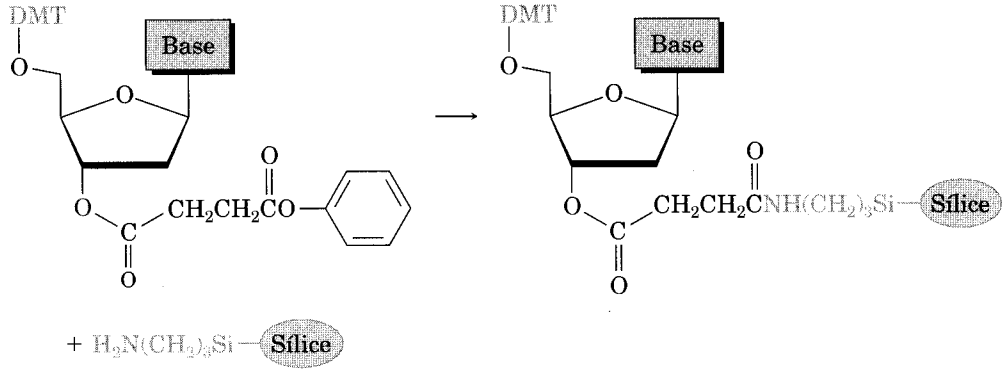


28.16 Síntesis de DNA

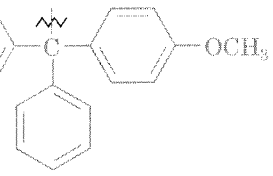
La reciente revolución en biología molecular ha traído consigo un incremento de la demanda de la síntesis química eficiente de segmentos cortos de DNA, llamados *oligonucleótidos*. Los problemas de la síntesis de DNA son similares a los de la síntesis de proteínas (Sec. 26.10), pero son mucho más difíciles por la complejidad de los monómeros nucleótidos. Cada nucleótido tiene múltiples sitios reactivos que se deben proteger de manera selectiva y desproteger en el momento apropiado y el acoplamiento de los cuatro nucleótidos tiene que llevarse a cabo en la secuencia apropiada. Sin embargo, ahora se dispone de sintetizadores automatizados de DNA que permiten la síntesis confiable de segmentos de DNA hasta de 200 nucleótidos de longitud.

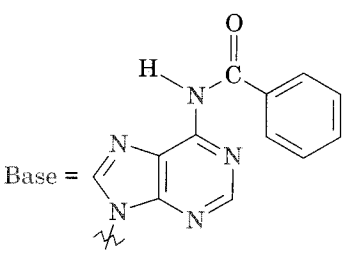
Los sintetizadores de DNA operan bajo un principio similar al del sintetizador de péptidos en fase sólida de Merrifield (Sec. 26.11). En realidad, un nucleótido protegido se une mediante enlace covalente con un soporte sólido y añade a la cadena sólo un nucleótido a la vez utilizando un reactivo de acoplamiento. Después de que se ha sumado el nucleótido final, se elimina el grupo protector y el DNA sintético se separa del soporte sólido. Se necesitan cinco etapas o pasos.

PASO 1 El primer paso en la síntesis de DNA comprende la fijación de un desoxinucleósido protegido a un soporte de sílice (SiO_2) por en enlace éster en el gro –OH 3′ del desoxinucleósido. Ambos grupos —el –OH en 5′del azúcar y el $-NH_2$ libre en las bases heterocíclicas— se deben proteger. Las bases adenina y citosina se protegen con grupos benzoílo; la guanina, con un grupo isobutirilo, y la timina no requiere protección. El –OH en 5′ de la desoxirribosa se protege igual que su éter *p*-dimetoxitritilo (DMT).

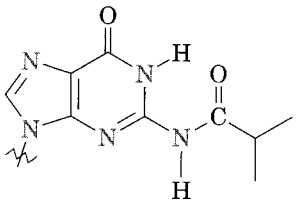


donde DMT = CH_3O– –OCH_3

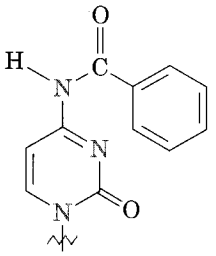




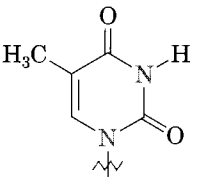
N-Adenina protegida



N-Guanina protegida

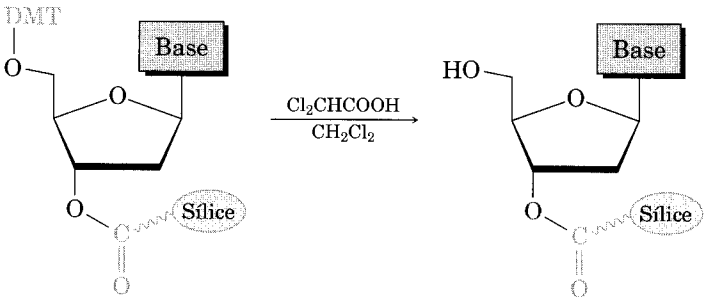


N-Citosina protegida

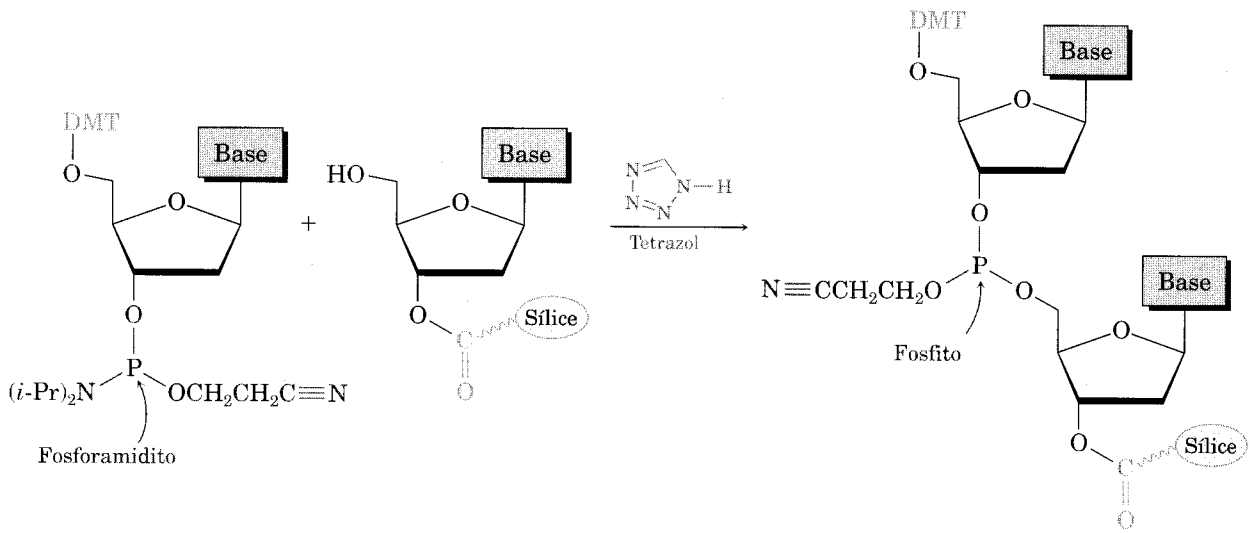


Timina

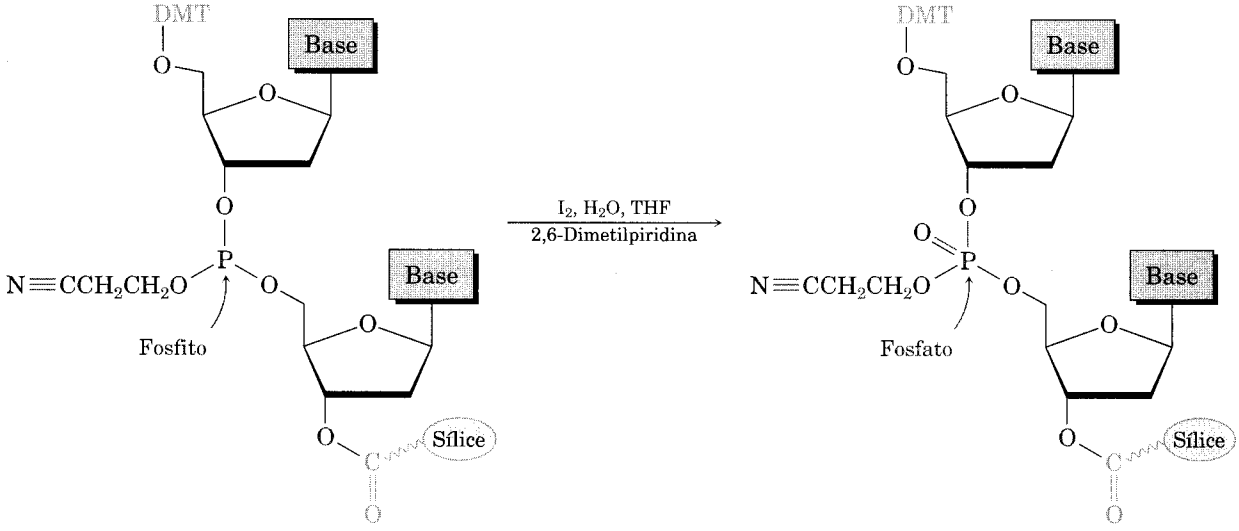
PASO 2 Comprende la eliminación del grupo DMT protector por medio de tratamiento con ácido dicloroacético en CH_2Cl_2. La reacción se efectúa por un mecanismo S_N1 y es rápida gracias a la estabilidad del catión terciario dimetoxitritil bencílico.



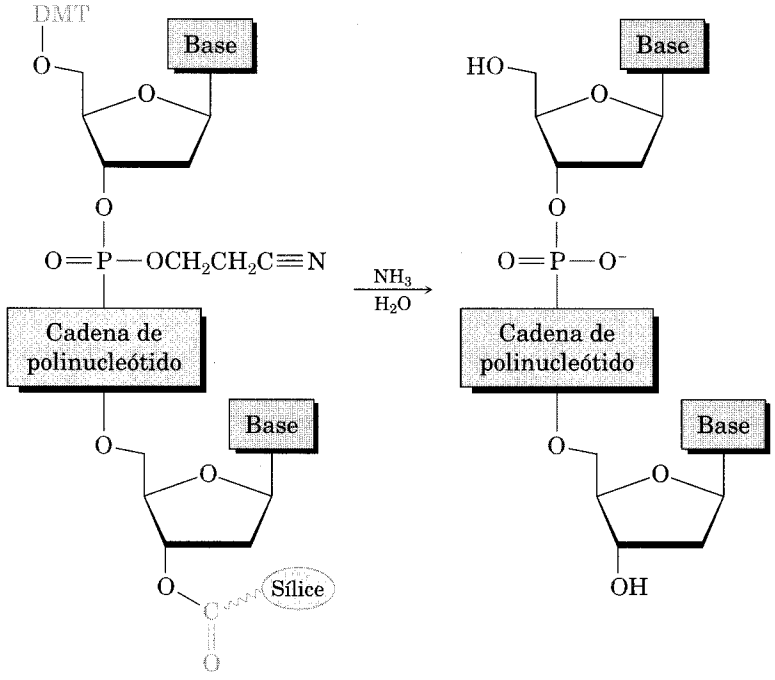
PASO 3 Abarca el acoplamiento del desoxinucleósido unido al polímero con un desoxinucleósido protegido que contiene un grupo *fosforamidito* en su posición 3′. [Un fosforamidito tiene la estructura $R_2NP(OR)_2$.] La reacción de acoplamiento se efectúa en el disolvente aprótico polar acetonitrilo, requiere catálisis por la amina heterocíclica tetrazol y da como producto un *fosfito*, $P(OR)_3$. Note que uno de los átomos de oxígeno del fósforo está protegido por un grupo β-cianoetilo, $-OCH_2CH_2C{\equiv}N$. La etapa de acoplamiento tiene lugar con un rendimiento superior a 99 por ciento.



PASO 4 Una vez realizado el acoplamiento, el producto fosfito se oxida en fosfato si se trata con yodo. La reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano acuoso en presencia de 2,6-dimetilpiridina. El ciclo (1) desprotección, (2) acoplamiento y (3) oxidación se repite hasta que se construye una cadena de oligonucleótido de la secuencia deseada.



PASO 5 La etapa final es la supresión de los grupos protectores y la ruptura del enlace éster que mantiene el DNA unido al sílice. Todas estas reacciones se presentan al mismo tiempo cuando se trata con NH_3 acuoso. Luego, la purificación por electroforesis produce el DNA sintético.



Problema 28.20 Los éteres p-dimetoxitritílicos (DMT) se rompen con facilidad mediante un tratamiento suave con ácido. Muestre el mecanismo detallado de la reacción de ruptura.

Problema 28.21 Proponga un mecanismo para explicar la ruptura del grupo protector β-cianoetilo de los grupos fosfato cuando se trata con amoniaco acuoso. (El acrilonitrilo, $H_2C{=}CHCN$, es un subproducto.) ¿Qué clase de reacción se efectúa?

28.17 Reacción en cadena de la polimerasa

Kary Banks Mullis

Kary Banks Mullis nació en 1944 en la zona rural de Lenoir, Carolina del Norte, hizo su pregrado en el Tecnológico de Georgia y recibió su doctorado en la Universidad de California, Berkeley, en 1973. De 1979 a 1986 trabajó en Cetus Corp., donde realizó su trabajo sobre el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa. Desde 1988 ha trabajado en forma independiente como consultor y escritor. Recibió el Premio Nobel de Química en 1993.

Kary Mullis inventó la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR,** por sus siglas en inglés) en 1986. Acerca de dicha invención se dice que es a los genes lo que fue la invención de Gutenberg a la palabra escrita. Así, como la imprenta produce múltiples copias de un libro, la PCR genera múltiples copias de una secuencia dada de DNA. A partir de menos de 1 *picogramo* de DNA con una longitud de cadena de 10 000 nucleótidos (1pg = 10^{-12}g; unas 10 0000 moléculas), la PCR hace posible obtener varios microgramos (1 μg = 10^{-6}g; alrededor de 10^{11} moléculas) en unas pocas horas.

La clave para la reacción en cadena de la polimerasa es DNA polimerasa *Taq*, una enzima termoestable aislada de la bacteria termófila *Thermus aquaticus* que se encuentra en un manantial caliente en el Parque Nacional de Yellowstone. La polimerasa *Taq* es capaz de tomar una sola cadena de DNA que tiene un primer segmento corto de la cadena complementaria en un extremo y terminar de construirla. El proceso general supone tres etapas, esquematizadas en la figura 28.16. (En fechas más recientes, se cuenta con enzimas DNA polimerasas termoestables mejoradas, incluyendo polimerasa Vent y polimerasa *Pfu*, ambas aisladas de bacterias que se desarrollan cerca de los respiraderos geotérmicos en el fondo del océano. El grado de error de ambas enzimas es sustancialmente menor que el de *Taq*.)

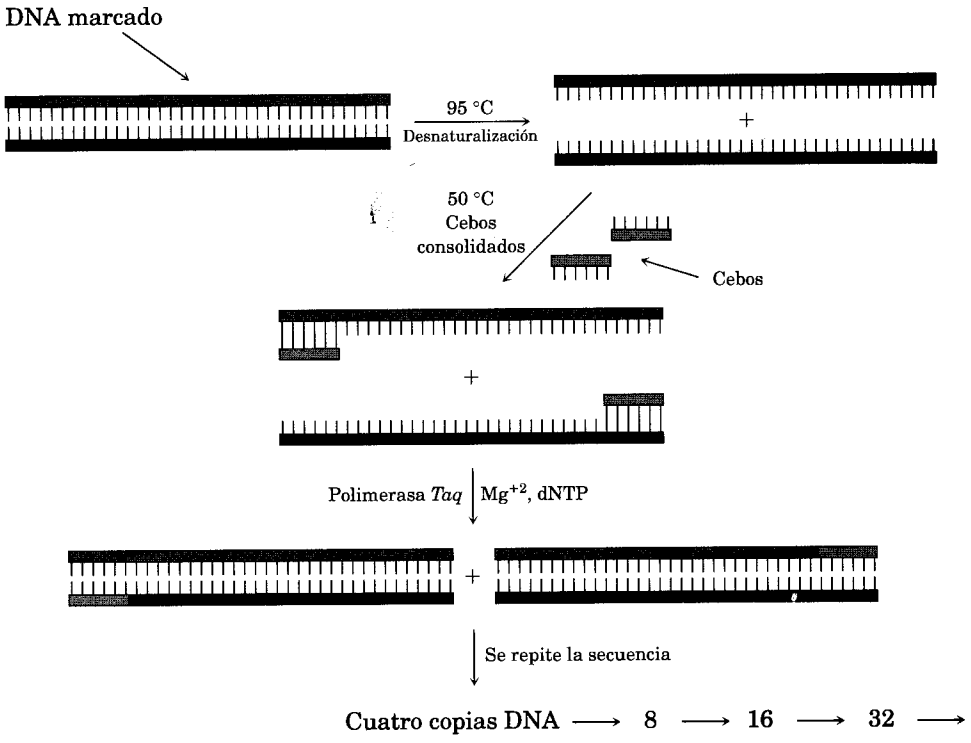
PASO 1 El DNA de doble cadena que será amplificado se calienta primero a 95 °C en presencia de la polimerasa *Taq,* ion Mg^{+2}, los cuatro monómeros de desoxinucleótido trifosfato (dNTP) y un gran exceso de dos cebos oligonucleótidos cortos de unas 20 bases cada uno. Cada cebo es complementario de la secuencia en el extremo de uno de los segmentos de DNA objeto de la amplificación. A una temperatura de 95 °C, el DNA de doble cadena se desnaturaliza de manera espontánea y se rompe en dos cadenas simples.

PASO 2 Se disminuye la temperatura entre 37 °C y 50 °C, para permitir que los cebos, debido a sus concentraciones relativamente elevadas, consoliden sus enlaces de hidrógeno con su secuencia complementaria en el extremo de cada cadena marcada.

PASO 3 Se eleva la temperatura a 72 °C y la polimerasa *Taq* cataliza la suma de más nucleótidos a las dos primeras cadenas cebadas de DNA. Cuando se finaliza la duplicación de cada cadena, existen *dos* copias del DNA original. Al repetir el ciclo de síntesis-desnaturalización-consolidación una segunda vez, se producen cuatro copias de DNA, una tercera repetición produce ocho copias y así sucesivamente, en una serie exponencial.

La PCR se ha automatizado y se pueden efectuar 30 o más ciclos en una hora; el resultado es un factor de amplificación teórico de 2^{30} ($\sim 10^9$). Sin embargo, en la práctica la eficiencia de cada ciclo es menor a 100% y en una amplificación experimental para 30 ciclos se logra alrededor de 10^6-10^8.

FIGURA 28.15



Reacción en cadena de la polimerasa. El DNA de doble cadena se calienta a 95 °C en presencia de dos secuencias de oligonucleótidos como cebo, cada una de ellas complementa el extremo de una de las cadenas. Después de que el DNA se desnaturaliza, se baja la temperatura y las primeras secuencias se consolidan en los extremos de las cadenas. Al elevar la temperatura en presencia de polimerasa Taq, Mg^{+2}, y una mezcla de cuatro desoxinucleótido trifosfatos (dNTP), se efectúa la duplicación y el producto son dos copias de DNA. Cada repetición posterior de la secuencia duplica de nuevo el número de copias.

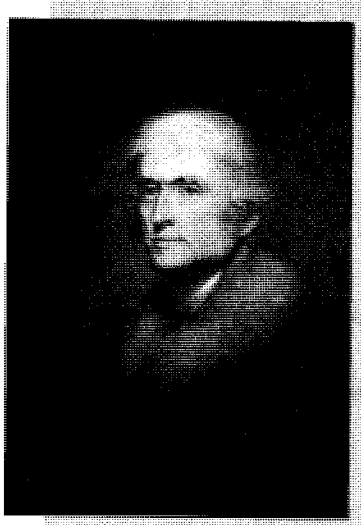
QUÍMICA EN ACCIÓN

Huellas digitales del DNA

La técnica de identificación de las huellas digitales del DNA surge del descubrimiento en 1984 de que los genes humanos contienen secuencias cortas, repetidas de DNA no codificador, llamadas sitios de *repetición en tándem corto* (STR, por sus siglas en inglés). Los sitios STR son un tanto diferentes para cada individuo (excepto los gemelos). La determinación de la secuencia de estos sitios permite obtener un patrón único para cada persona.

Los laboratorios forenses en Estados Unidos están de acuerdo en que 13 sitios centrales STR son los más exactos para la identificación de un individuo.

(continúa) ▶



Con base en estos 13 sitios, se ha establecido un Sistema de Índice Combinado de DNA (CODIS, por sus siglas en inglés) que ha servido como un registro de delincuentes convictos. Cuando se obtiene una muestra de DNA de la escena de un crimen –de sangre, cabello, piel o semen, por ejemplo– la muestra se somete a la ruptura con endonucleasas de restricción para cortar fragmentos que contengan los sitios STR; los fragmentos se amplifican utilizando la reacción en cadena de la polimerasa y se determinan las secuencias de los fragmentos. Si coinciden el perfil de secuencias de un individuo conocido y el perfil del DNA obtenido en la escena de un crimen, la probabilidad es aproximadamente de 82 mil millones a 1 de que el DNA sea del mismo individuo. En casos de paternidad, donde el DNA del padre y de la progenie tienen relación pero no son idénticos, la identidad del progenitor se puede establecer con una probabilidad de 100,000 a 1.

Los historiadores se han preguntado durante muchos años si Thomas Jefferson engendró un hijo con Sally Hemmings. Las pruebas obtenidas de las huellas digitales del DNA sugieren que lo hizo.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

ácido desoxirribonucleico (DNA), 1160
ácido ribonucleico (RNA), 1160
adenina, 1161
anticodón, 1172
autorradiografía, 1178
cadena antisentido, 1169
cadena codificadora, 1169
cadena de sentido, 1169
cadena plantilla, 1169
carbociclo, 1150
citosina, 1161
codón, 1171
duplicación semiconservadora, 1167
duplicación, 1167
endonucleasa de restricción, 1174
exón, 1170
extremo 3', 1163

Un **heterociclo** es un compuesto con un anillo que tiene más de una clase de átomos. El nitrógeno, el oxígeno y el azufre suelen hallarse con el carbono en anillos heterocíclicos. Las aminas, los éteres y los sulfuros heterocíclicos saturados tienen la misma química que sus análogos de cadena abierta, pero los heterociclos insaturados —como pirrol, furano y tiofeno— son aromáticos. Los tres son sumamente estables y presentan sustitución aromática en sus reacciones con electrófilos.

La piridina es el anillo heterocíclico de seis miembros que contiene nitrógeno, análogo al benceno. El anillo de piridina es pobre en electrones y apenas experimenta reacciones de sustitución aromática electrofílica. Sin embargo, las sustituciones aromáticas nucleofílicas de las 2 o 4—halopiridinas se efectúan con facilidad.

Los ácidos nucleicos **DNA (ácidos desoxirribonucleicos)** y **RNA (ácidos ribonucleicos)** son polímeros biológicos que actúan como acarreadores químicos de la información genética de un organismo. La hidrólisis catalizada por enzimas de los ácidos nucleicos produce **nucleótidos**, las unidades monoméricas de las que están formados los RNA y DNA. Cada nucleótido consiste en una base de **purina** o de **pirimidina** enlazada al C1′ de un azúcar aldopentosa (ribosa en RNA y 2′desoxirribosa en DNA), con el azúcar enlazado mediante uniones fosfato entre el fosfato de un nucleótido y el hidroxilo 3′ del azúcar de otro nucleótido.

Las moléculas de DNA constan de dos cadenas de polinucleótidos enlazadas por medio de uniones de hidrógeno entre las bases heterocíclicas de las diferentes cadenas y enrolladas en una **hélice doble**. La **adenina** y la **timina** forman enlaces de hidrógeno una con la otra como lo hacen la **citosina** y la **guanina**. Las dos cadenas de DNA no son idénticas, se complementan.

Se realizan tres procesos para descifrar la información genética del DNA:

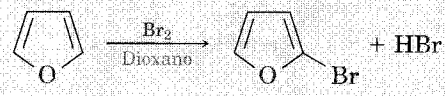
extremo 5', 1163
guanina, 1161
hélice doble, 1164
heterociclo de anillo fusionado, 1158
heterociclo, 1150
horquilla de duplicación, 1169
intrón, 1170
método de Maxam-Gilbert, 1174
método didesoxi de Sanger, 1179
nucleósido, 1160
nucleótido, 1160
pirimidina, 1160
purina, 1160
reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 1184
RNA de transcripción (RNAt), 1169
RNA mensajero (RNAm), 1169
RNA ribosómico (RNAr), 1169
tiamina, 1161
traducción, 1172
transcripción, 1169
uracilo, 1161

- **Duplicación del DNA** Es el proceso por el cual se hacen copias idénticas y se conserva la información genética. Esto ocurre cuando la doble hélice de DNA se desenrolla, los desoxirribonucleótidos se alinean en orden y se producen dos nuevas moléculas de DNA.
- **Transcripción** Es el proceso por el que se produce RNA a fin de llevar la información genética del núcleo a los ribosomas. Esto sucede cuando se desenrolla un segmento corto de la doble hélice de DNA y los ribonucleótidos complementarios se alinean y producen **RNA mensajero (RNAm)**
- **Traducción** Es el proceso por el cual el RNAm dirige la síntesis de la proteína. Cada RNAm se divide en codones, tripletes de ribonucleótido reconocidos por pequeñas moléculas de aminoácidos portadoras de **RNA de transferencia (RNAt)** que liberan los aminoácidos apropiados necesarios para la síntesis de proteínas.

En el laboratorio se pueden sintetizar pequeños fragmentos de DNA y se dispone de instrumentos comerciales para automatizar el trabajo. La determinación de la secuencia se efectúa mediante el **método de Maxam-Gilbert** —que utiliza técnicas químicas— o por el **método didesoxi de Sanger,** donde se usan técnicas enzimáticas. Es posible amplificar cantidades pequeñas de DNA mediante factores de 10^6 utilizando la reacción en **cadena de la polimerasa (PCR)**.

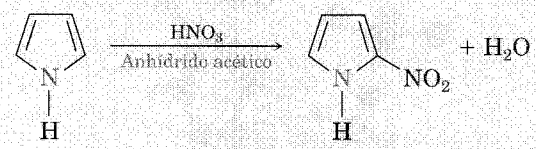
Resumen de reacciones

1. Sustitución aromática electrofílica (Sec. 28.3)
   (a) Bromación



Furano

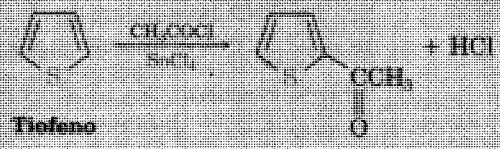
(b) Nitración



Pirrol

(continúa) ▶

(c) Acilación de Friedel-Crafts



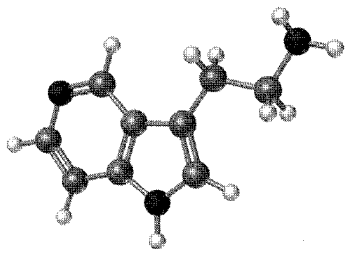
2. Sustitución aromática nucleofílica de las halopiridinas (Sec. 28.6)



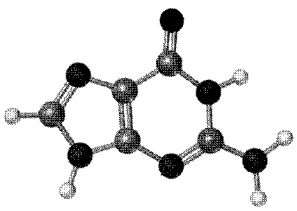
Visualización de la química

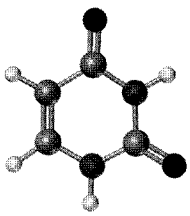
(*Los problemas 28.1 al 28.21 están incluidos en el desarrollo del capítulo.*)

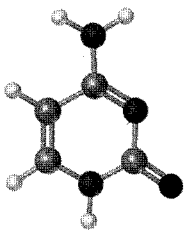
28.22 La molécula siguiente tiene tres átomos de nitrógeno. Enumérelos en orden de basicidad creciente y explique su jerarquización.



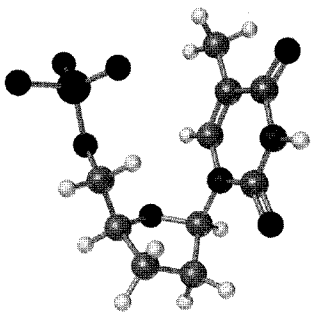
28.23 Identifique las bases siguientes y diga cuáles se encuentran en el DNA, RNA o ambos:

(a) 

(b) 

(c) 

28.24 Identifique el nucleótido siguiente y diga cómo se utiliza.



Problemas adicionales

28.25 Aunque el pirrol es una base mucho más débil que la mayor parte de las aminas, es un ácido más fuerte ($pK_a \approx 15$ para el pirrol y 35 para la dietilamina). La base cede con facilidad el protón N-H, con lo que se forma el anión pirrol, $C_4H_4N^-$. Explique el motivo.

28.26 El oxazol es un heterociclo aromático de cinco miembros. Dibuje un cuadro de orbitales del oxazol, mostrando todos los orbitales *p* y todos los orbitales con pares de electrones sin compartir . ¿Esperaría que el oxazol fuera más básico o menos básico que el pirrol? Explique su respuesta.



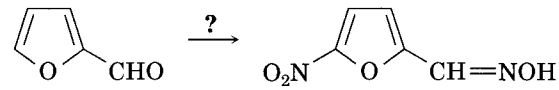
Oxazol

28.27 Escriba los productos de la reacción del furano con cada uno de los reactivos siguientes:
(a) Br_2, dioxano, 0 °C (b) HNO_3, anhídrido acético (c) CH_3COCl, $SnCl_4$
(d) H_2/Pd (e) SO_3, piridina

28.28 El pirrol tiene un momento dipolar μ = 1.8 D, con un átomo de *nitrógeno* en el extremo positivo del dipolo. Explique el motivo.

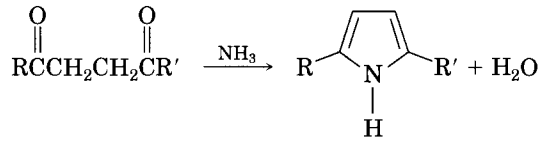
28.29 Si se calienta la 3-bromopiridina con $NaNH_2$, se obtiene una mezcla de 3- y 4-aminopiridina. Explique el motivo.

28.30 La nitrofuroxima es un agente farmacéutico que se usa en el tratamiento de infecciones en vías urinarias. Proponga una síntesis de nitrofuroxima a partir del furfural.

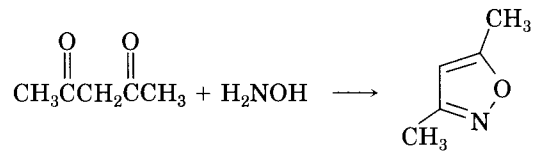


Furfural **Nitrofuroxima**

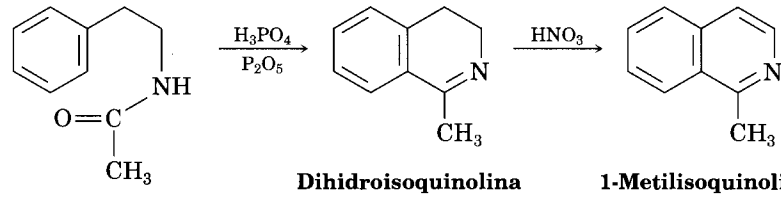
28.31 Los pirroles sustituidos se preparan con frecuencia tratando una 1,4-dicetona con amoniaco. Sugiera un mecanismo.



28.32 El 3,5-dimetilisoxazol se prepara haciendo reaccionar 2,4-pentanodiona con hidroxilamina. Proponga un mecanismo.

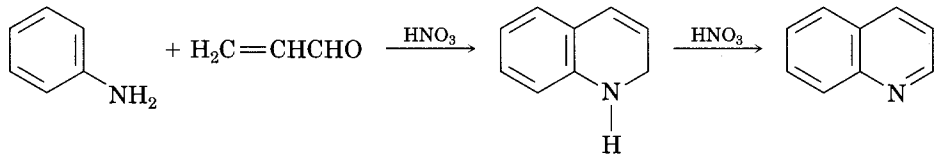


28.33 Con frecuencia las isoquinolinas se sintetizan por medio de la *ciclación de Bischler-Napieralski* de una *N*-acil-2-feniletil amina con un ácido fuerte y P_2O_5, seguida por la oxidación de la dihidroisoquinolina que se forma al inicio. Sugiera un mecanismo de ciclación.



Dihidroisoquinolina **1-Metilisoquinolina**

28.34 A menudo las quinolinas se preparan a través de la *síntesis de Skraup*, en la cual una anilina reacciona con un aldehído α,β-insaturado y se oxida la dihidroquinolina obtenida. Sugiera un mecanismo.



1,2-Dihidroquinolina **Quinolina**

28.35 Ambas insulinas, la humana y la de caballo, tienen dos cadenas polipeptídicas, con una cadena que contiene 21 aminoácidos y la otra con 30 aminoácidos. ¿Cuántas bases nitrogenadas existen en el DNA que codifica para cada cadena?

28.36 Las insulinas humana y equina (problema 28.35) difieren en su estructura primaria en dos lugares. En la posición 9 en una cadena, la insulina humana tiene Ser, y la insulina equina, Gly; en la posición 30 en la otra cadena, la insulina humana tiene Thr, y la caballar, Ala. ¿Cómo deben diferir los DNA para las dos insulinas?

28.37 El DNA del erizo marino contiene alrededor de 32% A. ¿Qué porcentaje de las otras tres bases espera que haya en el DNA del erizo de mar? Explique su respuesta.

28.38 El codón UAA detiene la síntesis de proteínas, ¿Por qué la secuencia UAA en el siguiente segmento de RNAm no causa problemas?

-GCA-UUC-GAG-GUA-ACG-CCC-

28.39 ¿Cuál de estas secuencias de bases reconocería una endonucleasa de restricción? Explique su respuesta.
(a) GAATTC (b) GATTACA (c) CTCGAG

28.40 ¿Para qué aminoácidos codifican estos tripletes de ribonucleótidos?
(a) AAU (b) GAG (c) UCC (d) CAU

28.41 ¿De qué secuencias de DNA se transcribieron los codones de RNAm del problema 28.40?

28.42 ¿Qué secuencias anticodón de RNAt codifican los codones del problema 28.40?

28.43 Dibuje toda la estructura del ribonucleótido del codón UAC. ¿Para qué aminoácido codifica esta secuencia?

28.44 Trace la estructura completa de la secuencia del desoxirribonucleótido del cual se transcribió el codón de RNAm del problema 28.43.

28.45 Dé una secuencia de RNAm que codifique la síntesis de la metencefalina:

Tyr-Gly-Gly-Phen-Met

28.46 Dé una secuencia del RNAm que codifique la síntesis de la angiotensina II:

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

28.47 ¿Qué secuencia de aminoácidos codifica la siguiente cadena codificadora de DNA?

CTT-CGA-CCA-GAC-AGC-TTT

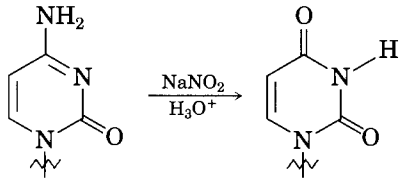
28.48 ¿Qué secuencia de aminoácidos codifica la siguiente secuencia de bases del RNAm?

CUA-GAC-CGU-UCC-AAG-UGA

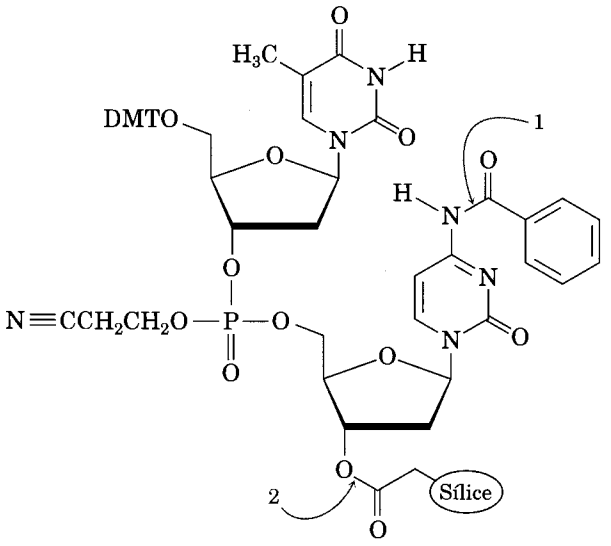
28.49 Si la secuencia del gen de DNA –TAA-CCG-GAT- se copiara mal durante la duplicación y se convirtiera en –TGA-CCG-GAT-, ¿qué efecto habría en la secuencia de la proteína producida?

28.50 Muestre las etapas comprendidas en una síntesis de laboratorio del fragmento de DNA con la secuencia CTAG.

28.51 El nitrito de sodio es un conservador de alimentos que se usa en carnes, el cual causa la mutación de citosina en uracilo en condiciones ácidas. Proponga un mecanismo (véase la Sec. 24.8).



28.52 La etapa final en la síntesis de DNA es la desprotección por medio del tratamiento con amoniaco acuoso. Muestre los mecanismos por los cuales se efectúa la desprotección en los puntos indicados en la estructura siguiente:



28.53 Revise los mecanismos que se presentan en la figura 28.13 para la ruptura de los residuos de desoxiguanosina y proponga un mecanismo para explicar la ruptura similar de los residuos de desoxiadenosina en una cadena de DNA. Recuerde que la desoxiadenosina se metila primero como N3, antes de la hidrólisis.

Perspectiva

28.54 Dibuje la estructura de la adenosina monofosfato (AMPc) cíclica, un mensajero que participa en la regulación de glucosa en el organismo. El AMP cíclico tiene un anillo de fosfato que conecta los grupos hidroxilo 3′ y 5′ de la adenosina. (Véase la Sec. 29.3.)

29



Química orgánica de las vías metabólicas

Las reacciones químicas de origen orgánico que tienen lugar aun en el más pequeño y sencillo organismo viviente son más complejas que las llevadas a cabo en cualquier laboratorio. Pero las reacciones que se efectúan en los organismos vivos, a pesar de su complejidad, siguen las mismas reglas de reactividad y se realizan por los mismos mecanismos que hemos visto en los capítulos precedentes.

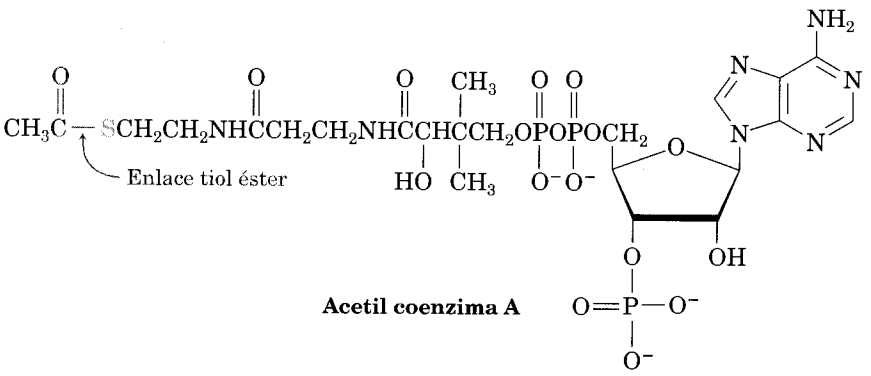
En este capítulo veremos algunas de las vías por las cuales los organismos vivientes efectúan reacciones químicas, enfocándonos principalmente en cómo metabolizan las grasas y los carbohidratos. Nuestro énfasis no estará en la des-

cripción de los detalles y las sutilezas de las vías o de las enzimas que las catalizan. En lugar de ello, nos interesaremos primordialmente en el reconocimiento de las similitudes entre los mecanismos de las reacciones biológicas y los mecanismos de las reacciones análogas que se realizan en el laboratorio.

29.1 Resumen sobre el metabolismo y la energía bioquímica

La mayor parte de las reacciones que se llevan a cabo en las células de los organismos vivos forman un conjunto al que se le denomina **metabolismo**. Las vías por las que se descomponen moléculas grandes en otras más pequeñas se llaman **catabolismo;** por el contrario, a las vías por las que se sintetizan biomoléculas más grandes se conocen como **anabolismo**. Las vías de reacción catabólicas usualmente liberan energía, mientras que las vías de reacción anabólicas con frecuencia absorben energía. El catabolismo se puede dividir en las cuatro etapas que se muestran en la figura 29.1.

En la primera etapa catabólica, la **digestión**, los alimentos son descompuestos en la boca, en el estómago y en el intestino delgado por hidrólisis de enlaces éster, glicósido (acetal) y péptido (amida) para producir principalmente ácidos grasos, azúcares sencillos y aminoácidos. Estas moléculas más pequeñas son después degradadas en el citoplasma de las células para producir grupos acetilo que se enlazan con una unión éster tiol (véase la sec. 21.9) a la molécula acarreadora, grande, la *coenzima A*. El compuesto que resulta, *acetil coenzima A* (*acetil CoA*) es un intermediario en la ruptura de todas las clases principales de moléculas provenientes de los alimentos.

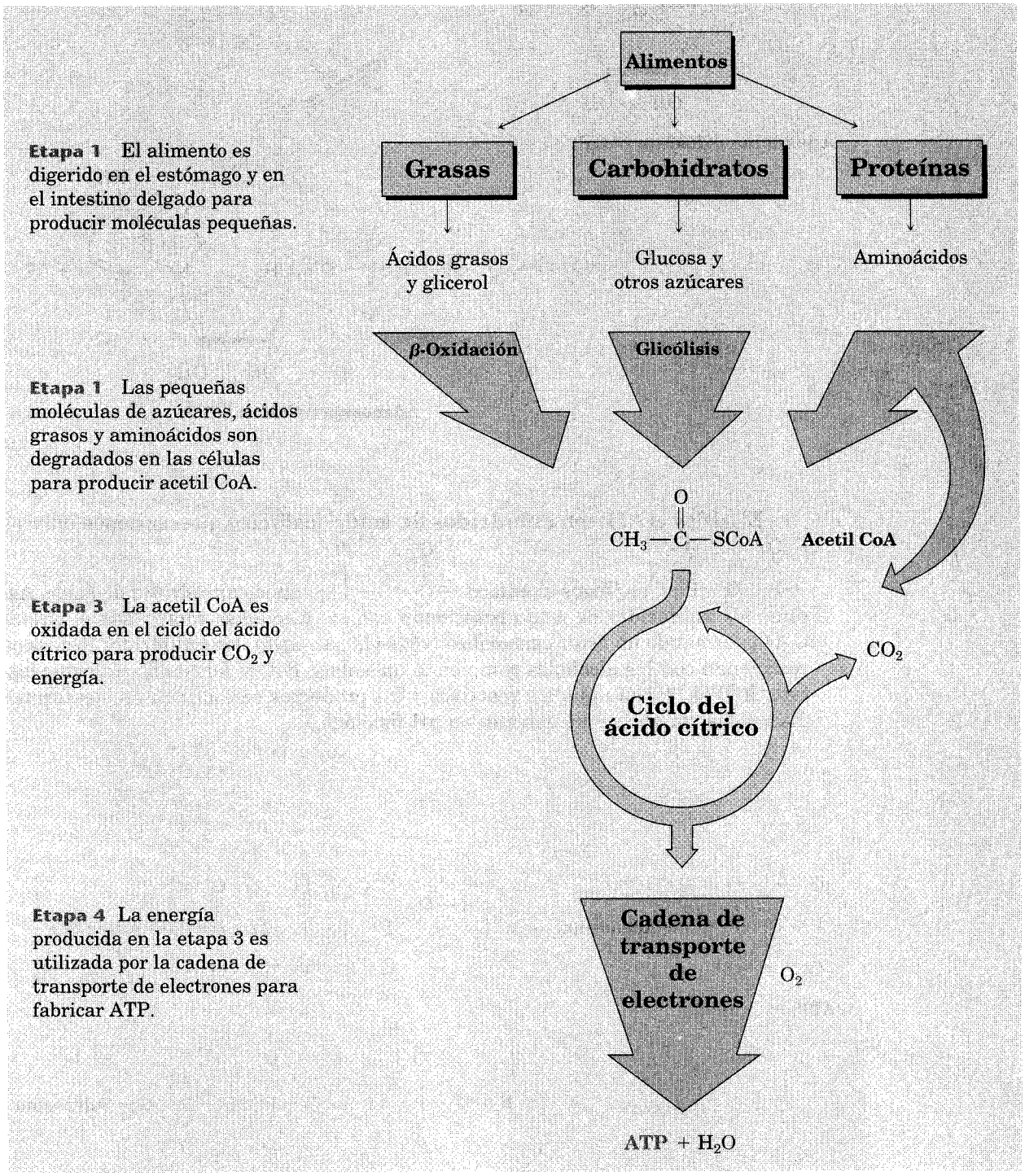


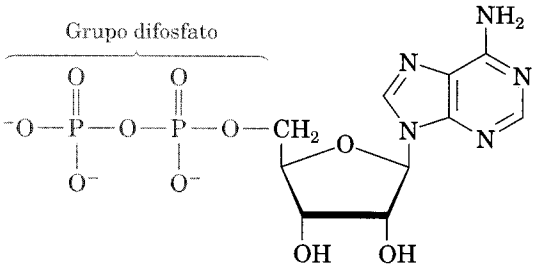
Acetil coenzima A

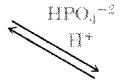
Los grupos acetilo se oxidan en el interior de las mitocondrias celulares, en la tercera etapa del catabolismo, el **ciclo del ácido cítrico**, para producir CO_2. En esta fase también se libera una gran cantidad de energía que se utiliza en la cuarta etapa, la **cadena de transporte de electrones**, para producir moléculas del nucleótido *adenosina trifosfato, ATP*. El resultado final del catabolismo de alimentos, el ATP, ha sido llamado la "moneda de la energía" de la célula. Las reacciones catabólicas "pagan" en ATP por su síntesis a partir de la *adenosina difosfato, ADP*, más un ion de hidrógeno fosfato, HPO_4^{-2} (se abrevia P_i). Las reacciones anabólicas "gastan" ATP por transferencia de un grupo fosfato a otra molécula, generando por consiguiente ADP. La producción de energía y el uso en organismos vivos gira alrededor de la interconversión de ATP $\rightleftharpoons$ ADP (véase la p. 1196).

FIGURA 29.1 ▼

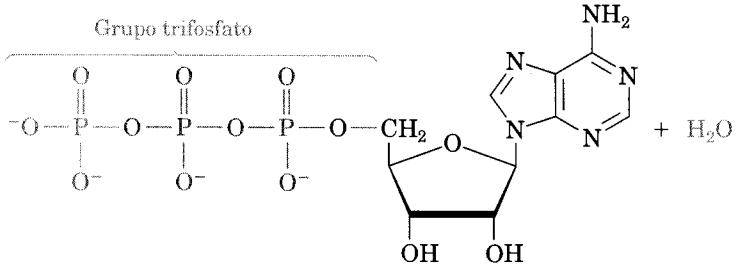
Resumen general de las vías catabólicas para la degradación de alimentos y la producción de energía bioquímica. Los productos finales del catabolismo son CO_2, H_2O y adenosina trifosfato (ATP).





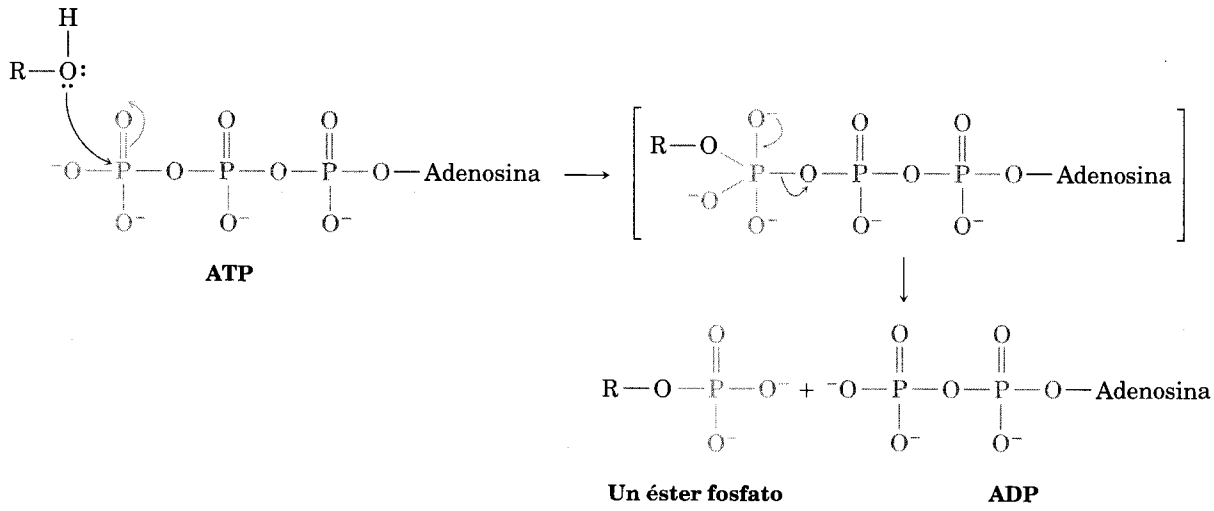


Adenosina difosfato (ADP)



Adenosina trifosfato (ATP)

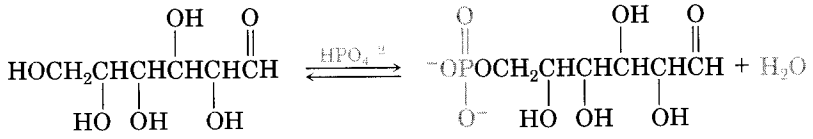
El ADP y el ATP son **anhídridos de ácido fosfórico** que contienen enlaces $-\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}-$ análogos al enlace $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ en los anhídridos de ácido. Así como los anhídridos de ácido reaccionan con los alcoholes, rompiendo el enlace C–O y formando un éster carboxílico (véase la sec. 21.5), los anhídridos fosfóricos reaccionan con los alcoholes rompiendo un enlace P–O y formando un éster fosfato, $ROPO_3^{-2}$. Note que los reactivos y los productos se escriben en sus formas disociadas, ya que se encuentran en pH fisiológico.



ATP **Un éster fosfato** **ADP**

¿Cómo utiliza el cuerpo al ATP? Recuerde, de la sec. 5.7, que el cambio de energía libre ΔG debe ser negativo, y tiene que liberar energía para que una reacción se efectúe espontáneamente . Si ΔG es positivo, entonces, la reacción es desfavorable o el proceso no se puede realizar en forma espontánea.

Por lo general, para que se efectúe una reacción energética desfavorable es necesario que se le "acople" a una reacción que sí es favorable energéticamente, de modo que el cambio *general* de energía libre para las dos reacciones juntas sea favorable. Tomemos la reacción de fosforilación de la glucosa para producir glucosa 6-fosfato más agua, una etapa importante en la ruptura de los carbohidratos de la dieta. La reacción de la glucosa con HPO_4^{-2} no se efectúa de forma espontánea a causa de que es desfavorable energéticamente, con $\Delta G^{\circ\prime} = +13.8$ kJ/mol (3.3 kcal/mol) (El cambio de energía libre estándar para una reacción biológica, denotado como $\Delta G^{\circ\prime}$, se refiere a un proceso en el cual los reactivos y los productos tienen una concentración de 1.0 M en una solución con pH=7.)



Glucosa **Glucosa 6-fosfato**

Sin embargo, con el ATP, la glucosa experimenta una reacción energéticamente favorable para producir glucosa 6-fosfato más ADP. El efecto general es el mismo que si hubiera reaccionado HPO_4^{-2} con la glucosa y después el ATP hubiera reaccionado con el subproducto agua logrando que el proceso *acoplado* fuera favorable por aproximadamente 16.7 kJ/mol (4.0 kcal/mol). Por consiguiente, decimos que el ATP "dirige" la reacción de fosforilación de la glucosa:

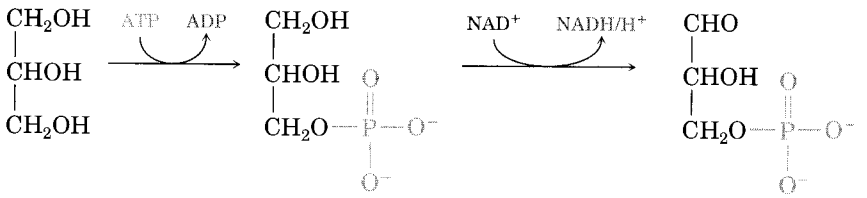
	Glucosa + HPO_4^{-2} ⟶ Glucosa 6-fosfato + H_2O	$\Delta G^{\circ\prime} = +13.8$ kJ/mol
	ATP + H_2O ⟶ ADP + HPO_4^{-2} + H^+	$\Delta G^{\circ\prime} = -30.5$ kJ/mol
Neto:	Glucosa + ATP ⟶ Glucosa 6-fosfato + ADP + H^+	$\Delta G^{\circ\prime} = -16.7$ kJ/mol

Ésta es la capacidad para dirigir reacciones de fosforilación, que de otro modo serían desfavorables, lo que hace que el ATP sea tan útil. Los fosfatos resultantes son moléculas mucho más reactivas que los compuestos de los cuales se derivan y por consiguiente hay mayor posibilidad de que sean químicamente útiles.

Problema 29.1 Una de las etapas del metabolismo de las grasas es la reacción del glicerol (1,2,3-propanotriol) con ATP para producir glicerol 1-fosfato. Escriba la reacción y dibuje la estructura del glicerol 1-fosfato.

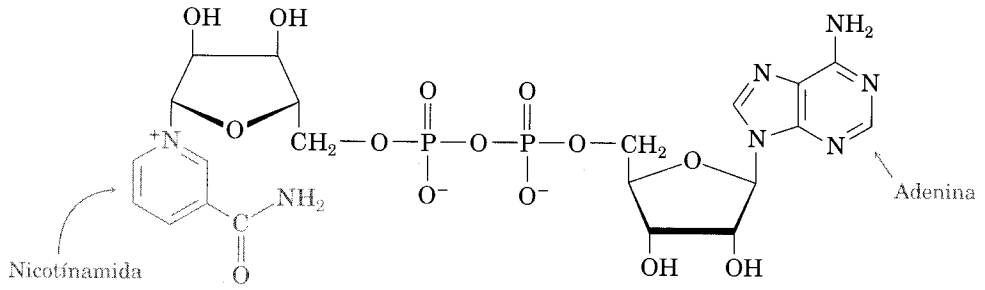
29.2 Catabolismo de las grasas: β-oxidación

La ruptura metabólica de los triacilgliceroles se inicia con su hidrólisis en el estómago y en el intestino delgado para producir glicerol más ácidos grasos. Primero, el glicerol es fosforilado por reacción con ATP y entonces es oxidado para producir gliceraldehído 3-fosfato, el cual entra en la vía metabólica de los carbohidratos (Explicaremos esto con más detalle en la sec. 29.3.)

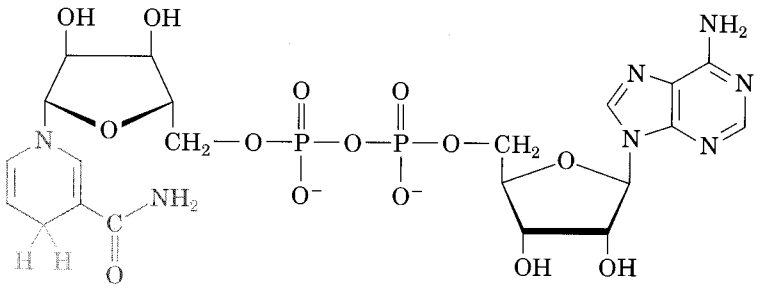


Glicerol **Glicerol 1-fosfato** **Gliceraldehído 3-fosfato**

Observe cómo se escriben las reacciones anteriores. Es común, cuando se escriben transformaciones bioquímicas, mostrar solamente las estructuras del reactivo y del producto, abreviando las estructuras de las coenzimas y otros reactivos. La flecha curvada que interseca la usual flecha recta de reacción en la primera etapa muestra que el ATP también es un reactivo y que el ADP es un producto. En la segunda etapa se requiere de la *coenzima nicotinamida adenina dinucleótido* (*NAD*$^+$) y la reducción de la *nicotinamida adenina dinucleótido* (*NADH*) más un protón son productos. De manera breve analizaremos que el NAD$^+$ participa a menudo como un agente oxidante bioquímico para convertir alcoholes en cetonas o en aldehídos.



Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD$^+$)

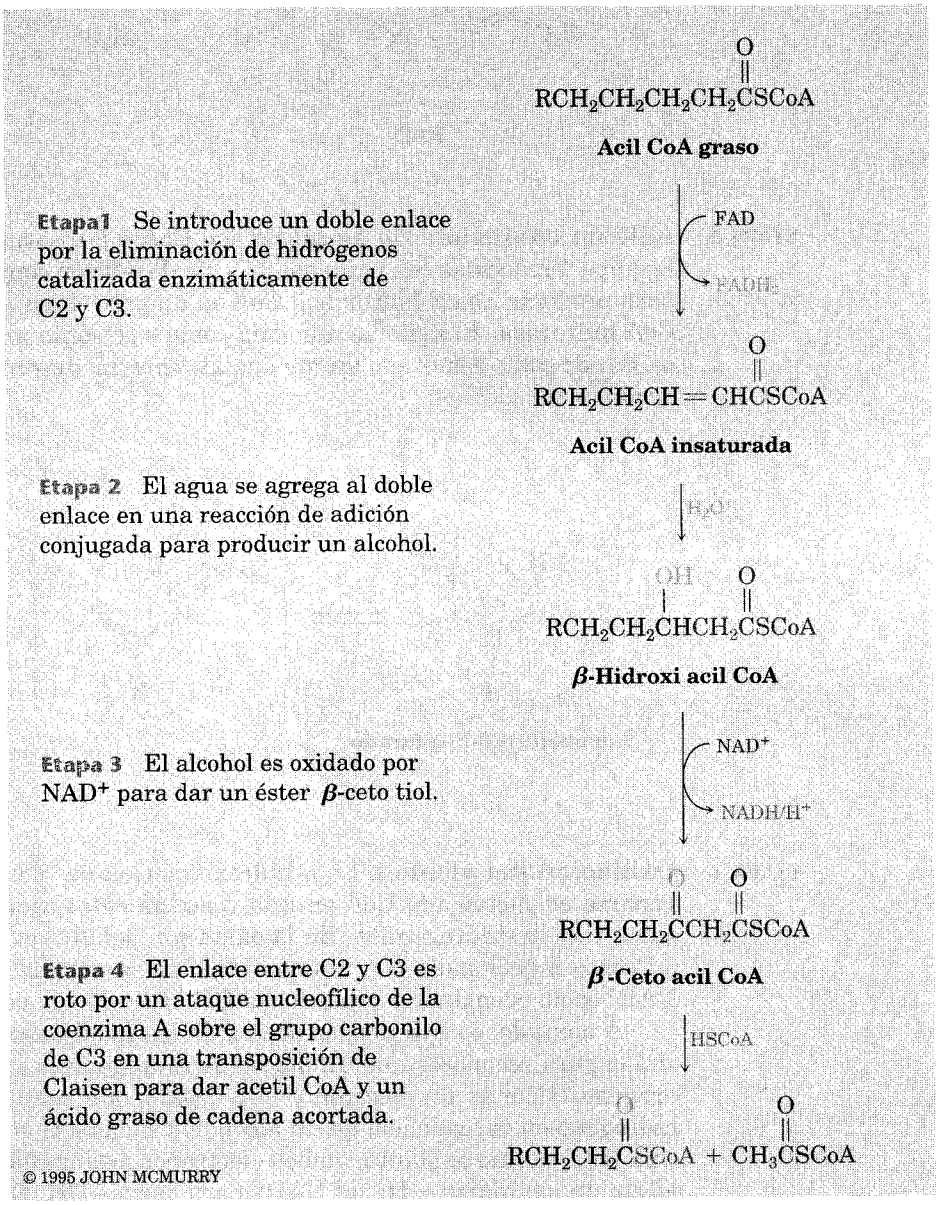


Nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) reducido

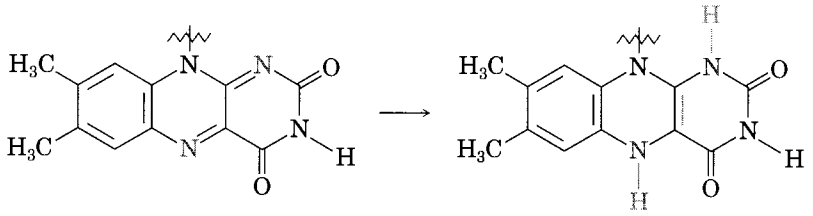
Los ácidos grasos son catabolizados por una secuencia repetitiva de cuatro etapas de reacciones catalizadas por enzimas llamadas espiral de ácidos grasos o **vía de la β-oxidación**, que se muestra en la figura 29.2. Cada paso de la vía da como resultado la ruptura de un grupo acetilo del extremo de la cadena de ácido graso, hasta que toda la molécula es finalmente degradada. A medida que se produce cada grupo acetilo, entra en el ciclo del ácido cítrico y es degradado más tarde, como veremos en la sec. 29.5.

FIGURA 29.2 ▼

Cuatro etapas de la vía de la β-oxidación producen como resultado la ruptura de un grupo acetilo del extremo de la cadena de ácidos grasos. La etapa clave en el acortamiento de la cadena es una transposición , o rearreglo, de Claisen de un éster β-ceto tiol.

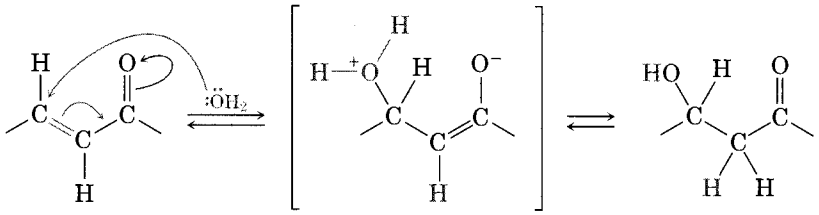


ETAPA 1 **Introducción de un doble enlace.** La vía de la β-oxidación se inicia cuando un ácido graso forma un éster tiol con la coenzima A para dar un acil CoA. Entonces, dos átomos de hidrógeno son removidos de los carbonos 2 y 3 por una enzima acil CoA deshidrogenasa para producir una acil CoA α,β-insaturada. Esta clase de oxidación —la introducción de un doble enlace conjugado en un compuesto carbonílico— sucede con frecuencia en las vías bioquímicas y es llevada a cabo usualmente por la coenzima *flavín adenina dinucleótido* (*FAD*). El subproducto es $FADH_2$ reducido.



FAD **$FADH_2$**

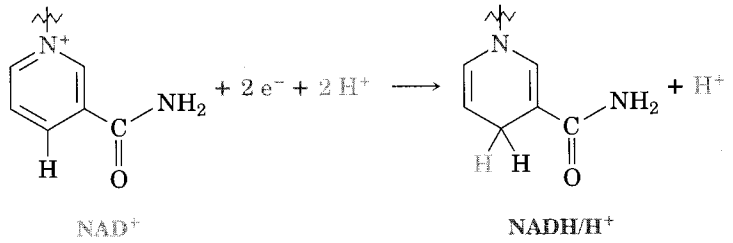
ETAPA 2 **Adición conjugada de agua.** La acil CoA α,β-insaturada que fue producida en la etapa 1 reacciona con agua por una vía de adición conjugada (véase la sec. 19.14) para producir una β-hidroxiacil CoA en un proceso catalizado por la enzima enoil CoA hidratasa. El agua se adiciona como nucleófilo al carbono β del doble enlace, dando como resultado un ion enolato intermediario, el cual es protonado para producir un alcohol.



Carbonilo α,β-insaturado **β-Hidroxicarbonilo**

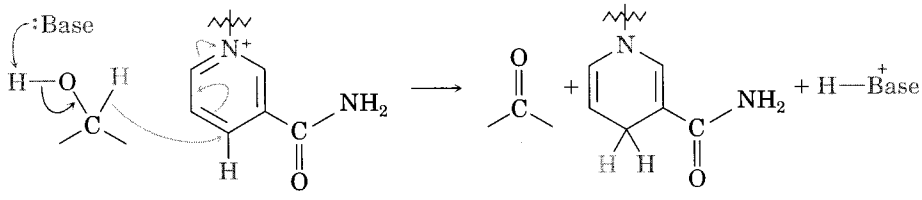
ETAPA 3 **Oxidación del alcohol.** La β-hidroxiacil CoA de la etapa 2 se oxida hasta convertirse en β-ceto acil CoA en una reacción catalizada por la enzima L-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa. En la oxidación del glicerol 1-fosfato a gliceraldehído 3-fosfato mencionada con anterioridad, en la oxidación del alcohol, se requiere NAD^+ como coenzima y produce NADH H^+/reducido como subproducto.

A menudo, es útil pensar acerca de las reacciones rédox catalizadas por enzimas para reconocer que un *átomo* de hidrógeno es equivalente a un *ion* de hidrógeno H^+, más un electrón e^-. Así, para que sean removidos dos átomos de hidrógeno en la oxidación de un alcohol, 2 átomos H = $2H^+ + 2e^-$. Cuando participa NAD^+ como oxidante, ambos electrones acompañan a un H^+, adicionando en efecto un ion hidruro, $H:^-$ al NAD^+ para dar NADH. El segundo hidrógeno removido del sustrato oxidado entra a la solución como H^+.



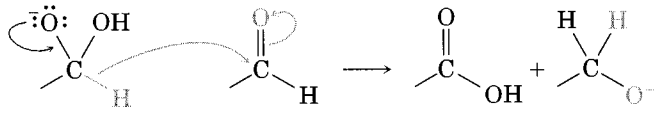
NAD⁺ NADH/H⁺

El mecanismo de la oxidación del alcohol con NAD^+ tiene varias analogías con la química del laboratorio. Una base remueve el protón del O–H del alcohol y genera un ion alcóxido, el cual expulsa un ion hidruro como grupo saliente, igual que en la reacción de Cannizaro (véase la sec. 19.13). El ion hidruro nucleofílico se adiciona entonces al C=C–C=N^+ parte de NAD^+ en una reacción conjugada de adición, en gran parte como el agua se adiciona a la parte C=C–C=O de la acil CoA α,β-insaturada en la etapa 2.



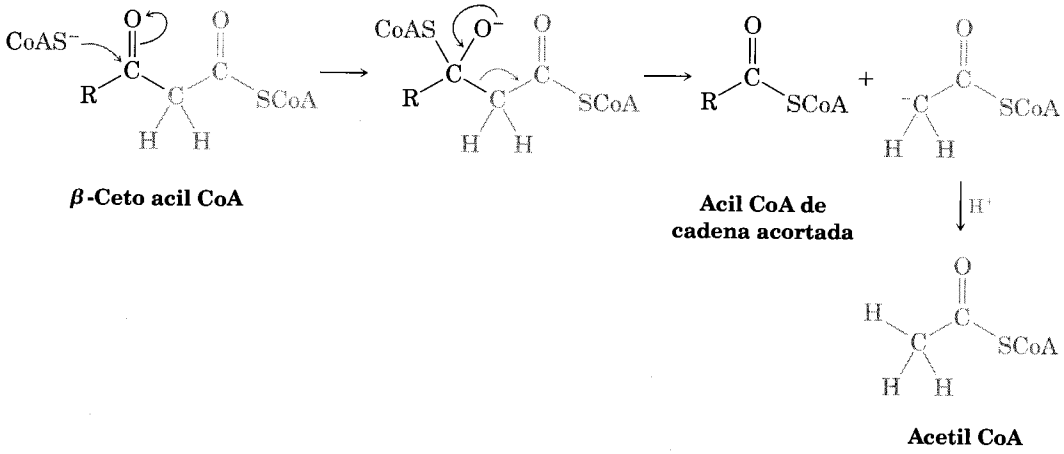
Alcohol **NAD⁺** **Cetona** **NADH**

Recuerde la reacción de Cannizaro:



ETAPA 4 **Ruptura de la cadena.** La acetil CoA se separa de la cadena acílica en la etapa final de la β-oxidación, dejando una acil CoA que es dos átomos de carbono más corta que la original. La reacción es catalizada por la enzima β-ceto tiolasa y mecanísticamente es la inversa de una reacción de condensación de Claisen (véase la sec. 23.8). En dirección hacia adelante, una condensación de Claisen une dos ésteres para formar un producto que es un β-ceto éster. En la reacción *inversa*, una transposición de Claisen rompe un β-ceto éster (o un β-ceto tiol éster) para formar dos ésteres (o dos tiol ésteres).

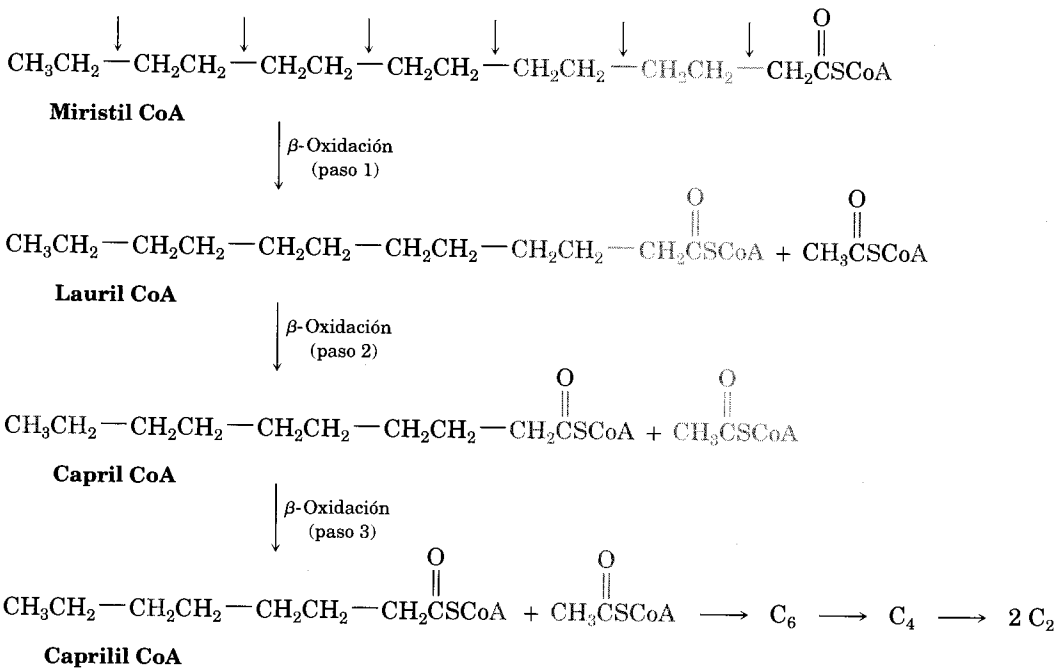
La reacción ocurre por adición nucleofílica de la coenzima A al grupo ceto de la β-ceto acil CoA para producir un ion alcóxido intermediario, seguido de la ruptura del enlace C2-C3 con expulsión de un ion enolato de la acetil CoA y la acil CoA de cadena acortada entra a otra vuelta de la vía de β-oxidación para una degradación posterior.



Observe el catabolismo del ácido mirístico que se muestra en la figura 29.3 para apreciar los resultados generales de la vía de β-oxidación. El primer paso de la vía convierte a la miristil CoA de 14 carbonos en la lauril CoA de 12 carbonos más acetil CoA; el segundo paso transforma la lauril CoA en capril CoA de 10 carbonos más acetil CoA; el tercer paso convierte la capril CoA en caprilil CoA de ocho carbonos, etc. Note que el paso final produce *dos* moléculas de acetil CoA a causa de que el precursor tiene cuatro carbonos.

FIGURA 29.3

El catabolismo del ácido mirístico de 14 carbonos por la vía de β-oxidación forma siete moléculas de acetil CoA después de haberse producido seis pasos.



Usted puede predecir cuántas moléculas de acetil CoA se pueden obtener de un ácido graso dado, simplemente contando el número de átomos de carbono y dividiendo entre dos. Por ejemplo, el ácido mirístico de 14 carbonos produce siete moléculas de acetil CoA después de haberse producido seis pasos de la vía de la β-oxidación. El número de pasos es igual al número de moléculas de acetil CoA producidas menos 1 porque en el último paso se rompe una cadena de cuatro carbonos en dos acetil CoA.

La mayor parte de los ácidos grasos tienen un número par de carbonos, de modo que no queda ninguno después de la β-oxidación. Aquellos ácidos grasos con un número impar de átomos de carbono o con dobles enlaces requieren etapas adicionales para su degradación, pero todos los átomos de carbono son liberados finalmente para una oxidación posterior en el ciclo del ácido cítrico.

Problema 29.2 Escriba las ecuaciones para los pasos restantes de la vía de β-oxidación siguiendo los que se muestran en la figura 29.3.

Problema 29.3 ¿Cuántas moléculas de acetil CoA se producen por el catabolismo de los siguientes ácidos grasos y cuántos pasos de la vía de β-oxidación se necesitan?
(a) Ácido palmítico, $CH_3(CH_2)_{14}COOH$ (b) Ácido araquídico, $CH_3(CH_2)_{18}COOH$

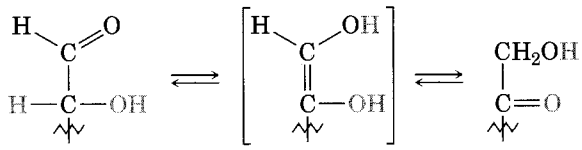
29.3 Catabolismo de los carbohidratos: glicólisis

La glicólisis es una serie de diez reacciones catalizadas por enzimas que rompen la glucosa en 2 equivalentes de piruvato, $CH_3COCO_2^-$. Las etapas de la glicólisis, llamadas también la *vía de Embden-Meyerhoff*, en honor a sus descubridores, se resumen en la figura 29.4 (p. 1204).

Gustav George Embden

Gustav George Embden (1874-1933) nació en Hamburgo, Alemania, y se educó en Freiburg, Munich, Berlín, Estrasburgo y Zurich. En 1904 se convirtió en director del laboratorio de química de la clínica médica en el hospital municipal de Frankfurt (1914-1933). Fue el primero en conocer el papel del hígado en el metabolismo.

ETAPAS 1-3 **Fosforilación e isomerización.** La glucosa producida por la digestión de los carbohidratos que provienen de los alimentos primero es fosforilada por el grupo hidroxilo en C6 por reacción con ATP en un proceso catalizado por la enzima hexocinasa. La glucosa 6-fosfato que resulta es isomerizada por la glucosa 6-fosfato isomerasa a fructosa 6-fosfato. Como se muestra en las estructuras de cadena abierta de la figura 29.4, esta reacción de isomerización se efectúa por tautomería ceto-enol (véase la sec. 22,1) ya que la glucosa y la fructosa comparten un enol común:

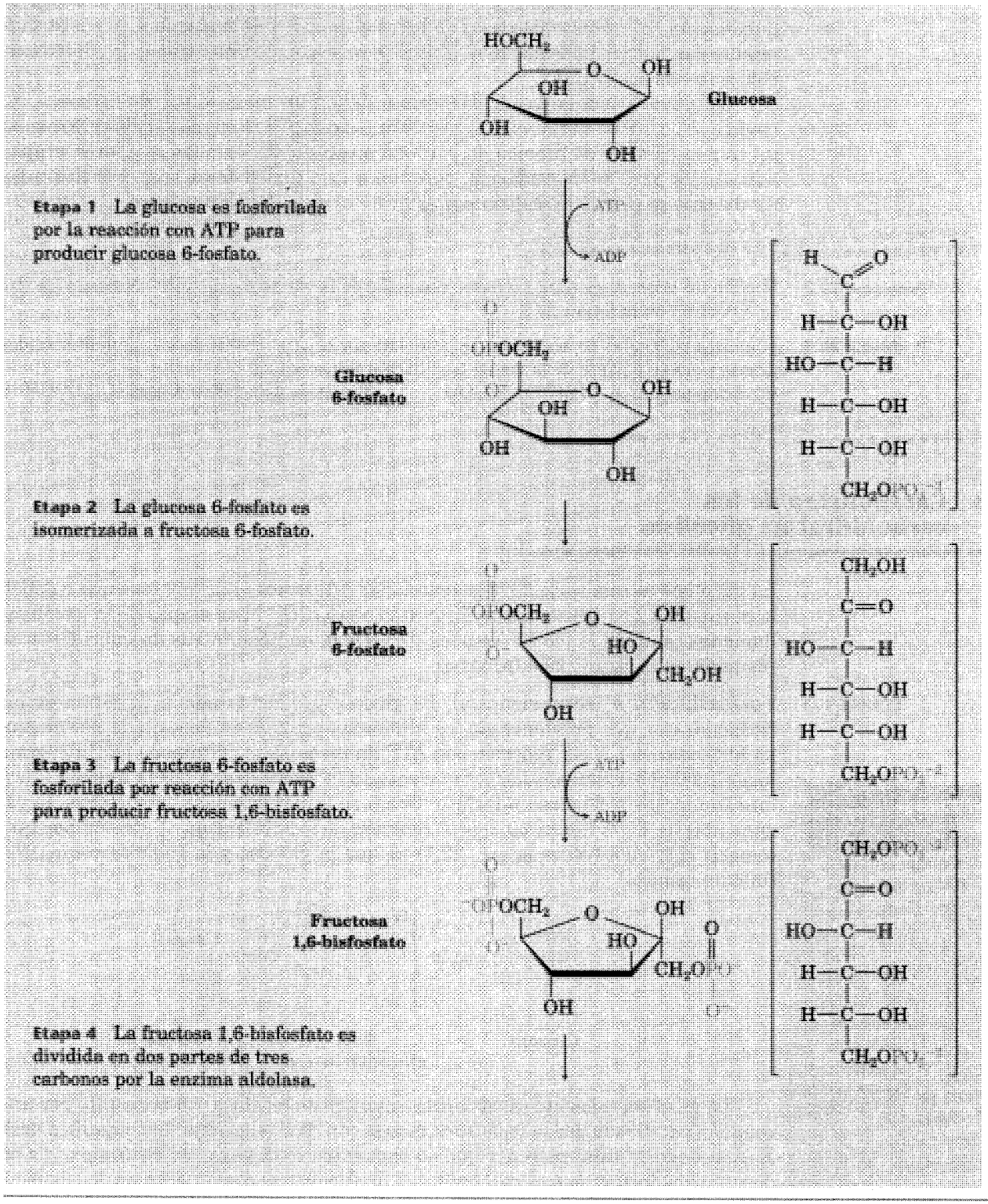


Glucosa **Enol glucosa/fructosa** **Fructosa**

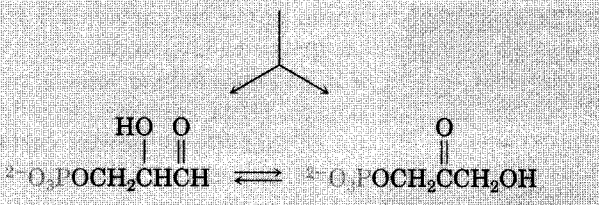
La fructosa 6-fosfato se convierte entonces en fructosa 1,6-bisfosfato por una reacción catalizada por la fosfofructocinasa con ATP (el prefijo "bis" significa dos). El resultado es una molécula que se encuentra lista para ser descompuesta en dos intermediarios de tres carbonos que finalmente se convertirán en dos moléculas de piruvato.

FIGURA 29.4 ▼

En esta gráfica se ilustra la vía de la glicólisis que se efectúa en diez etapas para catabolizar la glucosa a piruvato. Cada una de las etapas se describe con más detalle en este mismo texto.

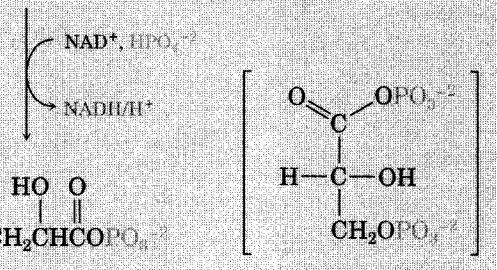


Etapa 5 La dihidroxiacetona fosfato, uno de los productos de la etapa 4, es isomerizada a gliceraldehído 3-fosfato, el otro producto de la etapa 4.



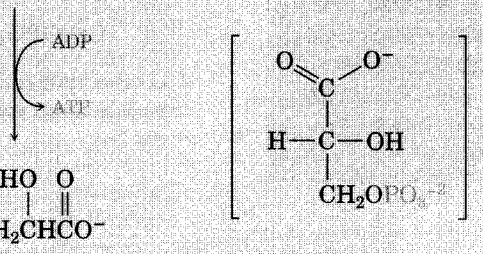
Gliceraldehído 3-fosfato — **Dihidroxiacetona fosfato**

Etapa 6 El gliceraldehído 3-fosfato es oxidado y fosforilado para producir 3-fosfogliceroil fosfato.



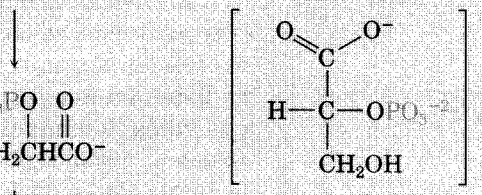
3-Fosfogliceroil fosfato

Etapa 7 Se transfiere un fosfato del grupo carboxilo al ADP dando como resultado la síntesis de un ATP y produciendo 3-fosfoglicerato.



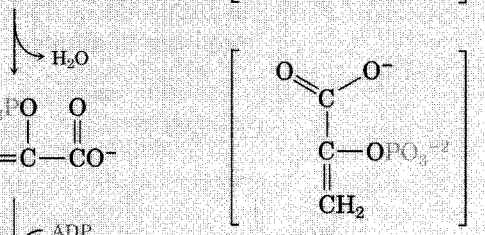
3-Fosfoglicerato

Etapa 8 La isomerización del 3-fosfoglicerato da el 2-fosfoglicerato.



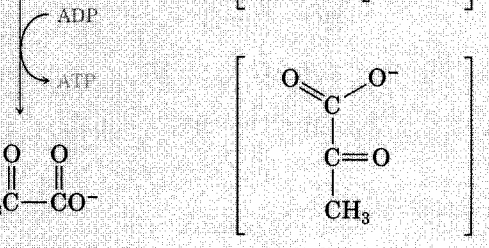
2-Fosfoglicerato

Etapa 9 Se efectúa una deshidratación para producir fosfoenolpiruvato (PEP).



Fosfoenolpiruvato

Etapa 10 Se transfiere un fosfato de PEP a ADP, dando piruvato y ATP.



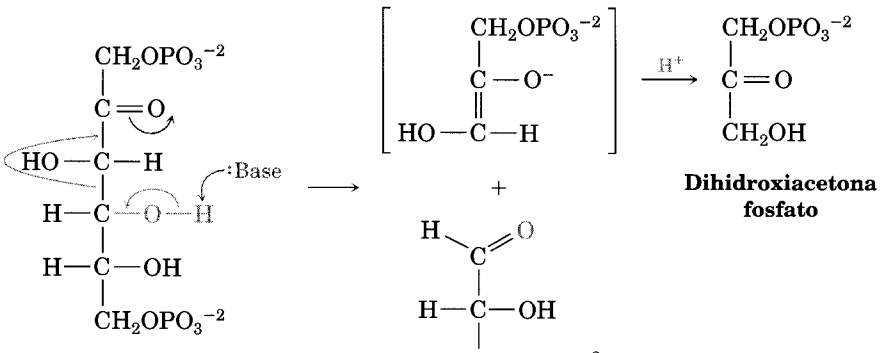
Piruvato

© 1995 JOHN MCMURRY

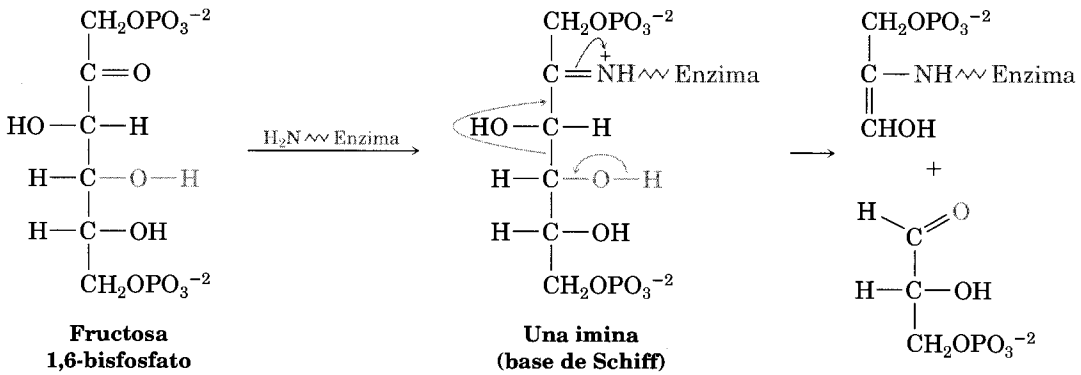
ETAPAS 4–5 **Ruptura e isomerización**. La fructosa 1,6-bisfosfato es descompuesta durante la etapa 4 en dos monofosfatos de tres carbonos, una aldosa y una cetosa. La unión entre los carbonos 3 y 4 de la fructosa 1,6-bisfosfato se rompe y se forma un grupo C–O. Desde el punto de vista del mecanismo, es una reacción inversa a la aldólica (véase la sec. 23.2) y se efectúa por la actividad de una enzima aldolasa. (Una *reacción* de aldólica normal une dos aldehídos o cetonas para dar un compuesto β-hidroxi carbonílico; una *transposición* aldólica divide un compuesto β-hidroxi carbonílico en dos aldehídos o cetonas.)

Otto Fritz Meyerhof

Otto Fritz Meyerhof (1884-1951) nació en Hannover, Alemania, y recibió su doctorado en medicina por la Universidad de Heidelberg. Tras ocupar varios puestos en Alemania, viajó a Estados Unidos en 1940 y se convirtió en profesor de investigación para la Universidad de Pennsylvania. Fritz Meyerhof recibió el Premio Nobel de Medicina, en 1922, por su trabajo sobre la relación entre la captación de oxígeno y el metabolismo del ácido láctico en los músculos.

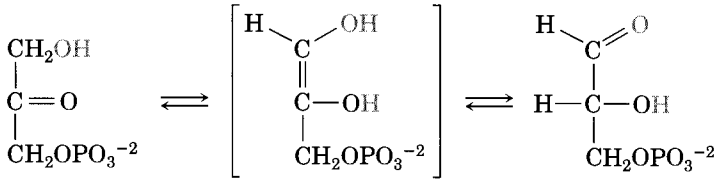


En realidad, la reacción es un poco más compleja de lo que acabamos de mostrar porque no se efectúa en la cetona libre. En su lugar, la fructosa 1,6-bisfosfato experimenta una reacción con el grupo $-NH_2$ de la cadena lateral de un residuo de lisina en la enzima aldolasa para formar una imina (véase la sec. 19.9), algunas veces llamada una *base de Schiff*. La protonación de una imina la hace más reactiva; sucede una transposición aldólica que forma gliceraldehído 3-fosfato y la imina de la dihidroxiacetona fosfato; entonces, la imina es hidrolizada para producir la dihidroxiacetona fosfato.



El gliceraldehído 3-fosfato continúa en la vía de la glicólisis, pero la dihidroxiacetona fosfato se isomeriza primero por la enzima triosa fosfato isomerasa. Como en la conversión de glucosa a fructosa de la etapa 2, la isomerización de dihi-

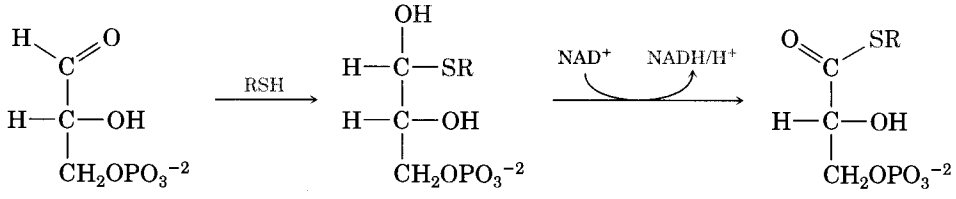
droxiacetona fosfato a gliceraldehído 3-fosfato tiene lugar por una tautomería ceto-enol a través de un enol común.



Dihidroxiacetona fosfato **Enol** **Gliceraldehído 3-fosfato**

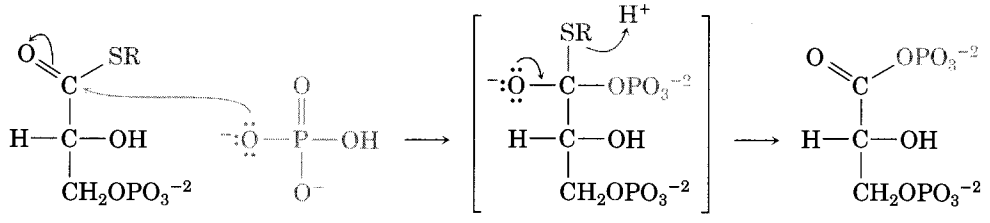
El resultado neto de las etapas 4 y 5 es la producción de *dos* moléculas de gliceraldehído 3-fosfato, ambas pasan hacia el resto de la vía. Así, cada una de las cinco etapas restantes se efectúan al doble por cada molécula de glucosa que entra en la etapa 1.

ETAPAS 6–8 **Oxidación y fosforilación.** El gliceraldehído 3-fosfato es oxidado y fosforilado por la enzima NAD^+ en presencia de la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa y un ion hidrógeno fosfato, HPO_4^{-2}. La reacción se efectúa cuando un grupo tiol (–SH) de la enzima se agrega al grupo carbonilo del aldehído en una etapa de adición nucleofílica para producir un *hemitioacetal*, el análogo del azufre de un hemiacetal (véase la sec. 19.11). La oxidación del grupo –OH del hemitioacetal por NAD^+ produce un éster tiol intermediario. La reacción es similar, en su mecanismo, a la oxidación que se lleva a cabo en el laboratorio de un aldehído a un ácido carboxílico (véase la sec. 19.3).



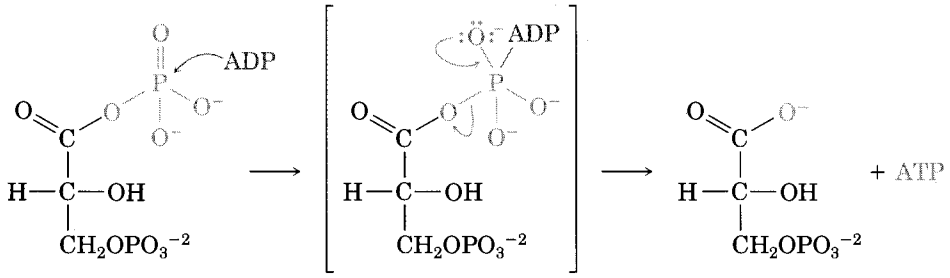
Gliceraldehído 3-fosfato **Un hemitioacetal** **Un éster tiol**

El intermediario éster tiol resultante de la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato reacciona de inmediato con un ion fosfato en una etapa de sustitución nucleofílica del acilo (véase la sec. 21.2) para producir 3-fosfogliceroil fosfato, un anhídrido mixto, es decir, entre un ácido carboxílico y un ácido fosfórico.



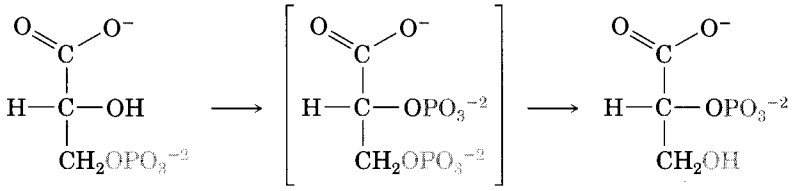
3-Fosfogliceroil fosfato

Como todos los anhídridos, el anhídrido mixto carboxílico–fosfórico es un sustrato reactivo en las reacciones de sustitución nucleofílicas del acilo (véase la sec. 21.5). La reacción del 3-fosfogliceroil fosfato con ADP se efectúa con un ataque nucleofílico en el fósforo y da como resultado la transferencia de un grupo fosfato para producir ATP y 3-fosfoglicerato. El proceso es catalizado por la enzima fosgoglicerato cinasa. Note que el grupo ácido carboxílico se escribe en su forma disociada para reflejar el estado en el que existe un pH fisiológico.



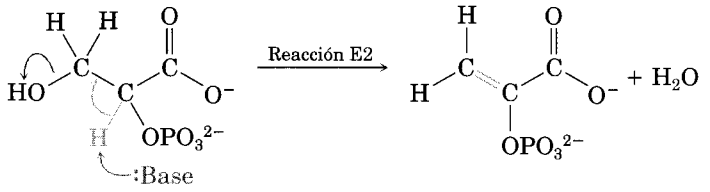
3-Fosfogliceroil fosfato **3-Fosfoglicerato**

La isomerización del 3-fosfoglicerato da, entonces, 2-fosfoglicerato en una etapa catalizada por la enzima fosfoglicerato mutasa. El proceso comprende la formación de un intermediario 2,3-bisfosfoglicerato, seguido por una transferencia selectiva del 3-fosfato.



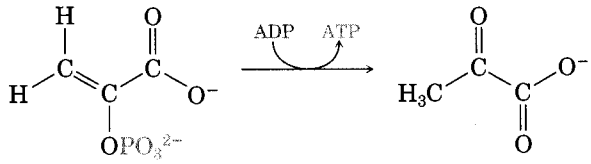
3-Fosfoglicerato **2,3-Bisfosfoglicerato** **2-Fosfoglicerato**

ETAPAS 9–10 **Deshidratación y desfosforilación**. Como los compuestos β-hidroxi carbonílicos que se producen en las reacciones aldólicas, el 2-fosfoglicerato experimenta una rápida deshidratación (véase la sec. 23.4). El proceso es catalizado por la enzima enolasa y el producto es fosfoenolpiruvato, el cual se abrevia como PEP.



2-Fosfoglicerato (un compuesto β-hidroxi carbonil) **Fosfoenolpiruvato (PEP)**

La transferencia del grupo fosfato al ADP genera entonces ATP y da piruvato, una reacción catalizada por la piruvato cinasa.



Fosfoenolpiruvato **Piruvato**

El resultado neto de la glicólisis se puede resumir por la ecuación siguiente:

$$C_6H_{12}O_6 + 2\,NAD^+ + 2\,HPO_4^{-2} + 2\,ADP \longrightarrow 2\,CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^- + 2\,NADH + 2\,ATP + 2\,H_2O + 2\,H^+$$

Glucosa **Piruvato**

Problema 29.4 Identifique las dos etapas de la glicólisis en las cuales se produce ATP.

Problema 29.5 Observe la vía de glicólisis completa y haga una lista de las clases de reacciones orgánicas en las que se efectúan sustituciones nucleofílicas de acilo, reacciones aldólicas, reacciones E2, etcétera.

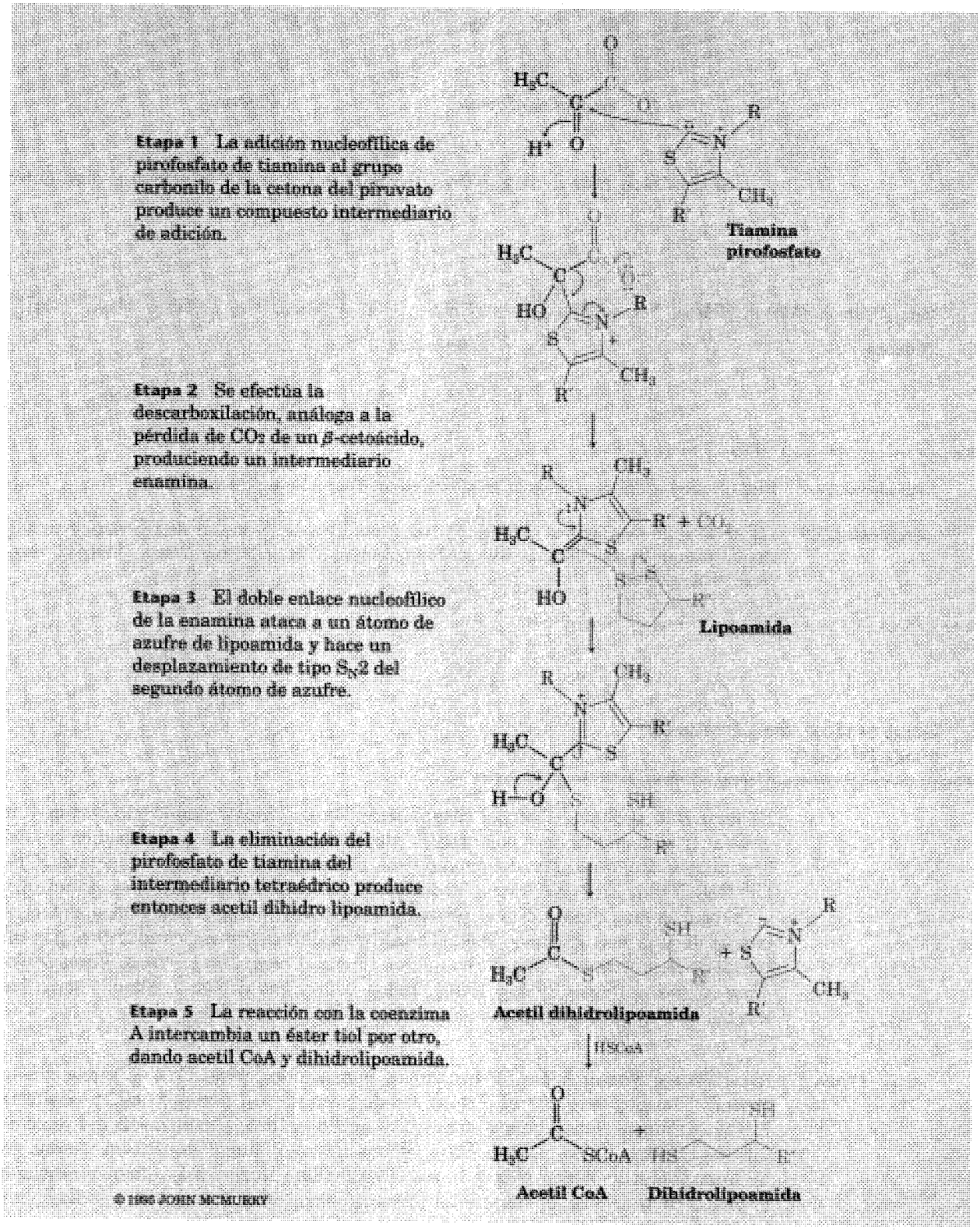
29.4 Conversión de piruvato a acetil CoA

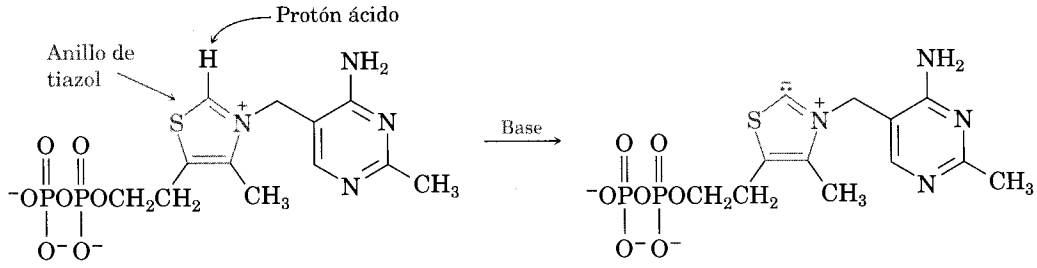
El piruvato, producido por el catabolismo de la glucosa, puede experimentar varias transformaciones posteriores dependiendo de las condiciones y del organismo. En ausencia de oxígeno, el piruvato es reducido a lactato [$CH_3CH(OH)CO_2^-$]. En la levadura, el piruvato es fermentado para dar etanol. Sin embargo, es más común que el piruvato sea convertido en acetil CoA más CO_2 a través de una secuencia de etapas múltiples de reacciones catalizadas por un complejo de enzimas y cofactores que se llama el *complejo piruvato deshidrogenasa* (véase la figura 29.5, p.1210). Todas las etapas tienen analogías sencillas con las que se pueden realizar en el laboratorio.

ETAPA 1 **Adición de tiamina.** La conversión de piruvato en acetil CoA se inicia con la reacción del piruvato con el pirofosfato de tiamina, un derivado de la vitamina B_1. El hidrógeno que se encuentra en el anillo heterocíclico (tiazol) del pirofosfato de tiamina es poco ácido, muy semejante a los iluros de fósforo usados en las reacciones de Wittig (véase la sec. 19.12). Este iluro nucleofílico se adiciona al grupo carbonilo de la cetona del piruvato para producir un intermediario tetraédrico.

FIGURA 29.5 ▼

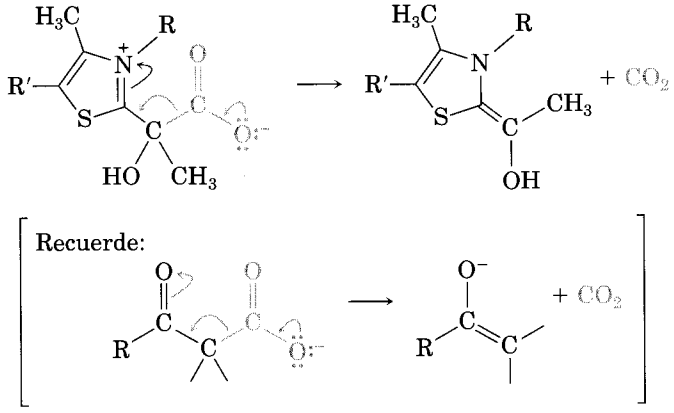
Mecanismo que muestra la conversion de piruvato en acetil CoA a través de una secuencia de reacciones de etapas múltiples que requiere tres enzimas diferentes y cuatro coenzimas distintas. Cada una de las etapas se explican con más detalle en este mismo texto.





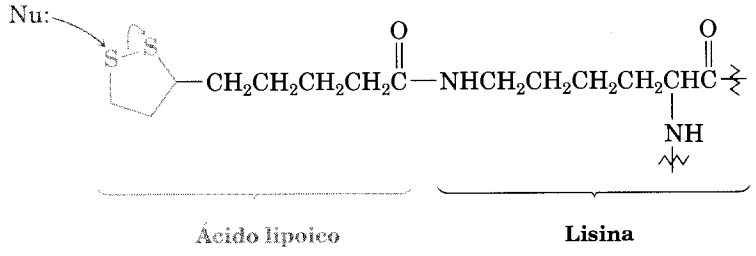
Pirofosfato de tiamina

ETAPA 2 **Descarboxilación** La descarboxilación del producto de adición piruvato/tiamina se efectúa en gran parte de la misma forma en la que ocurre la descarboxilación de un β-cetoácido intermediario en la síntesis del éster acetoacético (véase la sec. 22.8). El doble enlace C=N⁺ del producto de adición del piruvato actúa como el doble enlace C=O de un β-cetoácido para aceptar electrones cuando pierde CO_2.



Un β-cetoácido

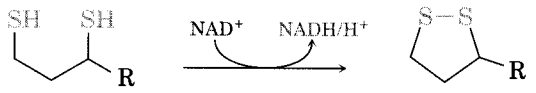
ETAPA 3 **Reacción con lipoamida.** El producto de descarboxilación es una enamina (R_2N–C=C), la cual, como todas las enaminas, es fuertemente nucleofílica (véase sec. 23.12). La enamina reacciona con el disulfuro cíclico de la lipoamida debido al ataque nucleofílico que tiene lugar en un átomo de azufre, desplazando el segundo azufre en un proceso de tipo S_N2.



Lipoamida: el ácido lipoico está unido por medio de un enlace amido al grupo NH_2 de la cadena lateral de un residuo de lisina en la dihidrolipoil transacetilasa.

ETAPA 4 **Eliminación de la tiamina.** El producto de la reacción de enamina con lipoamida es en sí misma un producto de adición carbonílico tetraédrico, el cual puede eliminar el pirofosfato de tiamina. Esta eliminación, la inversa exacta de la etapa 1, genera el compuesto carbonílico acetil dihidrolipoamida.

ETAPA 5 **Transferencia de acilo.** La acetil dihidrolipoamida, un éster tiol, experimenta una sustitución nucleofílica de acilo con la coenzima A para producir acetil CoA más dihidrolipoamida. La dihidrolipoamida se oxida entonces de nuevo para convertirse en lipoamida por FAD y la $FADH_2$ que resulta es de nuevo oxidada para transformarse en FAD por NAD^+.



Dihidrolipoamida **Lipoamida**

Problema 29.6 Escriba un mecanismo para la reacción de acetil dihidrolipoamida con una coenzima A para dar acetil CoA en la etapa 5 de la figura 29.5.

Problema 29.7 ¿Cuáles son los átomos de carbono de la glucosa que terminan como carbonos $-CH_3$ en acetil CoA? ¿Cuáles son los carbonos que terminan como CO_2?

29.5 Ciclo del ácido cítrico

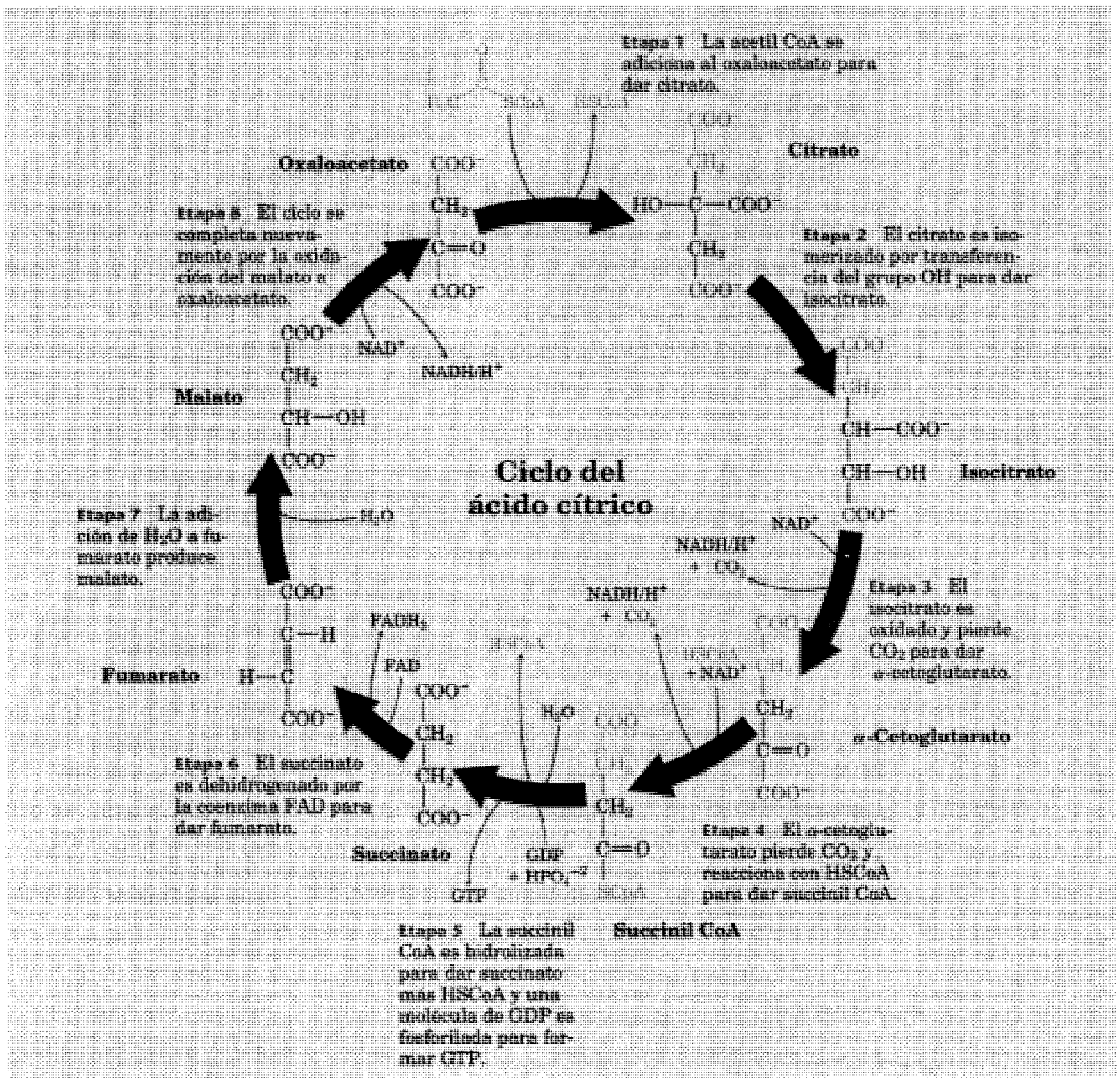
Las dos primeras etapas del catabolismo dan como resultado la conversión de grasas y carbohidratos en grupos acetilo que están enlazados a través de una unión éster tiol a la coenzima A. Estos grupos acetilo entran en la tercera etapa del catabolismo —el **ciclo del ácido cítrico**, también llamado *ciclo del ácido tricarboxílico* (*TCA*) o *ciclo de Krebs*. Las etapas que componen el ciclo del ácido cítrico se muestran en la figura 29.6.

Como su nombre lo indica, el *ciclo* del ácido cítrico es un ciclo cerrado de reacciones, en el que el producto de la etapa final es un reactivo en la primera etapa. Los intermediarios son regenerados de manera constante y fluyen continuamente a través del ciclo, el cual sigue produciéndose mientras existan coenzimas oxidantes NAD^+ y FAD. Para satisfacer esta condición, las coenzimas reducidas NADH y $FADH_2$ deben ser reoxidadas mediante la cadena de transporte de electrones, la cual a su vez descansa en el oxígeno como el receptor final de electrones. Así, el ciclo es dependiente de la disponibilidad de oxígeno y en la operación de la cadena de transporte de electrones.

ETAPAS 1-2 **Adición al oxaloacetato.** La acetil CoA entra al ciclo del ácido cítrico en la etapa 1 por adición nucleofílica al grupo carbonilo de la cetona del oxaloacetato para dar citril CoA (véase la sec. 26.15). La adición es una reacción aldólica de un ion enolato de la acetil CoA y es catalizada por la enzima citrato sintasa, tal y como se explicó en la sección. 26.15. La citril CoA es hidrolizada después a citrato.

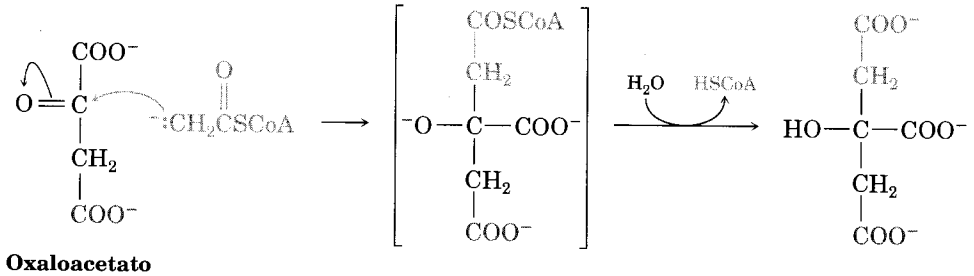
FIGURA 29.6 ▼

El ciclo del ácido cítrico es una serie de reacciones que se dividen en ocho etapas que ocasionan la conversión de un grupo acetilo en dos moléculas de CO_2 más coenzimas reducidas. Cada una de las etapas se explican con más detalle en este mismo texto.



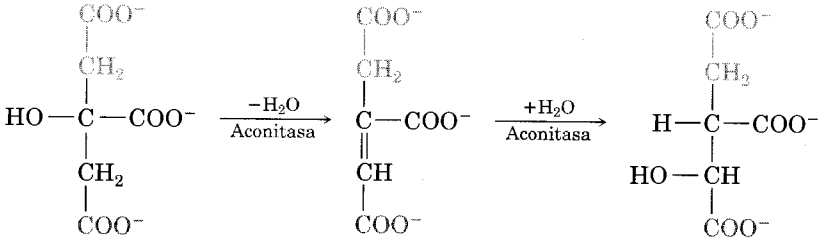
Sir Hans Adolf Krebs

Sir Hans Adolf Krebs (1900-1981) nació en Hildesheim, Alemania, y recibió su doctorado en medicina por la Universidad de Hamburgo en 1925. Posteriormente, en 1933, se mudó a Inglaterra, primero a la Universidad de Cambridge, después a la Universidad de Sheffield (1935-1954) y finalmente a la Universidad de Oxford (1954-1967). Krebs recibió el Premio Nobel de Medicina en 1953 por su trabajo sobre la elucidación de las vías del metabolismo intermediario.



Oxaloacetato **Citrato**

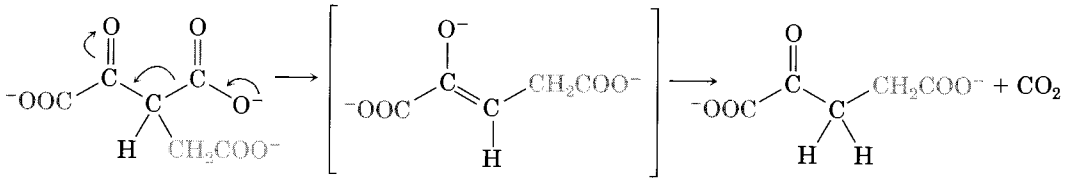
El citrato, un alcohol terciario, es después convertido en su isómero, isocitrato, un alcohol secundario. La isomerización se efectúa en dos etapas, ambas son catalizadas por la misma enzima aconitasa. La etapa inicial es una deshidratación E2 de un β-hidroxiácido, el mismo tipo de reacción que se efectúa en la etapa 9 de glicólisis (véase la figura 29.4). La segunda etapa es una adición nucleofílica conjugada de agua con el enlace C=C, el mismo tipo de reacción que ocurre en la etapa 2 de la vía de la β-oxidación (véase la figura 29.2).



Citrato **Aconitato** **Isocitrato**

Note que la deshidratación del citrato se *produce* específicamente fuera de los átomos de carbono del grupo acetilo que se adicionan al oxaloacetato en la etapa 1.

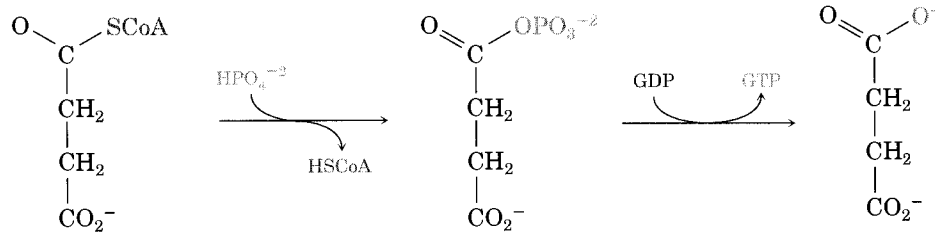
ETAPAS 3–5 **Descarboxilaciones oxidativas.** El isocitrato, un alcohol secundario, es oxidado por NAD^+ en la etapa 3 para dar una cetona, la cual pierde CO_2 para producir α-cetoglutarato. Catalizada por la enzima isocitrato deshidrogenasa, la descarboxilación es una reacción típica de un β-cetoácido, como la síntesis del éster acetoacético. (Véase la sec. 22.8.)



α-Cetoglutarato

La tranformación de α-cetoglutarato en succinil CoA durante la etapa 4 es un proceso de varios pasos que se cataliza por un complejo de enzimas, análogo a la transformación de piruvato en acetil CoA que vimos en la sección anterior. En ambos casos, un α-cetoácido pierde CO_2 en una etapa catalizada por pirofosfato de tiamina.

ETAPAS 5–6 **Hidrólisis y deshidrogenación de succinil CoA.** La succinil CoA es hidrolizada a succinato durante la etapa 5. La reacción es catalizada por succinil CoA sintetasa y es acoplada con la fosforilación de guanosina difosfato (GDP) para dar guanosina trifosfato (GTP). La transformación general es similar a la de la etapa 8 de la glicólisis (véase la figura 29.4), en la cual un éster tiol es convertido en un fosfato de acilo y un grupo fosfato es transferido entonces al ADP.



Succinil CoA **Un fosfato de acilo** **Succinato**

En seguida, el succinato es deshidrogenado por FAD y la enzima succinato deshidrogenasa para dar fumarato, un proceso análogo al de la etapa 1 de la vía de la β-oxidación de los ácidos grasos.

ETAPAS 7–8 **Regeneración de oxaloacetato.** Catalizada por la enzima fumarasa, la adición nucleofílica conjugada de agua a fumarato produce *L*-malato en una reacción similar a la de la etapa 2 en la vía de la β-oxidación. La oxidación con NAD^+ da entonces oxaloacetato en una etapa catalizada por malato deshidrogenasa y el ciclo del ácido cítrico ha vuelto a su punto de partida, listo para volver a empezar.

El resultado neto del ciclo se puede resumir como:

$$\text{Acetil CoA} + 3NAD^+ + FAD + ADP + HPO_4^{-2} + 2H_2O \longrightarrow$$
$$HSCoA + 3NADH + 3H^+ + FADH_2 + ATP + 2CO_2$$

Problema 29.8 Entre las sustancias que participan en el ciclo del ácido cítrico, ¿cuáles son ácidos tricarboxílicos, ya que de estos ácidos proviene el nombre alterno del ciclo en cuestión?

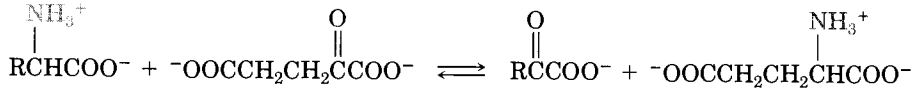
Problema 29.9 Escriba los mecanismos que participan en la etapa 2 del ciclo del ácido cítrico, la deshidratación del citrato y la adición de agua al aconitato.

Problema 29.10 Escriba un mecanismo para la conversión de succinil CoA en succinato durante la etapa 5 del ciclo del ácido cítrico.

29.6 Catabolismo de las proteínas: transaminación

El catabolismo de las proteínas es más complejo que el de las grasas y carbohidratos debido a que cada uno de los 20 aminoácidos es degradado mediante una sola vía que le es propia. La idea general, sin embargo, es que el átomo de nitrógeno del amino se remueve y la sustancia que queda es convertida en un compuesto que entra en el ciclo del ácido cítrico.

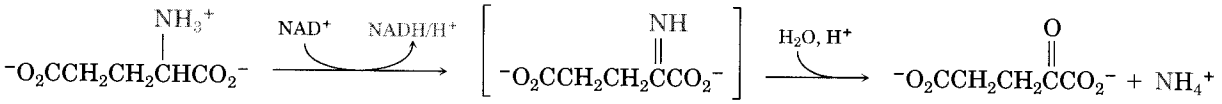
La mayor parte de los aminoácidos pierden su átomo de nitrógeno por una reacción de **transaminación**, en la que el grupo $-NH_2$ del aminoácido cambia de lugar con el grupo ceto de un α-cetoglutarato. Los nuevos productos son un α-cetoácido y un glutamato:



Un aminoácido **α-Cetoglutarato** **Un α-Cetoácido** **Glutamato**

En las transaminaciones se emplea fosfato de piridoxal, un derivado de la vitamina B_6 como cofactor. Como se muestra en la figura 29.7 para la reacción de la alanina, la etapa clave en la transaminación es la adición nucleofílica del grupo $-NH_2$ al grupo aldehído del piridoxal para formar una imina (véase la sec. 19.9). La pérdida de un protón del carbono da como resultado un rearreglo en el enlace para dar una nueva imina que es hidrolizada (reacción inversa de la formación de imina) para producir piruvato y un derivado del fosfato de piridoxal que contiene nitrógeno. El piruvato es convertido en acetil Co A (véase la sec. 29.4) que entra al ciclo del ácido cítrico para un catabolismo posterior. El derivado de fosfato de piridoxal transfiere su átomo de nitrógeno al α-cetoglutarato por la reacción inversa de las etapas de la figura 29.7 formando glutamato y regenerando el fosfato de piridoxal para uso posterior.

El glutamato, que ahora contiene el átomo de nitrógeno del primer aminoácido, experimenta de inmediato una desaminación oxidativa para dar el ion amonio y regenerar el α-cetoglutarato. La oxidación de la amina a una imina es, en su mecanismo, similar a la oxidación de un alcohol secundario a una cetona y se efectúa por NAD^+. Entonces, la imina es hidrolizada en la forma usual.

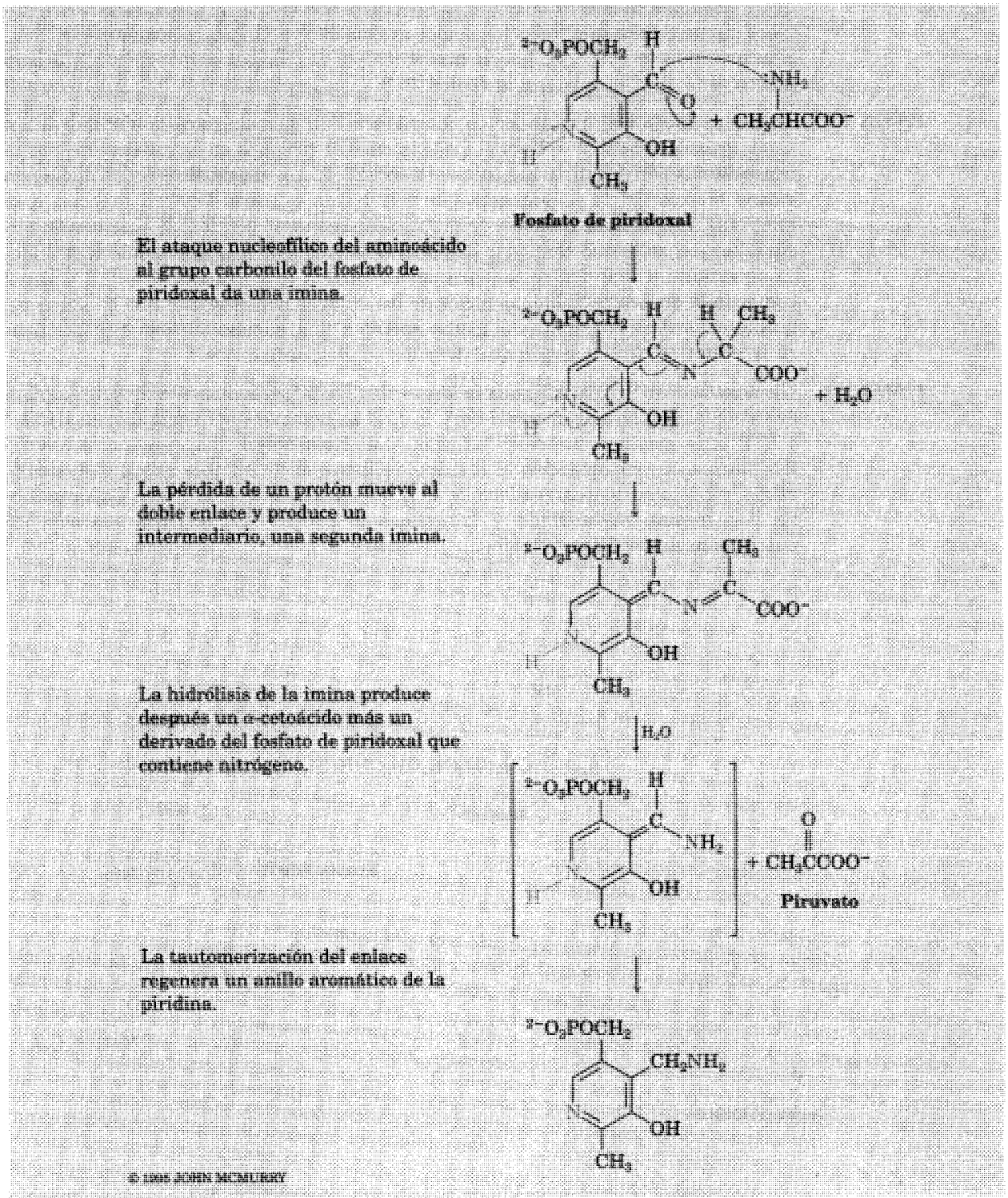


Glutamato **α-Cetoglutarato**

Problema 29.11 ¿Qué α-cetoácido se forma en la transaminación de la leucina?

FIGURA 29.7

La desaminación oxidativa de la alanina requiere el cofactor fosfato de piridoxal y da piruvato como producto.

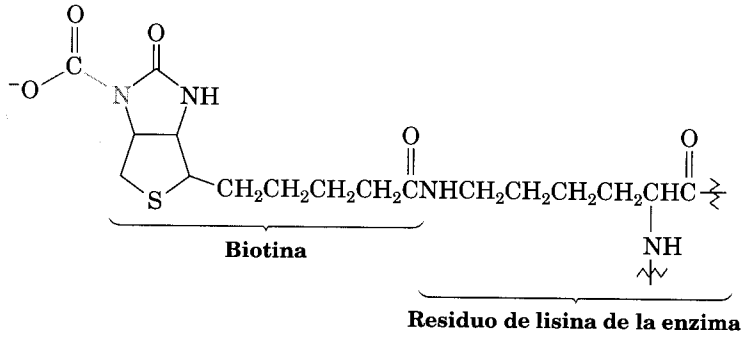


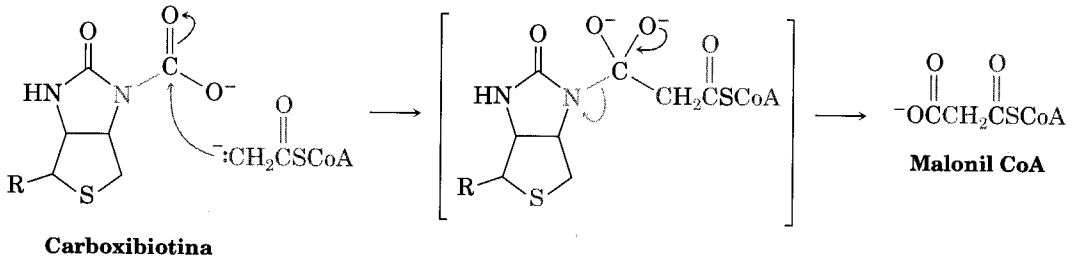
29.7 Anabolismo de los ácidos grasos

Una de las características más sorprendentes de los ácidos grasos comunes es que todos ellos tienen un número par de carbonos (véase la tabla 27.1). Este número par se debe a que todos los ácidos grasos derivan biosintéticamente del sencillo precursor acetil CoA. La vía anabólica por la cual los organismos sintetizan ácidos grasos se muestra en la figura 29.8.

ETAPAS 1–2 **Transferencia del grupo acilo.** El material de partida para la síntesis de un ácido graso es el éster tiol acetil CoA, la cual se prepara en la naturaleza por la descarboxilación del piruvato (véase la sec. 29.4). La vía de síntesis se inicia con varias reacciones de preparación que convierten la acetil CoA en especies más reactivas. La primera reacción de preparación es una reacción de sustitución nucleofílica del acilo que convierte la acetil CoA en acetil ACP (proteína acarreadora de acilo). La reacción se cataliza por la enzima ACP transacilasa. La etapa 2 comprende un intercambio posterior de los enlaces del éster tiol que da como resultado el enlace covalente del grupo acetilo a una enzima sintasa que catalizará la etapa de condensación que después se efectuará.

ETAPAS 3–4 **Carboxilación y transferencia de acilo.** La tercera reacción de preparación se inicia nuevamente con acetil CoA, la cual se carboxila por reacción con HCO_3^- y ATP para producir malonil CoA más ADP. Esta etapa comprende a la coenzima biotina que es enlazada al residuo de lisina de la enzima acetil CoA carboxilasa y actúa como acarreadora de CO_2. El ion enolato de la acetil CoA reacciona con biotina carboxilada y transfiere el grupo CO_2 en una reacción de sustitución nucleofílica del acilo.

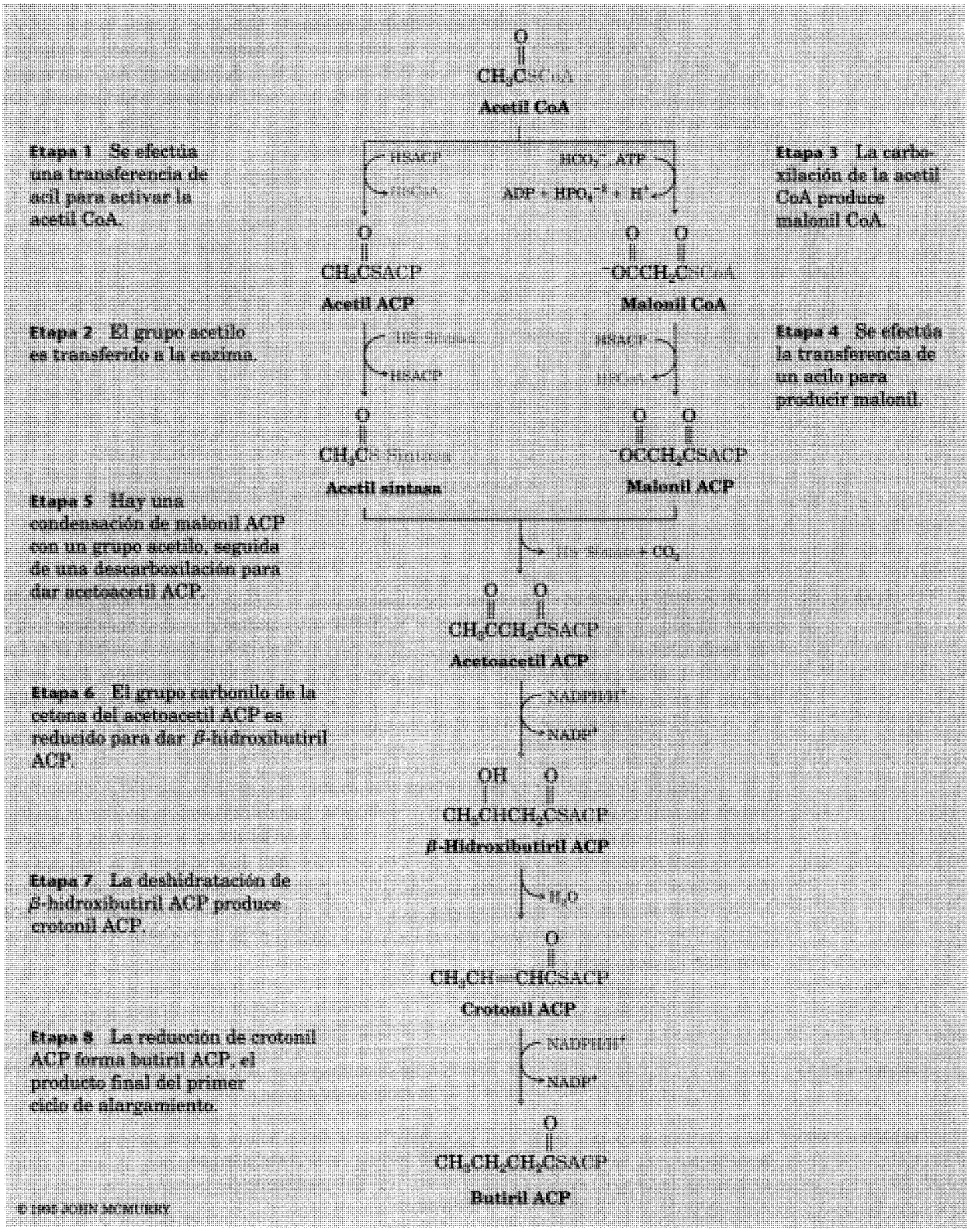




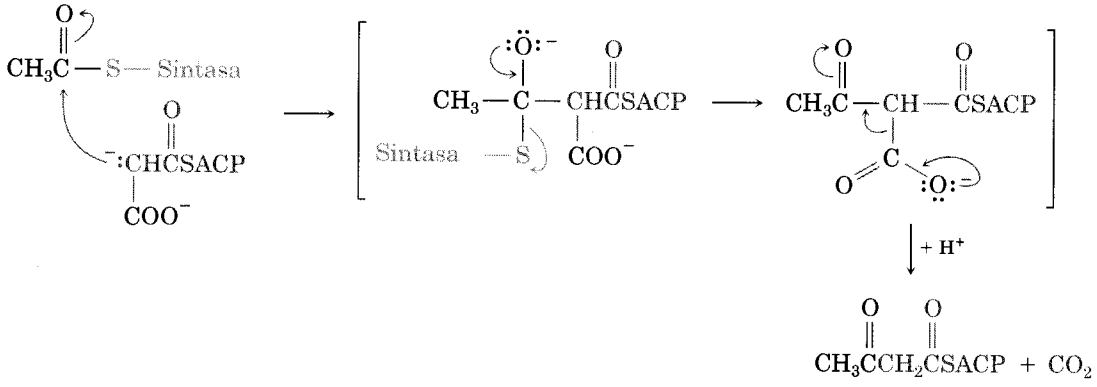
La etapa 4 es otra reacción de sustitución nucleofílica de acilo que convierte la malonil CoA en malonil ACP más reactivo.

FIGURA 29.8 ▼

Vía biológica para la síntesis de ácidos grasos a partir del precursor de dos carbonos, la acetil CoA. Cada una de las etapas se explican con más detalle en este mismo texto.



ETAPA 5 **Condensación.** La reacción clave en la formación de un enlace carbono–carbono que sirve para construir la cadena de ácido graso que se efectúa en la etapa 5. Esta etapa es simplemente una condensación de Claisen (véase la sec. 23.8) entre acetil sintasa como el receptor electrofílico y malonil ACP como el donador nucleofílico. Un ion enolato derivado del grupo $-CH_2-$ del malonil ACP activado doblemente, se adiciona al grupo carbonilo de la acetil sintasa, produciendo un β-ceto ácido como intermediario que pierde dióxido de carbono para dar un producto de cuatro átomos de carbono acetoacetil ACP:



Acetoacetil ACP

ETAPAS 6–8 **Reducción y deshidratación.** El grupo carbonilo cetónico en el acetoacetil ACP es reducido después a un alcohol por NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), una coenzima reductora, relacionada estrechamente con NADH. La deshidratación posterior del éster β-hidroxi tiol resultante (reacción E2) en la etapa 7 produce crotonil ACP y el doble enlace carbono-carbono del crotonil ACP es reducido después por NADPH en la etapa 8 para dar butiril ACP.

El efecto neto de estas ocho etapas es tomar dos grupos acetilo y combinarlos en un solo grupo butirilo de cuatro carbonos. La condensación posterior de butiril sintasa con otro malonil ACP produce una unidad de seis carbonos y repeticiones posteriores de la vía adicionan dos átomos más de carbono a la cadena cada vez hasta que el ácido palmítico de 16 carbonos es alcanzado. Se efectúa un alargamiento posterior de la cadena, por reacciones similares a las que acabamos de describir, pero es la misma acetil CoA con preferencia al malonil ACP como el donador de dos carbonos.

Problema 29.12 Escriba un mecanismo para la reacción de deshidratación del β-hidroxibutiril ACP para producir crotonil ACP en la etapa 7 de la síntesis de ácidos grasos.

Problema 29.13 La evidencia del papel del acetato en la biosíntesis de los ácidos grasos proviene de los experimentos con isótopos marcados. Si se incorpora acetato marcado con ^{13}C en el grupo metilo ($^{13}CH_3COOH$) en los ácidos grasos, ¿en qué posiciones de la cadena de ácidos grasos esperaría que aparezca el ^{13}C marcado?

29.8 Anabolismo de los carbohidratos: gluconeogénesis

Como regla, la vía anabólica por la cual un organismo construye una sustancia **no** es la inversa de la vía catabólica por la cual un organismo degrada la misma sustancia. Por ejemplo, la vía de la β-oxidación para la degradación de los ácidos grasos (véase la figura 29.2) y el ciclo para la síntesis de ácidos grasos (consulte la figura 29.8) están claramente relacionados, pero una no es la inversa exacta de la otra. La síntesis de ácidos grasos comprende reacciones de carboxilación y descarboxilación, por ejemplo, pero no la β-oxidación.

Las diferencias que existen entre las vías catabólica y anabólica se deben a las diferencias de energía. Como se escribió con anterioridad, el cambio general de energía libre ΔG para cualquier secuencia de reacciones debe ser negativa para que la secuencia se efectúe en forma espontánea. Pero si ΔG para una secuencia es *negativo* en una dirección, debe ser *positivo* en la dirección inversa, lo que significa que la secuencia inversa no se puede efectuar espontáneamente. Para catabolizar y anabolizar una sustancia, un organismo utiliza secuencias de reacciones diferentes, ambas deben tener cambios favorables de energía libre.

Así como los ácidos grasos son catabolizados y anabolizados por diferentes vías, también sucede lo mismo con los carbohidratos. La **gluconeogénesis**, la vía anabólica por la cual los organismos forman glucosa a partir de piruvato, se relaciona con la glicólisis, pero no es exactamente la inversa de ella. La vía de la gluconeogénesis se muestra en la figura 29.9 (p.1222).

ETAPA 1 **Carboxilación**. La gluconeogénesis se inicia con la carboxilación de piruvato para producir oxaloacetato. Como en la tercera etapa de la síntesis de los ácidos grasos (véase la figura 29.8), la reacción requiere de ATP y de la coenzima biotina que actúa como acarreador de CO_2.

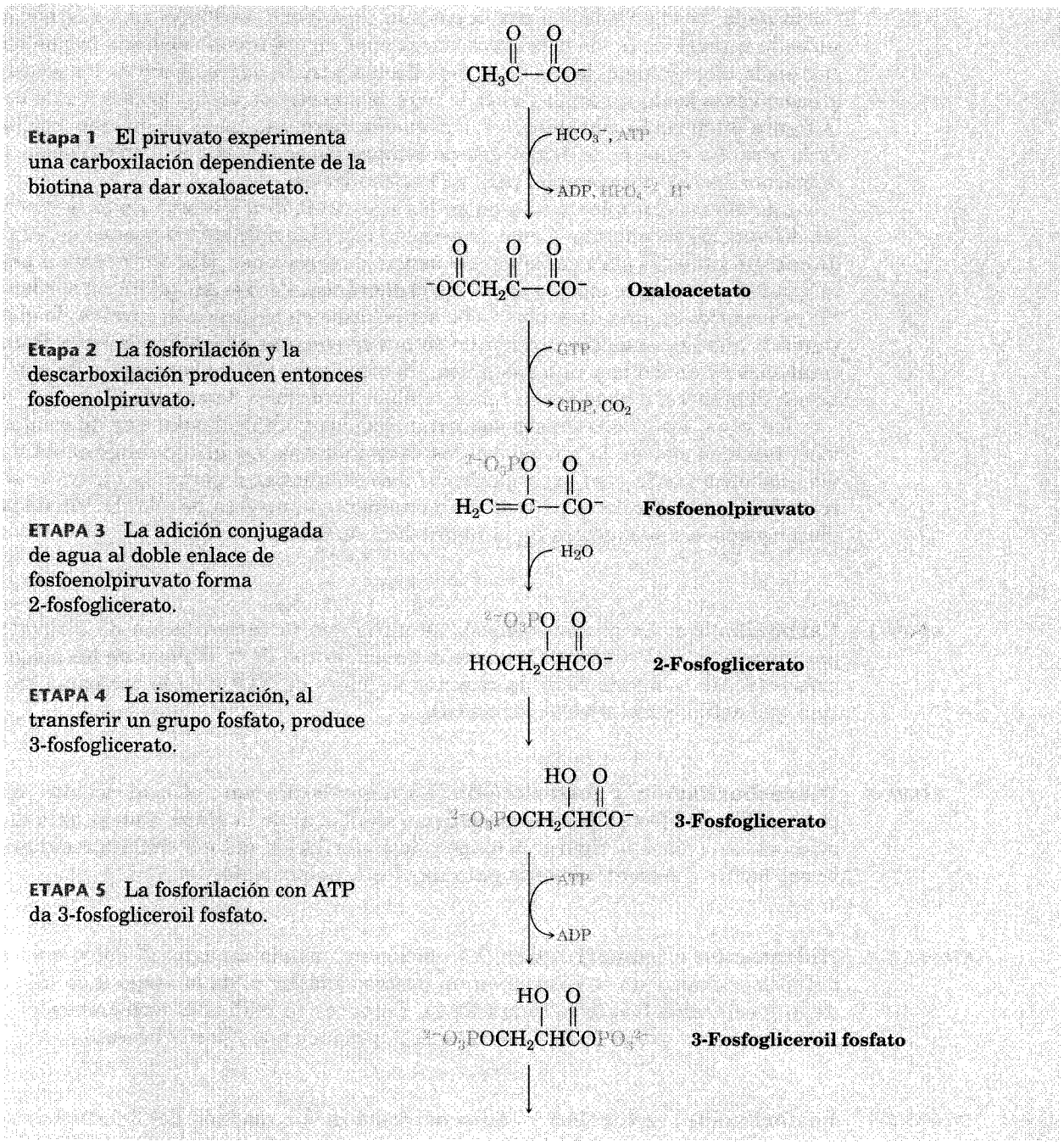
ETAPA 2 **Descarboxilación y fosforilación**. La descarboxilación del oxaloacetato, un β-cetoácido, se efectúa por un mecanismo similar al de la etapa 4 en el ciclo del ácido cítrico (véase la figura 29.6), pero la fosforilación del ion enolato resultante se efectúa concurrentemente para dar fosfoenolpiruvato.

ETAPAS 3–4 **Hidratación e isomerización**. La adición conjugada de agua al doble enlace del fosfoenolpiruvato se efectúa en un proceso similar al de la etapa 2 de la vía de la β-oxidación (véase la figura 29.2). Entonces se realiza la isomerización al transferirse un grupo fosfato del C2 al C3, produciendo 3-fosfoglicerato.

ETAPAS 5–7 **Fosforilación, reducción y tautomerización**. La reacción del 3-fosfoglicerato con ATP genera el acil fosfato correspondiente que es reducido por $NADH/H^+$ a un aldehído. La tautomerización ceto-enol del aldehído forma dihidroxiacetona fosfato, la misma reacción que sucede en la etapa 5 de la glicólisis (véase la figura 29.4).

FIGURA 29.9

La vía de la gluconeogénesis para la biosíntesis de la glucosa a partir de piruvato. Cada una de las etapas de este proceso se explican con más detalle en este mismo texto.

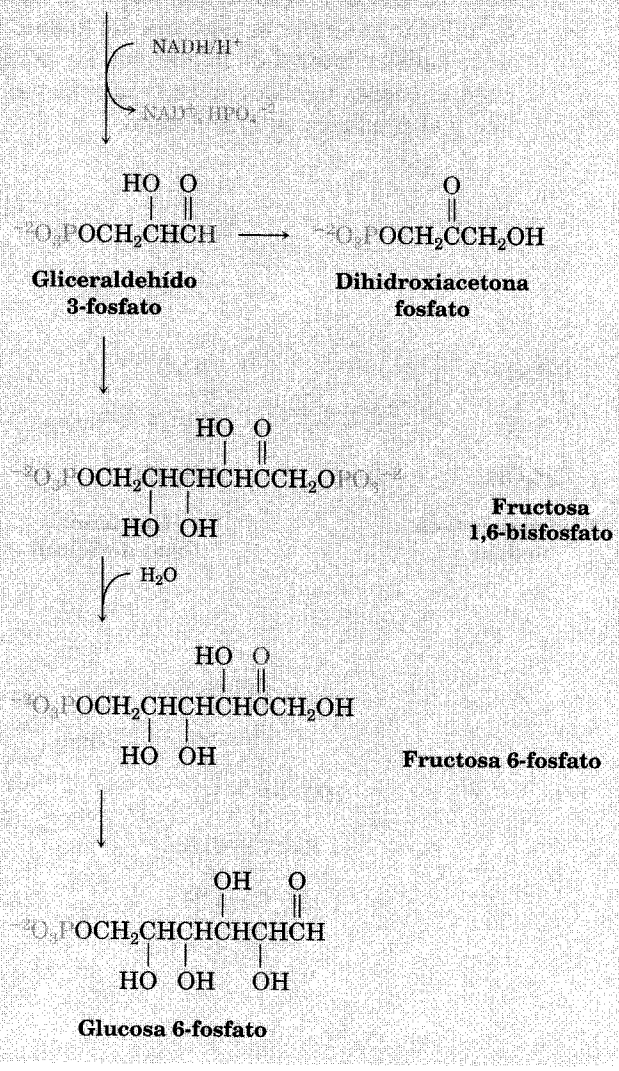


Etapas 6–7 La reducción produce gliceraldehído 3-fosfato que experimenta una tautomerización ceto-enol para dar fosfato de dihidroxiacetona.

Etapa 8 Las dos unidades de tres carbonos se unen por medio de una reacción aldólica para dar fructosa 1,6-bisfosfato.

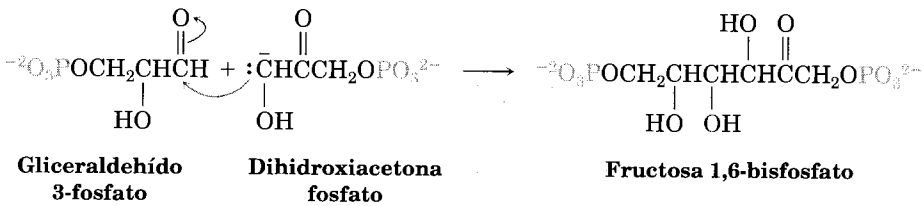
Etapa 9 Se efectúa la hidrólisis del grupo fosfato en C1, dando fructosa 6-fosfato.

Etapa 10 La tautomerización ceto-enol provoca el desplazamiento del grupo carbonilo de C2 a C1, dando glucosa 6-fosfato.

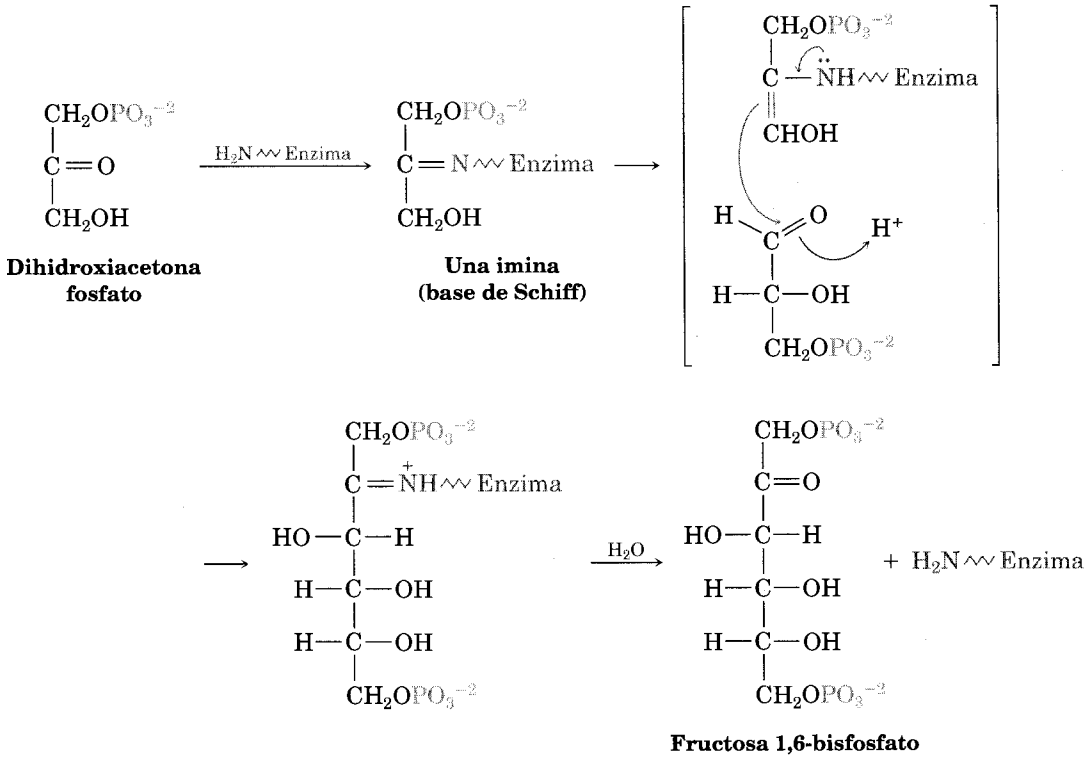


© 1995 JOHN MCMURRY

ETAPA 8 **Condensación aldólica.** El fosfato de dihidroxiacetona y el 3-fosfato de gliceraldehído, las dos unidades de tres carbonos producidas en la etapa 7 se unen en la etapa 8 para dar fructosa 1,6-bisfosfato. La reacción parecer ser una condensación aldólica (véase la sec. 23.2) entre el ion enolato del fosfato de dihidroxiacetona y el grupo carbonilo del 3-fosfato de gliceraldehído.



Como en la etapa 4 de la glicólisis (véase la figura 29.4), esta reacción "aldólica" realmente tiene lugar no en la cetona libre, sino en una imina (base de Schiff) formada por la reacción del fosfato de dihidroxiacetona con un grupo $-NH_2$ de la cadena lateral de la enzima. La pérdida de un protón del carbono vecino genera entonces una enamina (véase la sec. 19.9), sigue una reacción de tipo aldólico y el producto es hidrolizado.



ETAPAS 9–10 **Hidrólisis e isomerización.** La hidrólisis del grupo fosfato en C1 de la fructosa 1,6-bisfosfato , seguida de una isomerización ceto-enol del grupo carbonilo de C2 a C1, completa la gluconeogénesis. La isomerización es la inversa exacta de la etapa 2 en la glicólisis (véase la figura 29.4).

Problema 29.14 Escriba un mecanismo para la etapa 6 de la gluconeogénesis, la reducción de 3-fosfoglicéroil fosfato con $NADH/H^+$ para producir gliceraldehído 3-fosfato.

Problema 29.15 ¿En qué carbonos de la glucosa terminan los carbonos del $-CH_3$ del piruvato?

29.9 Algunas conclusiones sobre química biológica

Después de examinar las vías metabólicas, la conclusión principal sobre la química biológica consiste en señalar la similitud entre los mecanismos de las reacciones biológicas y los mecanismos de las reacciones que se producen en el laboratorio. En todas las vías descritas en este capítulo, términos como "formación de iminas", "reacción aldólica", "reacción de sustitución nucleofílica de acilo", "reacción E2" y "reacción de Claisen" aparecen constantemente. Las reacciones biológicas no son misteriosas —la teoría vitalista que se presentó al principio de este texto se descartó hace mucho tiempo. Ahora existen razones claras y comprensibles que nos permiten entender las reacciones que llevan a cabo los organismos vivos.

Una conclusión de importancia a la que podemos llegar después de estudiar las vías metabólicas presentadas en este capítulo es que todas las secuencias de las reacciones son lineales, excepto una. Solamente el ciclo del ácido cítrico es diferente, ya que es un proceso cerrado de reacciones que se inicia y termina con la misma sustancia. ¿Por qué la naturaleza utiliza una estrategia diferente para el ciclo del ácido cítrico? Aunque probablemente no hay una respuesta "correcta", una explicación puede ser de nuevo que la química de los organismos vivos debe seguir las mismas reglas de reactividad que la química en el laboratorio. Sin embargo, cuando una molécula relativamente grande y multifuncional como la acetil CoA es degradada, las opciones de los mecanismos son limitadas. Hay relativamente pocas reacciones disponibles para la degradación de la acetil CoA, si una vía lineal no es energéticamente posible. Si se emplea una vía cíclica con *intermediarios* multifuncionales, el rango de las elecciones de reacción disponibles será mucho mayor.

QUÍMICA EN ACCIÓN

Metabolismo basal

La cantidad mínima de energía por unidad de tiempo que un organismo debe consumir para permanecer vivo se llama *nivel metabólico basal* (*BMR* por sus siglas en inglés). Este nivel se mide monitoreando la respiración para encontrar la velocidad de consumo de oxígeno que es proporcional a la cantidad de energía usada. Asumiendo que un individuo consume una dieta mixta de grasas, carbohidratos y proteínas, aproximadamente, se requieren 4.82 kcal por cada litro de oxígeno consumido.

(continúa) ▶

El nivel promedio metabólico basal para los humanos es de aproximadamente 65 kcal/h o de 1560 kcal/día. Obviamente, el nivel varía para personas de diferente sexo, edad y condición física. Como regla, el BMR es más bajo para las personas mayores que para los jóvenes; es menor para las mujeres que para los hombres y es menor para personas con buena condición física que para quienes no hacen ejercicio y tienen sobrepeso. Sustancialmente, un BMR arriba del valor esperado indica un metabolismo inusualmente rápido, tal vez causado por una fiebre o por alguna anormalidad bioquímica.

El número total de calorías que una persona necesita por día es la suma del requerimiento basal más la energía usada para actividades físicas, como se muestra en la tabla 29.1. Una persona sedentaria necesita aproximadamente 30% por arriba del requerimiento basal por día; un individuo con actividad física ligera necesita alrededor de 50% más del requerimiento basal esperado y una persona muy activa, por ejemplo un atleta o un trabajador de la construcción, puede necesitar 100% arriba de los requerimientos basales esperados. Algunos atletas de alta resistencia cuando compiten en eventos en los que tienen que recorrer grandes distancias pueden utilizar 10 000 kcal/día por arriba del nivel basal. Cada día que su ingestión calórica sea superior a lo que usa, se almacena grasa en su cuerpo y aumenta su peso. Por el contrario, cada día que su ingestión calórica sea inferior a la que usa, se metaboliza la grasa de su cuerpo y su peso disminuye.

TABLA 29.1 Costo de energía de varias actividades físicas[a]

Actividad	Energía empleada (kcal/min)
Dormir	1.2
Leer sentado	1.6
Permanecer de pie	1.8
Caminar	3–6
Jugar tenis	7–9
Jugar baloncesto	9–10
Subir escaleras	10–15
Correr	9–22

[a]Para un hombre de 70 kg.



Los indios tarahumara que viven en los pueblos remotos de la Barranca del Cobre, México, están entre los mejores corredores de resistencia del mundo, queman hasta 10 000 kcal en carreras de más de 100 millas.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

anabolismo, 1194
anhídrido de ácido fosfórico, 1196
cadena de transporte de electrones, 1194
catabolismo, 1194
ciclo del ácido cítrico, 1194, 1212
digestión, 1194
glicólisis, 1203
gluconeogénesis, 1221
metabolismo, 1194
transaminación, 1216
vía de la β-oxidación, 1199

Metabolismo es la suma de todas las reacciones químicas que se llevan a cabo en el organismo. Al conjunto de reacciones que rompen las moléculas grandes en fragmentos más pequeños se le llama **catabolismo**; las reacciones que forman moléculas grandes a partir de pedazos pequeños se llaman **anabolismo**. Aunque los detalles de ciertas vías metabólicas algunas veces son complejos, todas las reacciones que ocurren siguen las reglas normales de la reactividad de la química orgánica.

El catabolismo de las grasas se inicia con la **digestión**, en la cual las uniones éster son hidrolizadas para dar glicerol y ácidos grasos. Éstos son degradados en la **vía de la β-oxidación** en cuatro etapas por remoción de dos carbonos a la vez, produciendo acetil CoA. El catabolismo de los carbohidratos empieza con la hidrólisis de las uniones glucósido para dar glucosa, la cual se degrada por la vía de diez etapas de la **glicólisis**. El piruvato, producto inicial de la glicólisis, se convierte, entonces, en acetil CoA. Los grupos acetilo producidos por la degradación de grasas y carbohidratos entran de inmediato en el **ciclo del ácido cítrico**, que tiene ocho etapas, en donde son degradados después a CO_2.

El catabolismo de las proteínas es más complejo que el de las grasas o los carbohidratos porque cada uno de los 20 diferentes aminoácidos se degrada por única vía propia. En general, los átomos de nitrógeno del amino son removidos y las sustancias restantes son convertidas en compuestos que ingresan al ciclo del ácido cítrico. La mayor parte de los aminoácidos pierden su átomo de nitrógeno por **transaminación**, una reacción en la cual el grupo $-NH_2$ del aminoácido cambia de lugar con el grupo ceto de un ácido α-cetónico; por ejemplo, el α-cetoglutarato. Los productos son un nuevo α-ceto ácido y un glutamato. La oxidación y la hidrólisis del glutamato producen el ion amonio.

La energía liberada en las vías catabólicas se usa en la cadena de transporte de electrones para fabricar moléculas de adenosina trifosfato (ATP). El ATP es el resultado final del catabolismo de los alimentos, se acopla y conduce muchas otras reacciones que de otro modo serían desfavorables.

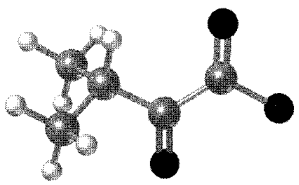
Las biomoléculas se pueden sintetizar así como degradar, aunque las vías para el anabolismo y el catabolismo no son inversas exactas. Los ácidos grasos son biosintetizados a partir del ácido acético en una vía de ocho etapas y los carbohidratos son formados a partir de piruvato por la vía de diez etapas de la **gluconeogénesis**.

Visualización de la química

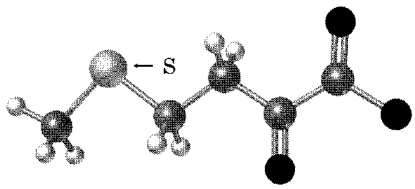
(Los problemas 29.1 al 29.15 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

29.16 Identifique al aminoácido que es un precursor catabólico de cada uno de los α-ceto ácidos siguientes (negro = O)

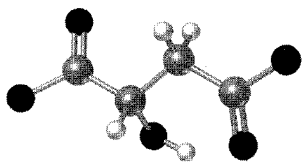
(a)



(b)



29.17 Identifique el siguiente compuesto intermediario en el ciclo del ácido cítrico y diga si su estereoquímica es *R* o *S*.



Problemas adicionales

29.18 ¿Qué eventos químicos se efectúan durante la digestión de los alimentos?

29.19 ¿Cuál es la diferencia entre digestión y metabolismo?

29.20 ¿Cuál es la diferencia entre anabolismo y catabolismo?

29.21 Dibuje la estructura de la adenosina *mono*fosfato (AMP), un intermediario en varias de las vías bioquímicas.

29.22 La adenosina monofosfato cíclica (AMP cíclico), un modulador de la acción de las hormonas, está relacionada con AMP (véase el problema 29.21) pero tiene su grupo fosfato enlazado a *dos* grupos hidroxilo en C3′ y C5′ del azúcar. Dibuje la estructura del AMP cíclico.

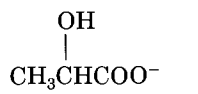
29.23 ¿Qué clase de reacción general efectúa el ATP?

29.24 ¿Qué clase de reacción general lleva a efecto el NAD^+?

29.25 ¿Qué clase de reacción realiza el FAD?

29.26 ¿Por qué las vías de la glicólisis y de la gluconeogénesis no son inversas exactas?

29.27 El lactato, un producto del catabolismo de la glucosa en músculos sin oxígeno, se puede convertir en piruvato por oxidación. ¿Qué coenzima piensa que se necesita? Escriba la ecuación en la forma bioquímica normal utilizando una flecha curvada.



Lactato

29.28 ¿Cuántas moles de acetil CoA se producen por catabolismo de las sustancias siguientes?
(a) 1.0 mol de glucosa
(b) 1.0 mol de ácido palmítico
(c) 1.0 mol de maltosa

29.29 ¿Cuántos gramos de acetil CoA (PM = 809.6 uma) se producen por catabolismo de las sustancias siguientes?
(a) 100.0 g de glucosa
(b) 100.0 g de ácido palmítico
(c) 100.0 g de maltosa

29.30 ¿Cuál de las sustancias que aparecen en la lista del problema 29.29 es el precursor más eficiente de la acetil CoA tomando como base el peso?

29.31 Haga una lista de la secuencia de intermediarios que participan en el catabolismo del glicerol a partir de grasas hidrolizadas para producir acetil CoA.

29.32 Escriba la ecuación para la etapa final de la vía de la β-oxidación de cualquier ácido graso con un número par de átomos de carbono.

29.33 Muestre los productos de cada una de las reacciones siguientes:

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}SCoA \xrightarrow[\text{Acetil CoA deshidrogenasa}]{FAD \;\; FADH_2} ?$

(b) El producto de (a) $+ H_2O \xrightarrow[\text{hidratasa}]{\text{Enoil CoA}} ?$

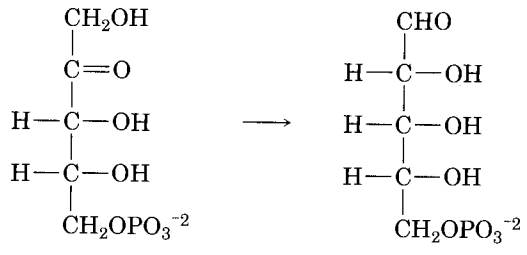
(c) El producto de (b) $\xrightarrow[\beta\text{-Hidroxiacil CoA deshidrogenasa}]{NAD^+ \;\; NADH/H^+} ?$

29.34 ¿Cuál es la estructura del α-cetoácido formado por transaminación de cada uno de los siguientes aminoácidos?
(a) Treonina
(b) Fenilalanina
(c) Asparagina

29.35 ¿Qué cofactor de enzima está asociado con cada una de las siguientes clases de reacciones?
(a) Transaminación
(b) Carboxilación de una cetona
(c) Descarboxilación de un α-cetoácido

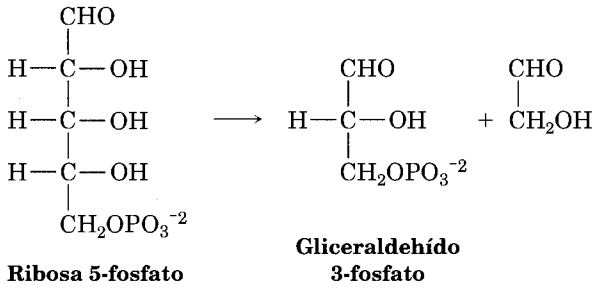
29.36 La vía de la glicólisis que se presenta en la figura 29.4 tiene varios intermediarios que contienen grupos fosfato. ¿Por qué el 3-fosfogliceroil fosfato y el fosfoenolpiruvato pueden transferir un grupo fosfato al ADP, mientras que la glucosa 6-fosfato no puede hacerlo?

29.37 En la vía de la *pentosa fosfato* para la degradación de azúcares, la ribulosa 5-fosfato es convertida en ribosa 5-fosfato. Proponga un mecanismo para la isomerización.



Ribulosa 5-fosfato **Ribosa 5-fosfato**

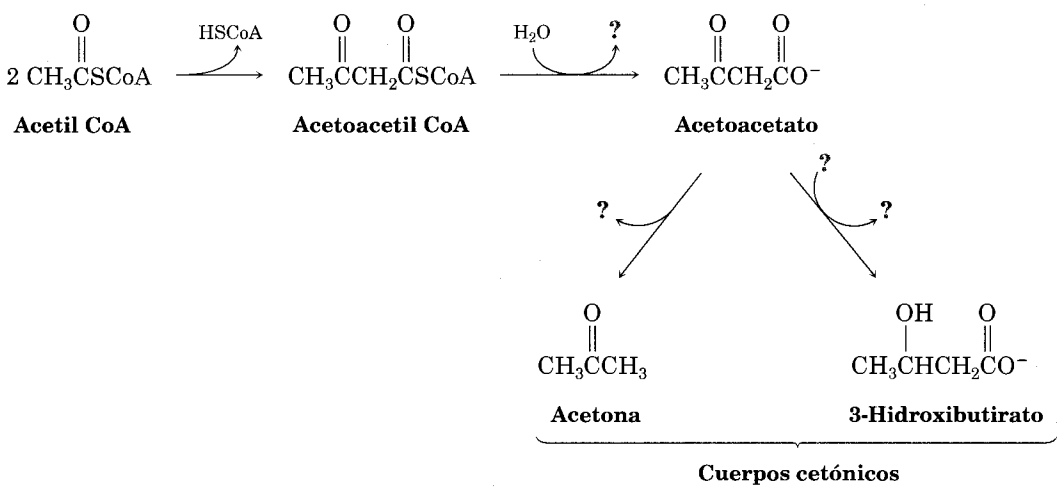
29.38 Otra etapa en la vía de la pentosa fosfato para la degradación de azúcares (véase el problema 29.37) es la conversión de ribosa 5-fosfato a gliceraldehído 3-fosfato. ¿Qué clase de proceso orgánico está ocurriendo? Proponga un mecanismo para la conversión.



Ribosa 5-fosfato — **Gliceraldehído 3-fosfato**

29.39 Escriba un mecanismo para la conversión de α-cetoglutarato en succinil CoA en la etapa del ciclo del ácido cítrico (véase la figura 29.6).

29.40 Lo primero que le sucede a la acetil CoA bajo condiciones metabólicas normales es la degradación en el ciclo del ácido cítrico para producir CO_2. Sin embargo, cuando el organismo está estresado por inanición prolongada, la acetil CoA es convertida en compuestos que reciben el nombre de *cuerpos cetónicos*, los cuales emplea el cerebro como un combustible temporal. Complete la información faltante, la cual se indica por los signos de interrogación, en la siguiente vía bioquímica para la síntesis de cuerpos cetónicos a partir del acetil CoA:



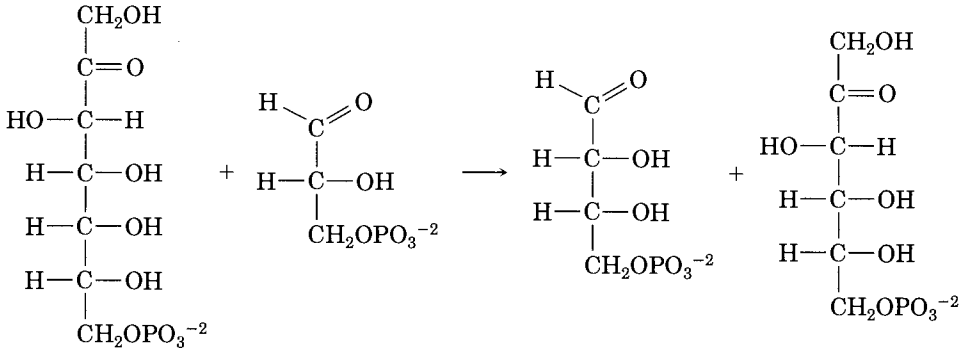
Acetil CoA — **Acetoacetil CoA** — **Acetoacetato**

Acetona — **3-Hidroxibutirato**

Cuerpos cetónicos

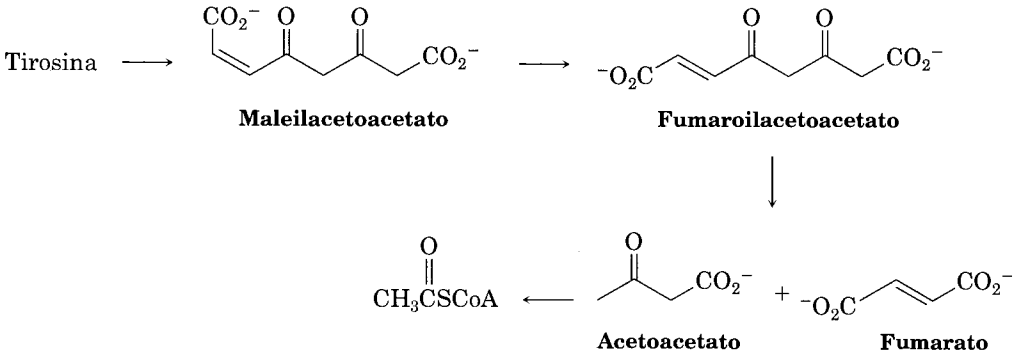
29.41 La reacción inicial del problema 29.40, la conversión de dos moléculas de acetil CoA en una molécula de acetoacetil CoA, es una reacción de Claisen. Considerando que hay una base presente, muestre el mecanismo de la reacción.

29.42 La sedoheptulosa 7-fosfato reacciona con gliceraldehído 3-fosfato en presencia de una enzima transaldolasa para producir eritrosa 4-fosfato y fructosa 6-fosfato. Proponga un mecanismo.



D-Sedoheptulosa 7-fosfato + **Gliceraldehído 3-fosfato** → **D-Eritrosa 4-fosfato** + **Fructosa 6-fosfato**

29.43 El aminoácido tirosina es degradado biológicamente por una serie de etapas que incluyen las transformaciones siguientes:



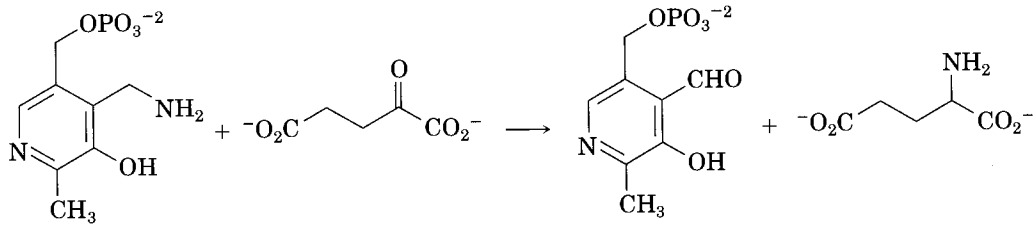
Maleilacetoacetato **Fumaroilacetoacetato** **Acetoacetato** **Fumarato**

La doble isomerización del maleilacetoacetato a fumaroil acetoacetato es catalizada prácticamente por cualquier nucleófilo, $:Nu^-$. Proponga un mecanismo.

29.44 Proponga un mecanismo químicamente razonable para la conversión biológica del fumaroilacetato a fumarato más acetoacetato (véase el problema 29.43).

29.45 Proponga un mecanismo químicamente razonable para la conversión biológica de acetoacetato en acetil CoA (véase el problema 29.43).

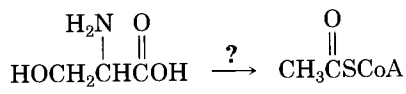
29.46 Vimos en la sec. 29.6 que la primera etapa en el metabolismo de la mayor parte de los aminoácidos es la transaminación, un proceso en el cual el grupo amino del aminoácido se intercambia con el grupo ceto del α-cetoglutarato. La reacción del aminoácido con fosfato de piridoxal da fosfato de piridoxamina, que entonces reacciona con α–cetoglutarato para dar glutamato y regenerar el fosfato de piridoxal.



Fosfato de piridoxamina **α-Cetoglutarato** **Fosfato de piridoxal** **Glutamato**

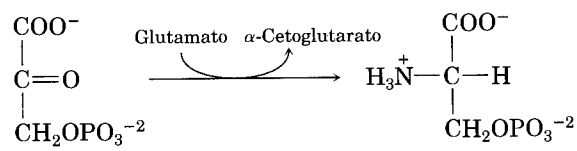
(a) La primera etapa en la reacción del fosfato de piridoxamina con α-cetoglutarato es la formación de una imina. Dibuje su estructura.
(b) La imina se rearregla entonces a una imina diferente, la cual experimenta hidrólisis para dar fosfato de piridoxal y glutamato. Dibuje la estructura de la segunda imina y proponga un mecanismo para su formación.

29.47 Diseñe su propia vía de degradación. Ya conoce las reglas (mecanismos orgánicos) pues ha visto las clases de reacciones que se efectúan en las degradaciones biológicas de grasas y carbohidratos en acetil CoA. Si usted fuera la madre naturaleza, ¿qué serie de etapas utilizaría para degradar el aminoácido serina a acetil CoA?



Serina **Acetil CoA**

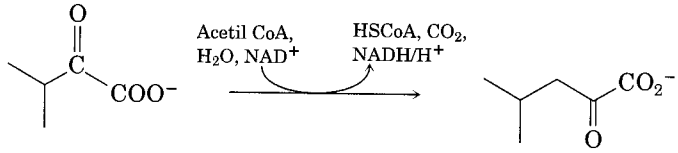
29.48 El aminoácido serina es biosintetizado por una ruta en la que participa el 3-fosfohidroxipiruvato que reacciona con glutamato. Proponga un mecanismo.



3-Fosfohidroxipiruvato **3-Fosfoserina**

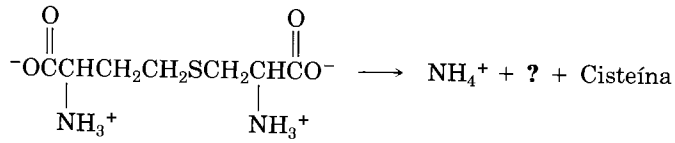
29.49 El aminoácido leucina se biosintetiza a partir de α-cetoisocaproato, el cual se prepara a partir de α-cetoisovalerato por una ruta de etapas múltiples que comprende: (1) reacción con acetil CoA, (2) hidrólisis, (3) deshidratación, (4) hidratación, (5) oxidación y (6) descar-

boxilación. Muestre las etapas en la transformación y proponga un mecanismo para cada uno.



α-Cetoisovalerato **α-Cetoisocaproato**

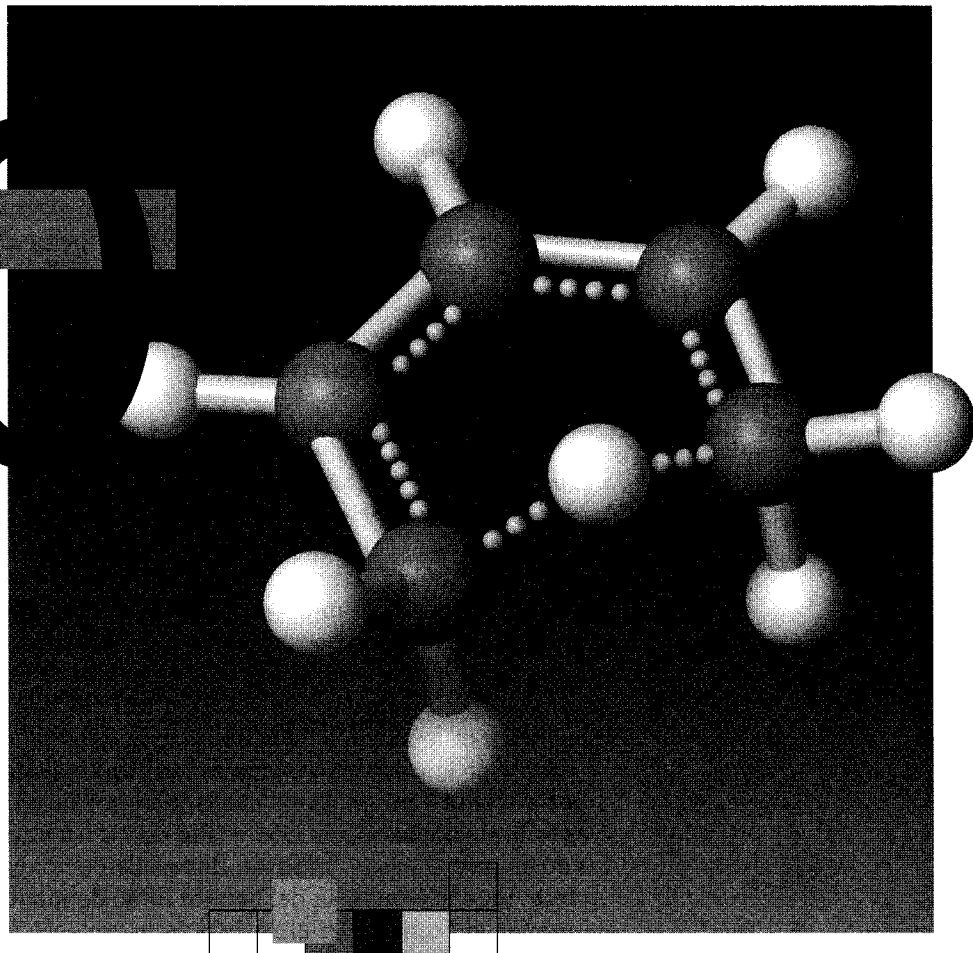
29.50 El aminoácido cisteína, $C_3H_7NO_2S$, se biosintetiza a partir de una sustancia llamada cistationina por una vía de etapas múltiples.



Cistationina

(a) La primera etapa es una transaminación. ¿Cuál es el producto?
(b) La segunda etapa es una reacción E2. Muestre los productos y el mecanismo de la reacción.
(c) La etapa final es una reducción de doble enlace. ¿Qué cofactor orgánico se requiere para esta reacción y cuál es el producto representado por el signo de interrogación en la ecuación?

30



Orbitales y química orgánica: reacciones pericíclicas

La mayor parte de las reacciones tiene lugar por mecanismos polares en los cuales un nucleófilo dona dos electrones a un electrófilo, con lo que se establece un enlace nuevo. Otras reacciones se presentan a través de mecanismos de radicales; en éstos, cada uno de los dos reactivos dona un electrón para la formación de otro enlace. Aunque siempre hay más por aprender, ambas clases se han estudiado durante muchos años y se comprenden bien hasta cierto punto.

En cambio, sólo hasta fechas recientes se comenzó a trabajar con los principios fundamentales de las *reacciones pericíclicas*, la tercera clase más importante de los mecanismos de reacción. Una **reacción pericíclica** ocurre mediante un proceso concertado a través de un estado de transición cíclico. La palabra *concer-*

tado significa que todos los cambios en los enlaces se efectúan al mismo tiempo en solo una etapa; no participan compuestos intermediarios. Más que tratar de ampliar esta definición en este momento, empecemos por revisar algunas de las ideas de la teoría de orbitales moleculares introducida en las secciones 1.9 y 14.3. Analizaremos por separado los tres tipos principales de reacciones pericíclicas: *reacciones electrocíclicas, cicloadiciones* y *rearreglos sigmatrópicos.*

30.1 Orbitales moleculares de sistemas conjugados π

Según vimos en el capítulo 14, un dieno o polidieno *conjugado* tiene enlaces dobles y sencillos alternados. De acuerdo con la teoría del orbital molecular (OM), sección 14.3, los orbitales p en los carbonos con hibridación sp^2 de un polieno conjugado interactúan para formar un conjunto de orbitales moleculares cuyas energías dependen del número de *nodos* que tienen entre los núcleos. Los orbitales moleculares con pocos nodos poseen menos energía que los orbitales atómicos p aislados y son *OM de enlace*; los orbitales moleculares con más nodos tienen mayor energía que los orbitales p aislados y son *OM de antienlace.* Los orbitales moleculares π del etileno y del 1,3-butadieno se presentan en las figuras 14.1 y 14.2.

Un tipo similar de descripción orbital molecular se puede derivar para cualquier sistema conjugado de electrones π. Por ejemplo, el 1,3,5-hexatrieno posee tres enlaces dobles y seis OM π (Fig 30.1). En *estado basal*, sólo tres de los orbitales de enlace, ψ_1, ψ_2, y ψ_3, están llenos. Sin embargo, por irradiación con luz ultravioleta, un electrón pasa del orbital lleno de mayor energía (ψ_3) al orbital no lleno de menor energía (ψ_4*); el resultado es un *estado excitado* (Sec. 14.11) En dicho estado, ψ_3 y ψ_4* están medio llenos. (Un asterisco denota un orbital de antienlace.)

30.2 Orbitales moleculares y reacciones pericíclicas

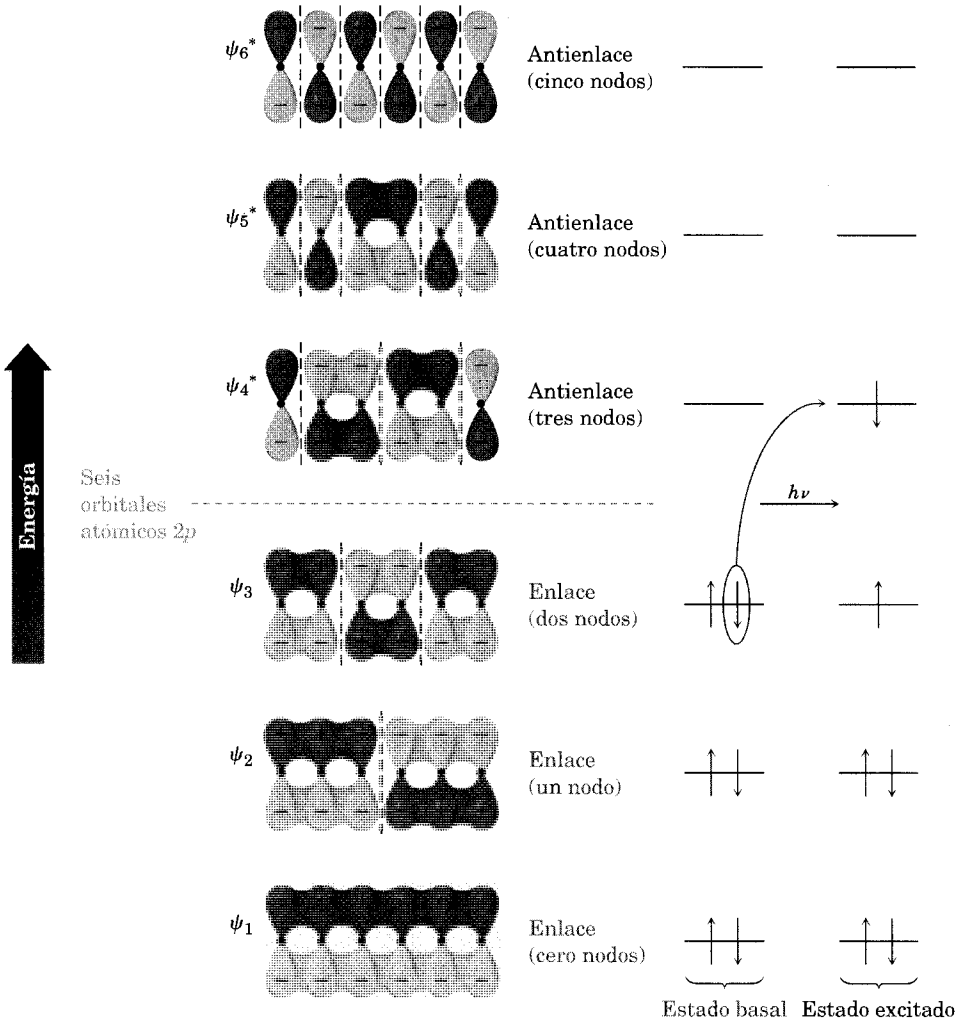
¿Qué tienen que ver los orbitales y sus nodos con las reacciones pericíclicas? La respuesta es: *todo.* De acuerdo con una serie de reglas formuladas a mediados de los sesenta por R. B. Woodward y Roald Hoffmann, una reacción pericíclica es posible sólo si las simetrías de los OM reactivos son las mismas que la simetrías de los OM del producto. En otras palabras, los *lóbulos de los orbitales moleculares (OM) reactivos deben tener el signo algebraico correcto para que ocurra el enlace en el estado de transición que lleva al producto.*

Si las simetrías de los orbitales de reactivo y producto coinciden o "se correlacionan", **la simetría permite** la reacción. Si las simetrías no se correlacionan, **la simetría no permite** la reacción. Con frecuencia, las reacciones que permiten la simetría ocurren en condiciones relativamente ligeras, pero las reacciones no permitidas no pueden realizarse por vías concertadas. Quizá se presenten por vías no concertadas o no se efectúen.

Las reglas de Woodward–Hoffmann para las reacciones pericíclicas requieren un análisis de todos los orbitales moleculares de reactivos y productos, pero Kenichi Fukui, de la Universidad Imperial de Kioto, Japón, introdujo una versión simplificada. De acuerdo con Fukui, necesitamos considerar sólo *dos* orbitales moleculares, llamados **orbitales frontera**. Estos orbitales frontera son los **orbi-**

FIGURA 30.1 ▼

Los seis orbitales moleculares π del 1,3,5-hexatrieno. En el estado basal, sólo los tres OM de enlace están ocupados. En el estado excitado, ψ_3 y ψ_4^* cada uno tiene un electrón.



tales moleculares de mayor ocupación (OMMAO u **HOMO**, por sus siglas en inglés) y **de menor ocupación (OMMEO** o **LUMO**, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, en estado basal, en el 1,3,5-hexatrieno, ψ_3 es el OMMAO y ψ_4^* es el OMMEO (Fig. 30. 1). Sin embargo, en el *estado excitado* del 1,3,5-hexatrieno, ψ_4^* es el OMMAO y ψ_5^* es el OMMEO.

Robert Burns Woodward

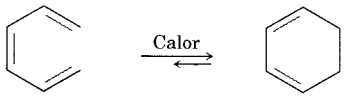
Robert Burns Woodward nació en 1917 en Boston, Massachusetts. Ingresó al MIT a los 16 años, fue expulsado, reingresó, obtuvo su pregrado a los 19 y el doctorado a los 20. Luego se cambió a la Universidad de Harvard, donde se incorporó a la facultad a la edad de 23. Sus vastas contribuciones científicas incluyen la determinación de la estructura de la penicilina y la transformación del campo de la química orgánica sintética en una especie de arte. Recibió el Premio Nobel en 1965 por su trabajo en síntesis orgánica. Murió en 1979.

Problema 30.1 Vuelva a las figuras 14.1 y 14.2, y diga cuál orbital es el OMMAO y cuál es el OMMEO para los estados basal y excitado del etileno y del 1,3-butadieno.

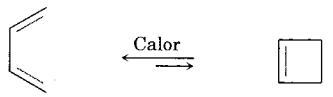
30.3 Reacciones electrocíclicas

La mejor forma de comprender cómo afecta la simetría de los orbitales a las reacciones pericíclicas es observar algunos ejemplos. Veamos primero un grupo de rearreglos poliénicos llamadas *reacciones electrocíclicas*. Una **reacción electrocíclica** es un proceso pericíclico que comprende la ciclación de un polieno conjugado. Un enlace π se rompe, los otros enlaces π cambian de posición y se forma un enlace σ nuevo, lo que da como resultado un compuesto cíclico. Por ejemplo, un trieno conjugado se puede convertir en un ciclohexadieno y un dieno conjugado, en un ciclobuteno.

Ambas reacciones son reversibles y la posición del equilibrio depende del caso específico. En general, el equilibrio trieno $\rightleftarrows$ ciclohexadieno favorece el producto de anillo cerrado, mientras que el equilibrio dieno $\rightleftarrows$ ciclobuteno favorece al producto sin tensiones de anillo abierto.



Trieno conjugado **Ciclohexadieno**



Dieno conjugado **Ciclobuteno**

Roald Hoffmann

Roald Hoffmann nació en 1937 en Zloczow, Polonia. Cuando era niño sobrevivió el Holocausto escondiéndose en el ático de una escuela de un pueblo. En 1949, emigró a Estados Unidos, donde recibió una licenciatura en la Universidad de Columbia y un doctorado en la Universidad de Harvard en 1962. Se cambió a la Universidad de Cornell, donde permaneció como profesor. En 1981 recibió el Premio Nobel de Química.

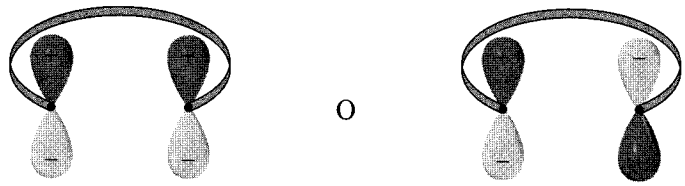
Kenichi Fukui

Kenichi Fukui nació en 1918 en la Prefectura de Nara, Japón, y recibió su doctorado en 1948 en la Universidad Imperial de Kioto. Permaneció en dicha universidad como profesor de química hasta 1982, cuando se convirtió en rector de la institución de 1982 a 1988. En 1981 recibió el Premio Nobel de Química, el primero de sus paisanos con esa distinción. Murió en 1998.

La característica más sorprendente de las reacciones electrocíclicas es su estereoquímica. Por ejemplo, cuando se calienta (2*E*,4*Z*,6*E*)-octatrieno sólo produce *cis*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno, en tanto que el (2*E*,4*Z*,6*Z*)-octatrieno nada más da *trans*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno. Sin embargo, hay que hacer notar que los resultados estereoquímicos cambian por completo cuando las reacciones se efectúan en condiciones llamada *fotoquímicas*, más que en condiciones térmicas. La irradiación de (2*E*,4*Z*,6*E*)-octatrieno con luz ultravioleta produce trans-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno (Fig. 30.2).

Un resultado similar se obtiene para la apertura térmica del anillo electrocíclico de 3,4-dimetilciclobuteno. El isómero trans produce sólo (2*E*,4*E*)-hexadieno cuando se calienta, y el isómero cis, nada más (2*E*,4*Z*)-hexadieno. Sin embargo, por irradiación UV, los resultados son opuestos: la ciclación del isómero 2*E*,4*E* en condiciones fotoquímicas forma el producto *cis* (Fig. 30.3).

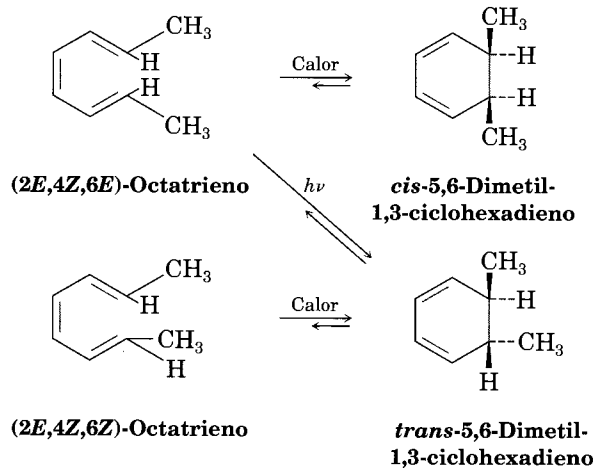
Para explicar estos resultados necesitamos fijarnos en los dos lóbulos más exteriores de los OM del polieno –aquellos que interactúan cuando se efectúa el enlace. Existen dos posibilidades: los lóbulos de signo igual pueden estar del mismo lado o en lados opuestos de la molécula.



Lóbulos iguales del mismo lado **Lóbulos iguales en lados opuestos**

FIGURA 30.2

Interconversión electrocíclica de isómeros del 2,4,6-octatrieno y de los isómeros del 5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno.

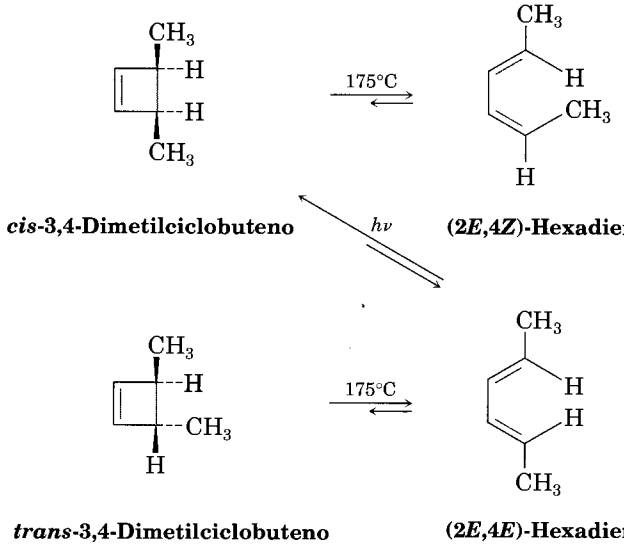


(2*E*,4*Z*,6*E*)-Octatrieno **(2*E*,4*Z*,6*Z*)-Octatrieno**

***cis*-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno** ***trans*-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno**

FIGURA 30.3

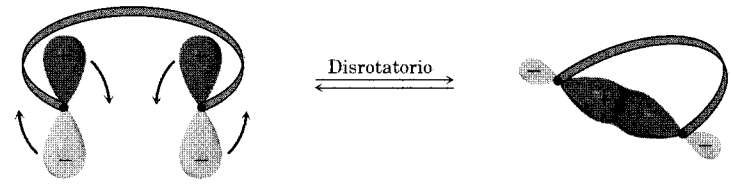
Interconversiones electrocíclicas de los isómeros del 2,4-hexadieno y de los isómeros del 3,4-dimetilciclobuteno.



***cis*-3,4-Dimetilciclobuteno** **(2*E*,4*Z*)-Hexadieno**

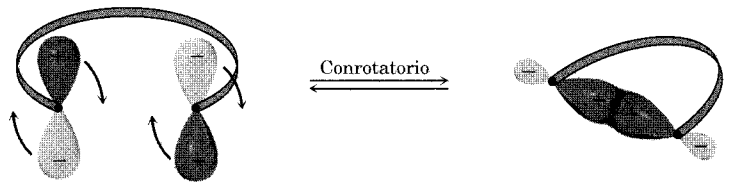
***trans*-3,4-Dimetilciclobuteno** **(2*E*,4*E*)-Hexadieno**

Para que se forme un enlace, los lóbulos π más exteriores deben rotar de modo que se logre una interacción enlazante favorable: un lóbulo positivo con un lóbulo positivo o uno negativo con un negativo. Si los dos lóbulos de signo igual están del *mismo* lado de la molécula, ambos orbitales deben rotar en direcciones *opuestas* –uno en el sentido del reloj y el otro a contrarreloj. Esta clase de movimiento suele denominarse **disrotatorio**.



En sentido del reloj **A contrareloj**

A la inversa, si los lóbulos del mismo signo están en lados *opuestos* de la molécula, ambos orbitales deben girar en la *misma* dirección, sea en sentido del reloj o a contrarreloj. Esta clase de movimiento se llama **conrotatorio**.



En sentido del reloj **En sentido del reloj**

30.4 Estereoquímica de las reacciones electrocíclicas térmicas

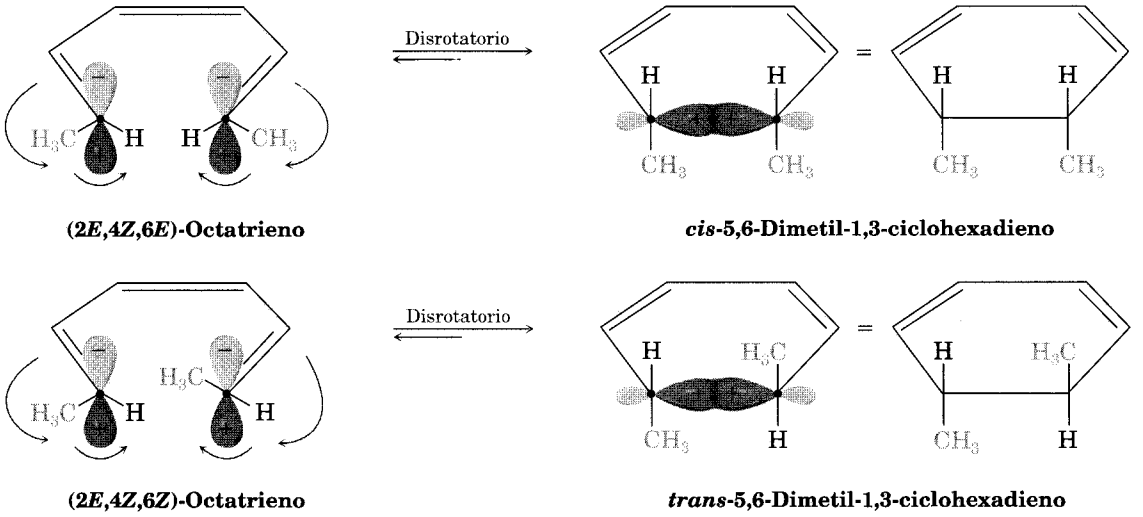
¿Cómo podemos predecir si en un caso dado se efectuará un movimiento conrotatorio o disrotatorio? De acuerdo con la teoría de los orbitales de frontera, *la simetría del polieno OMMAO determina la estereoquímica de una reacción electrocíclica.* Los electrones en el OMMAO están en el nivel de energía más alto, sostienen a los electrones con menos fuerza y por ello se mueven con más facilidad en el curso de una reacción. En las reacciones térmicas, se utiliza la configuración electrónica en estado basal para identificar el OMMAO; en las reacciones fotoquímicas se emplea la configuración electrónica en estado excitado.

Veamos de nuevo el cierre térmico de un anillo de trienos conjugados. De acuerdo con la figura 30.1, el OMMAO de un trieno conjugado en su estado basal tiene lóbulos de signo igual en el mismo lado de la molécula, simetría que predice el cierre disrotatorio del anillo. La ciclación disrotatoria es exactamente la que se observa en la ciclación térmica del 2,4,6-octatrieno. El isómero 2*E*,4*Z*,6*E* origina el producto *cis*; el isómero 2*E*,4*Z*,6*Z*, el producto *trans* (Fig. 30.4)

En la misma forma, el estado basal OMMAO de un dieno conjugado (Fig. 14.2) tiene una simetría que predice el cierre conrotatorio del anillo. Sin embargo, en la práctica sólo es posible observar la reacción del dieno conjugado en la dirección inversa (ciclobuteno → dieno) debido a la posición del equilibrio. Por

FIGURA 30.4

Las ciclaciones térmicas de los 2,4,6-octatrienos se efectúan por cierres disrotatorios de los anillos.



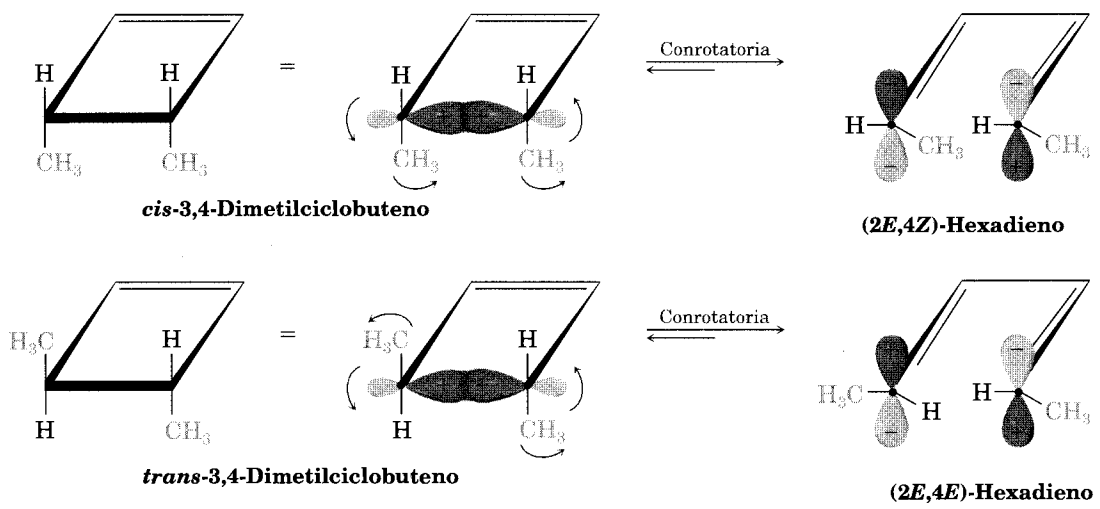
(2*E*,4*Z*,6*E*)-Octatrieno ***cis*-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno**

(2*E*,4*Z*,6*Z*)-Octatrieno ***trans*-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno**

tanto, predecimos que el anillo del 3,4-dimetilciclobuteno se *abrirá* de una forma conrotatoria, que es la observada. El *cis*-3,4-dimetilciclobuteno produce (2*E*,4*Z*)-hexadieno, y el trans-3,4-dimetilciclobuteno, (2*E*,4*E*)-hexadieno por dicha apertura (Fig. 30.5).

FIGURA 30.5

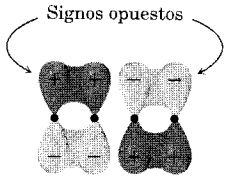
Las aperturas térmicas del anillo del *cis*- y *trans*-dimetilciclobuteno se efectúan por vías conrotatorias.



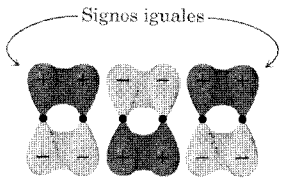
***cis*-3,4-Dimetilciclobuteno** **(2*E*,4*Z*)-Hexadieno**

***trans*-3,4-Dimetilciclobuteno** **(2*E*,4*E*)-Hexadieno**

Note que un dieno conjugado y un trieno conjugado reaccionan en sentidos estereoquímicos opuestos. El dieno se abre y se cierra mediante una vía conrotatoria, mientras que el trieno lo hace por una vía disrotatoria. Esta diferencia de curso obedece a las simetrías diferentes de los orbitales moleculares de mayor ocupación del dieno y el trieno.



OMMAO del dieno



OMMAO del trieno

Vemos que existe una relación de alternancia entre el número de pares de electrones (dobles enlaces) que experimentan la reorganización del enlace y la estereoquímica de apertura o cierre del anillo. Los polienos con un número par de pares de electrones experimentan reacciones electrocíclicas térmicas en un sentido conrotatorio, mientras que los polienos con un número impar de pares de electrones presentan las mismas reacciones en sentido disrotatorio.

Problema 30.2 Dibuje los productos que espera de las ciclaciones conrotatoria y disrotatoria del (2Z,4Z,6Z)-octatrieno. ¿Cuál de las dos vías espera que siga la reacción térmica?

Problema 30.3 El *trans*-3,4-dimetilciclobuteno se puede abrir por dos vías conrotatorias para dar (2*E*,4*E*)-hexadieno o (2*Z*,4*Z*)-hexadieno. Explique primero por qué ambos productos tienen simetría permitida y luego por qué sólo se obtiene el isómero 2*E*,4*E* en la práctica.

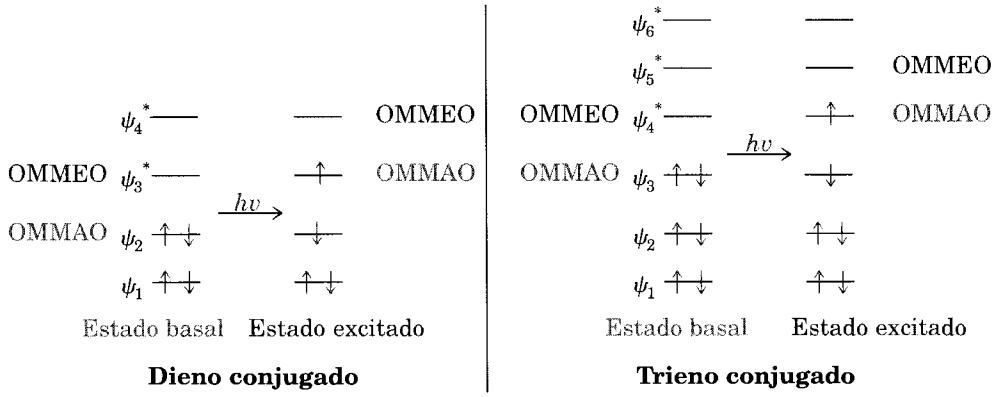
30.5 Reacciones electrocíclicas fotoquímicas

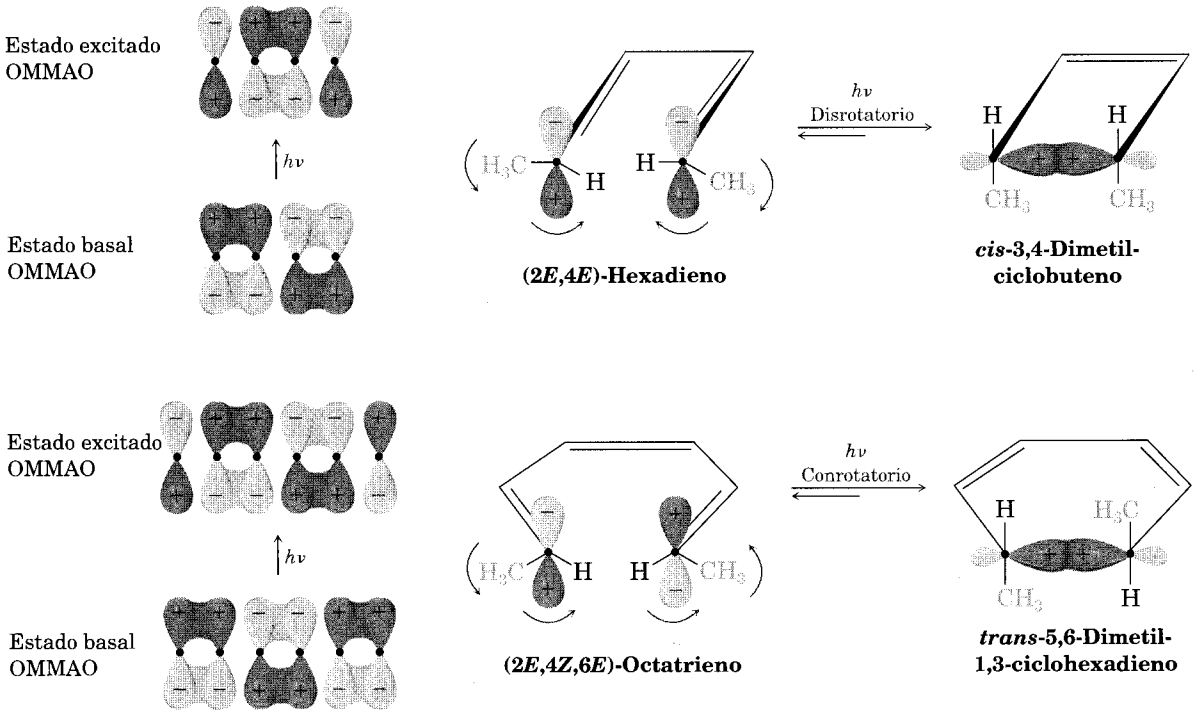
Hicimos notar con anterioridad que las reacciones electrocíclicas fotoquímicas toman un curso estereoquímico diferente que sus contrapartes térmicas; ahora podemos explicar esta diferencia. La irradiación ultravioleta de un polieno causa la excitación de un electrón del estado basal OMMAO al estado basal OMMEO. Por ejemplo, la irradiación de un dieno conjugado excita un electrón de ψ_2 a ψ_3^* y la irradiación de un trieno conjugado, un electrón de ψ_3 a ψ_4^* (Fig. 30.6).

Dado que la excitación electrónica cambia las simetrías de OMMAO y OMMEO (**o**rbital **m**olecular de **ma**yor y **me**nor **o**cupación, respectivamente), también altera la estereoquímica de la reacción. Por ejemplo, el (2*E*,4*E*)-hexadieno experimenta ciclación fotoquímica mediante una vía disrotatoria, en tanto que la reacción química es conrotatoria. De modo similar, el (2*E*,4*Z*,6*E*)-octatrieno sufre una ciclación fotoquímica por una vía conrotatoria, mientras que la reacción térmica es disrotatoria.

FIGURA 30.6 ▼

Configuraciones electrónicas en los estados basal y excitado de dienos y trienos conjugados.





Las reacciones electrocíclicas, térmicas y fotoquímicas *siempre* tienen lugar con estereoquímica opuesta porque las simetrías de los orbitales frontera siempre son diferentes. En la tabla 30.1 se dan algunas reglas sencillas que hacen posible predecir la estereoquímica de las reacciones electrocíclicas.

TABLA 30.1 Reglas estereoquímicas para las reacciones electrocíclicas

Pares de electrones (dobles enlaces)	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
Número par	Conrotatoria	Disrotatoria
Número impar	Disrotatoria	Conrotatoria

Problema 30.4 ¿Qué producto esperaría obtener de la ciclación fotoquímica del (2*E*,4*Z*,6*E*)-octatrieno por un lado y del (2*E*,4*Z*,6*Z*)- octatrieno por otro?

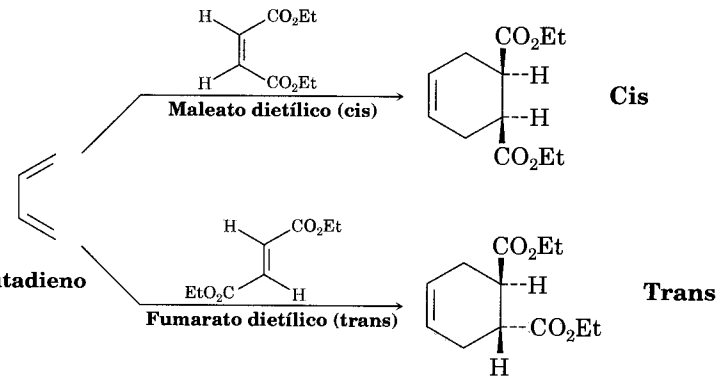
30.6 Reacciones de cicloadición

En una **reacción de cicloadición,** se suman dos moléculas insaturadas y dan un producto cíclico. Al igual que en las reacciones electrocíclicas, la simetría de los orbitales de los reactivos regula las cicloadiciones. Es frecuente que los procesos de simetría permitida sean rápidos; pero los procesos de simetría no permitida sólo tienen lugar con mucha dificultad, si es que reaccionan, y únicamente por vías no concertadas. Veamos dos ejemplos para darnos cuenta de cómo difieren.

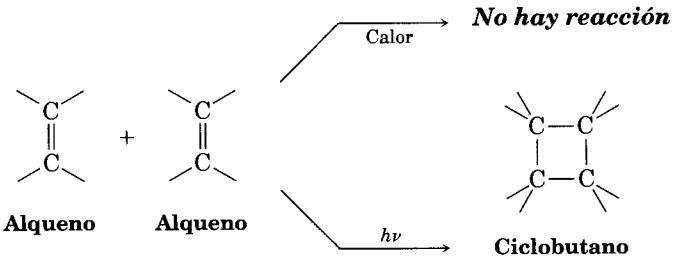
La cicloadición de Diels-Alder (Sec. 14.8) es un proceso pericíclico que se efectúa entre un dieno (cuatro electrones π) y un dienófilo (dos electrones π) para producir un ciclohexeno. Se conocen millares de ejemplos de las reacciones de Diels-Alder. A menudo se llevan a cabo con facilidad a temperatura ambiente o

FIGURA 30.7

Configuraciones electrónicas en los estados basal y excitado de dienos y trienos conjugados.



ligeramente superior, y son estereoespecíficas respecto a los sustituyentes. Por ejemplo, la reacción a temperatura ambiente entre 1,3-butadieno y (cis) maleato dietílico sólo produce el compuesto ciclohexeno cis-disustituido. Una reacción similar entre 1,3-butadieno y (trans) fumarato dietílico sólo da el compuesto trans-disustituido (Fig. 30.7).



En contraste con la reacción de Diels-Alder de [4 + 2] electrones π, la cicloadición térmica [2 + 2] entre los dos alquenos no ocurre; sólo tiene lugar la cicloadición *fotoquímica* [2 + 2] para dar productos del ciclobutano.

Para que se efectúe una cicloadición exitosa, los lóbulos terminales de los dos reactivos deben tener la simetría correcta para que ocurra el enlace. Esto puede suceder en una de dos formas, que se denotan *suprafacial* y *antarafacial*. La cicloadición **suprafacial** tiene lugar cuando se efectúa una interacción enlazante entre los lóbulos de la *misma* cara de uno de los reactivos y los lóbulos de la *misma* cara del otro reactivo (Fig. 30.8).

FIGURA 30.8

La cicloadición suprafacial se presenta si hay enlazamiento entre los lóbulos de la misma cara de un reactivo y los lóbulos de la misma cara del segundo reactivo.

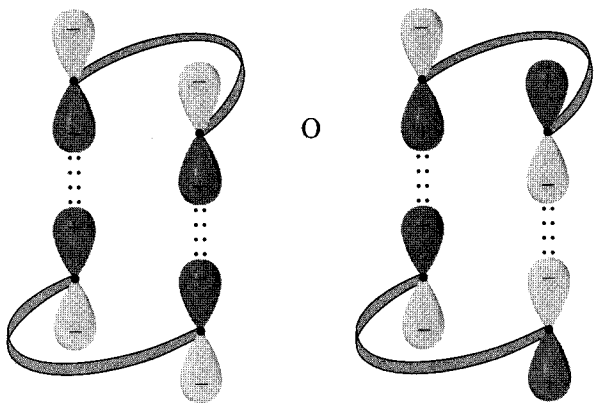
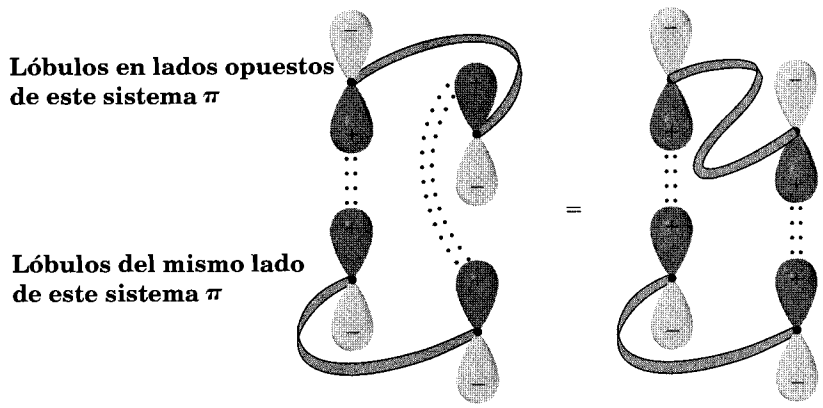


FIGURA 30.9

Hay una cicloadición antarafacial cuando se presenta un enlazamiento entre los lóbulos de la misma cara de uno de los reactivos y los lóbulos de la cara opuesta del segundo reactivo.



Las cicloadiciones **antarafaciales** ocurren cuando hay un enlazamiento entre los lóbulos de la misma cara de uno de los reactivos y los lóbulos de la cara opuesta del otro reactivo (Fig. 30.9).

Note que ambas cicloadiciones, la suprafacial y la antarafacial, son de simetría permitida. Sin embargo, las restricciones geométricas suelen dificultar las reacciones antarafaciales, debido a que tiene que haber un retorcimiento del sistema de orbital π. Por tanto, es más frecuente que los sistemas π pequeños presenten cicloadiciones suprafaciales.

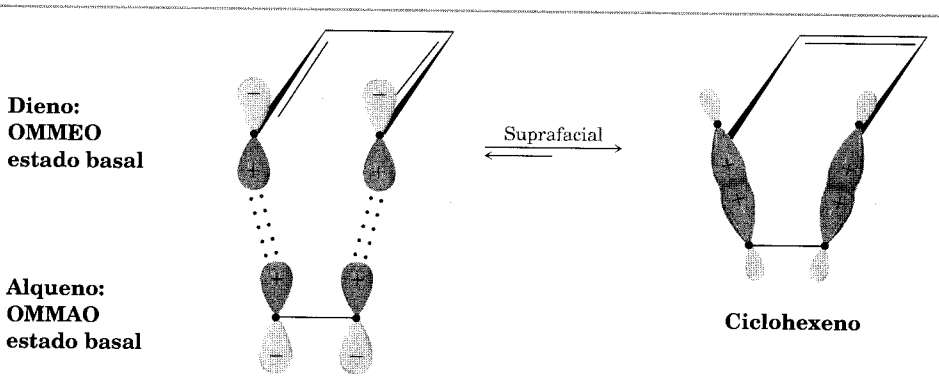
30.7 Estereoquímica de las cicloadiciones

¿Cómo se puede predecir si cierta reacción de cicloadición ocurrirá con geometría suprafacial o antarafacial? De acuerdo con la teoría de los orbitales frontera, una reacción de cicloadición se efectúa cuando hay una interacción enlazante entre el OMMAO de un reactivo y el OMMEO del otro. Una explicación intuitiva de esta regla es imaginar que un reactivo dona electrones al otro. Al igual que en las reacciones electrocíclicas, los electrones del OMMAO del primer reactivo están unidos con menos firmeza, por lo que se pueden donar con mayor facilidad. Pero cuando el segundo reactivo los acepta, deben ir a un orbital *vacante,* el OMMEO.

Para una cicloadición de [4 + 2] electrones π (reacción de Diels-Alder), seleccionamos el OMMEO del dieno y el OMMAO del alqueno en forma arbitraria. (También podríamos usar el OMMAO del dieno y el OMMEO del alqueno.) Las simetrías de los dos orbitales en estado basal son tales que puede ocurrir el enlazamiento de los lóbulos terminales con geometría suprafacial (Fig. 30.10). Por consiguiente, la reacción de Diels-Alder se realiza con rapidez en condiciones térmicas. Note que al igual que con las reacciones electrocíclicas, necesitamos preocuparnos sólo de los lóbulos *terminales*. Para fines de predicción, no se deben considerar las interacciones entre los lóbulos interiores.

FIGURA 30.10

Interacción del dieno OMMEO y el alqueno OMMAO en una reacción de cicloadición [4 + 2], reacción de Diels-Alder.

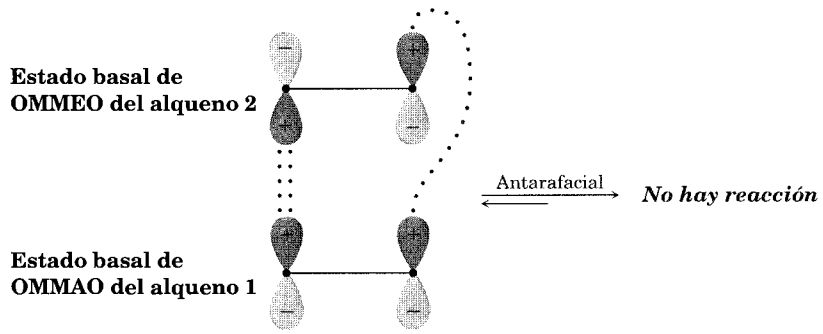


A diferencia de la reacción térmica de Diels-Alder de [4 + 2], la cicloadición de [2 + 2] de dos alquenos para dar un ciclobutano sólo puede apreciarse fotoquímicamente. La explicación se basa en argumentos de simetría de orbitales. Si ve-

mos el OMMAO en estado basal de un alqueno y el OMMEO del segundo alqueno, es evidente que se debe efectuar una cicloadición térmica [2 + 2] por la vía antarafacial (Fig. 30.11). Sin embargo, las restricciones geométricas dificultan la transición antarafacial y no se observan las cicloadiciones térmicas [2 + 2].

FIGURA 30.11

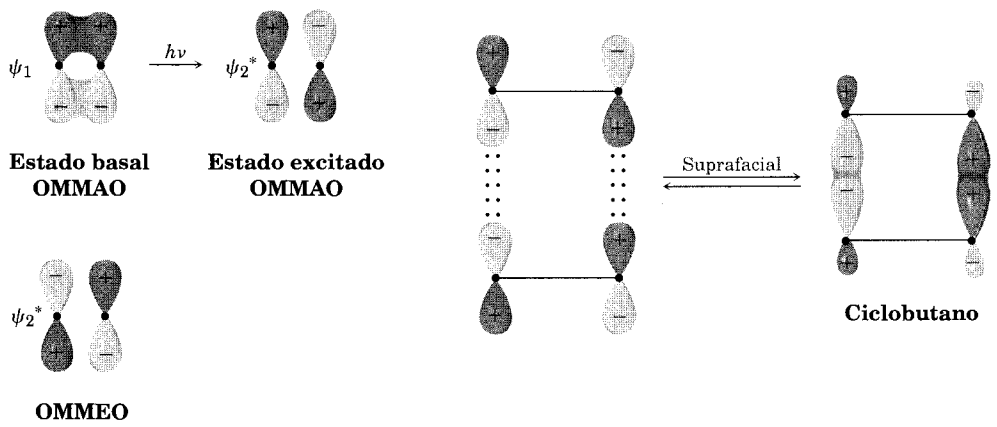
Interacción de OMMAO y OMMEO en una cicloadición potencial térmica [2 + 2]. La reacción no se efectúa porque la geometría antarafacial está demasiado restringida.



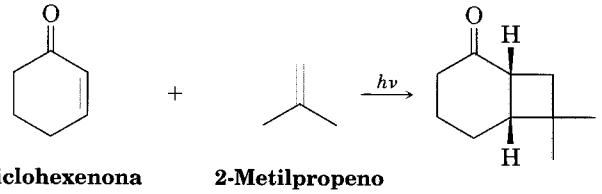
En contraste con los procesos térmicos, se observan las cicloadiciones *fotoquímicas* [2 + 2]. La irradiación de un alqueno con luz UV excita un electrón de ψ_1, estado basal OMMAO, al ψ_2^*, el cual se convierte en el estado excitado OMMAO. La interacción entre el estado basal OMMAO de un alqueno y el OMMEO del segundo alqueno indican que puede ocurrir una reacción de cicloadición [2 + 2] por una vía suprafacial (Fig. 30.12).

FIGURA 30.12

Interacción de los estados excitados OMMAO y OMMEO en reacciones de cicloadición fotoquímica [2 + 2]. La reacción se efectúa con geometría suprafacial.



La reacción fotoquímica de cicloadición [2 + 2] se efectúa suavemente y representa uno de los mejores métodos conocidos para la síntesis de los anillos de ciclobutano. Por ejemplo:



2-Ciclohexenona **2-Metilpropeno** **40%**

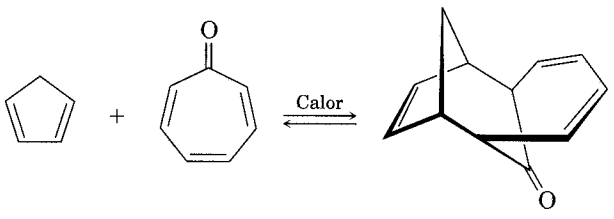
Las reacciones térmicas y fotoquímicas de cicloadición *siempre* tienen lugar por vías estereoquímicas opuestas. Al igual que en las reacciones electrocíclicas, podemos encontrar un orden de la categoría de las cicloadiciones de acuerdo con el número total de pares de electrones (enlaces dobles) que participan en el rearreglo. Por tanto, una reacción térmica de Diels-Adler [4 + 2] entre un dieno y un dienófilo comprende un número impar (tres) de pares de electrones y tiene lugar por una vía suprafacial. Una reacción térmica [2 + 2] entre dos alquenos comprende un número par (dos) de pares de electrones y debe presentarse siguiendo una vía antarafacial. Para las ciclaciones fotoquímicas, estas selectividades se invierten. Las reglas generales se encuentran en la tabla 30.2.

TABLA 30.2 Reglas estereoquímicas para las reacciones de cicloadición

Pares de electrones (dobles enlaces)	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
Número par	Antarafacial	Suprafacial
Número impar	Suprafacial	Antarafacial

Problema 30.5 ¿Qué estereoquímica espera para el producto de la reacción de Diels-Alder entre (2*E*,4*E*)-hexadieno y etileno? ¿Qué estereoquímica esperaría si en su lugar se utilizara (2*E*,4*Z*)-hexadieno?

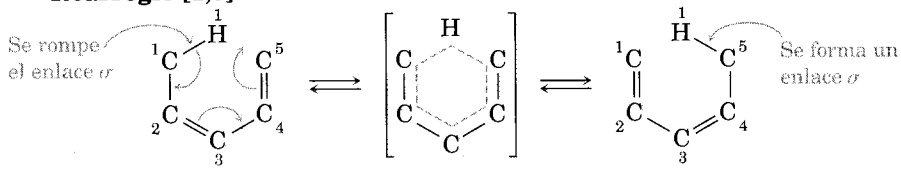
Problema 30.6 El ciclopentadieno reacciona con cicloheptatrieno y da el producto que se muestra. Diga qué clase de reacción participa y explique el resultado observado. ¿La reacción es suprafacial o antarafacial?



30.8 Rearreglos sigmatrópicos

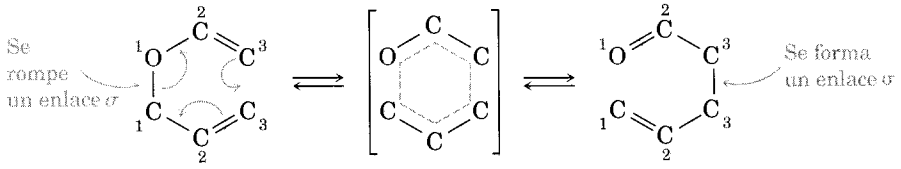
Una **rearreglo sigmatrópico**, la tercera regla general de reacción pericíclica, es un proceso en el cual un átomo o un grupo sustituyente con enlace σ migra a través de un sistema de electrones π de una posición a otra. Se rompe un enlace σ en el reactivo, los electrones π se mueven y en el producto se forma otro enlace σ. El grupo con enlace σ puede estar en el extremo o en la parte media del sistema π, según se ilustra en los rearreglos siguientes [1,5] y [3,3]:

Rearreglo [1,5]



1,5-dieno **Estado de transición cíclico** **1,5-dieno**

Rearreglo [3,3]



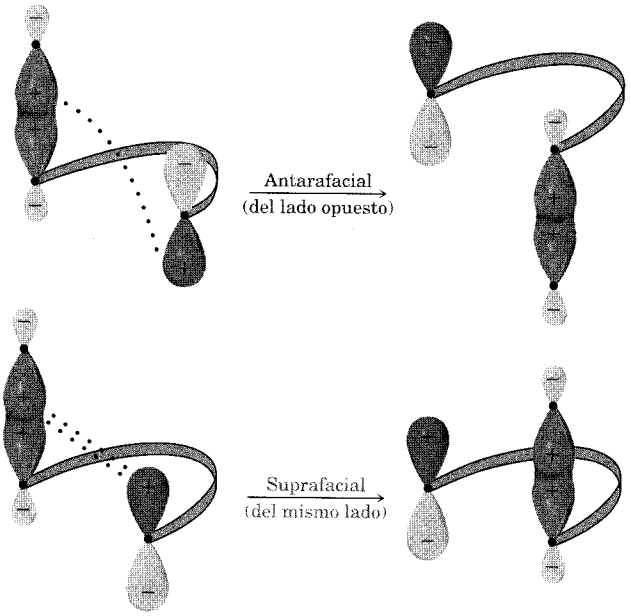
Éter alil vinílico **Estado de transición cíclico** **Cetona insaturada**

Las notaciones [1,5] y [3,3] describen la clase de rearreglo en proceso se está realizando. Los números se refieren a los dos grupos conectados por el enlace σ y designan las posiciones en los grupos *hacia los que ocurre la migración*. Por ejemplo, en el rearreglo sigmatrópico [1,5] de un dieno, los dos grupos conectados por el enlace σ son un átomo de hidrógeno y un grupo pentadienilo. La migración es hacia la posición 1 del grupo H (la única posibilidad) y la posición 5 del grupo pentadienilo. En el rearreglo [3,3] de Claisen (Sec. 18.6), los dos grupos conectados por la unión σ son un grupo alilo y un grupo éter vinílico. La migración ocurre hacia la posición 3 del grupo alilo y la posición 3 del éter vinílico.

Las consideraciones de simetría de orbitales regulan los rearreglos sigmatrópicos —al igual que las reacciones electrocíclicas y las cicloadiciones. Hay dos modos de reacción posibles: la migración de un grupo en la misma cara del sistema π se llama rearreglo *suprafacial*; la migración de un grupo de una cara del sistema π a la otra, se denomina rearreglo *antarafacial* (Fig. 30.13).

FIGURA 30.13 ▼

Rearreglos sigmatrópicos suprafacial y antarafacial

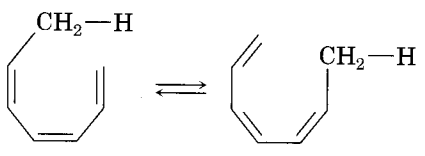


Los rearreglos sigmatrópicos suprafacial y antarafacial son de simetría permitida, pero las rearreglos suprafaciales suelen ser más fáciles por razones geométricas. Las reglas para los rearreglos sigmatrópicos son idénticas a las de las reacciones de cicloadición (tabla 30.3).

TABLA 30.3 Reglas estereoquímicas para los rearreglos sigmatrópicos

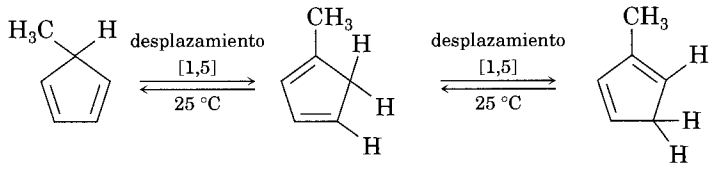
Pares de electrones	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
Número par	Antarafacial	Suprafacial
Número impar	Suprafacial	Antarafacial

Problema 30.7 Clasifique la reacción sigmatrópica siguiente por orden [*x*,*y*] y diga si procederá siguiendo la estereoquímica suprafacial o antarafacial:

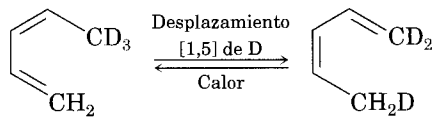


30.9 Algunos ejemplos de rearreglos sigmatrópicos

Dado que los rearreglos comprenden tres pares de electrones (dos enlaces π y un enlace σ), las reglas de simetría de los orbitales de la tabla 30.3 predicen una reacción suprafacial. De hecho, el desplazamiento suprafacial [1,5] de un átomo de hidrógeno a través de dos dobles enlaces de un sistema π es uno de los rearreglos sigmatrópicos más observados. Por ejemplo, el 5-metilciclopentadieno se rearregla rápidamente a temperatura ambiente y da una mezcla de productos 1-metil-, 2-metil- y 5-metil-sustituidos.



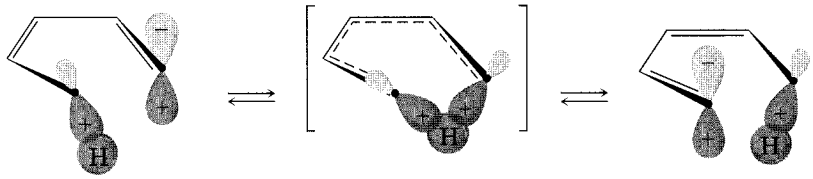
Como otro ejemplo, el calentamiento de 5,5,5-trideuterio-(1,3Z)-pentadieno causa una "pelea" por el deuterio entre las posiciones 1 y 5.



Los dos desplazamientos [1,5] del hidrógeno se deben a un rearreglo suprafacial de simetría permitida (Fig. 30.14).

FIGURA 30.14

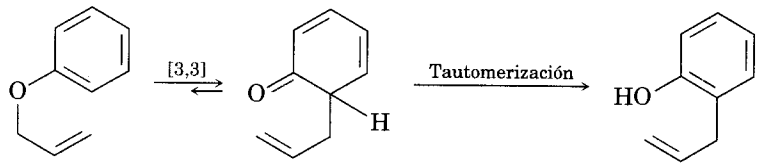
Vista orbital de un desplazamiento suprafacial [1,5] de hidrógeno.



A diferencia de los desplazamientos sigmatrópicos térmicos [1,5] de hidrógeno, no se conocen desplazamientos térmicos [1,3].

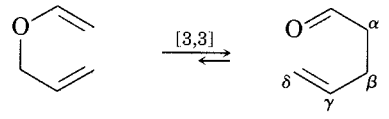
Donde pudieran ocurrir lo harían siguiendo una vía de reacción antarafacial restringida. Se conocen otras dos reacciones sigmatrópicas importantes, el **rearreglo de Cope** del 1,5-hexadieno y el **rearreglo (o transposición) de Claisen** de un éter alil arílico (Sec. 18.6). Ambas, más la reacción de Diels-Alder, son las reacciones pericíclicas más útiles para la síntesis orgánica; se conocen muchos miles de ejemplos de las tres. Note que el rearreglo de Claisen funciona bien con los éteres alil *arílicos* y los éteres alil *vinílicos*.

Rearreglo de Claisen



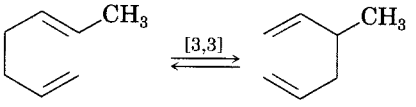
Éter alil arílico — ***o*-alilfenol**

Rearreglo de Claisen



Éter alil vinílico — **Compuesto carbonílico γ,δ-insaturado**

Rearreglo de Cope



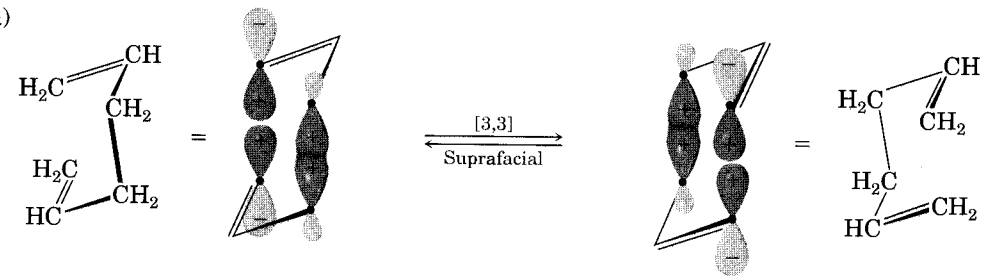
1,5-dieno — **1,5-dieno nuevo**

Ambos rearreglos, el de Cope y el de Claisen, abarcan la reorganización de un número impar de pares de electrones (dos enlaces π y un enlace σ) y ambos reaccionan siguiendo vías suprafaciales (Fig. 30.15).

FIGURA 30.15 ▼

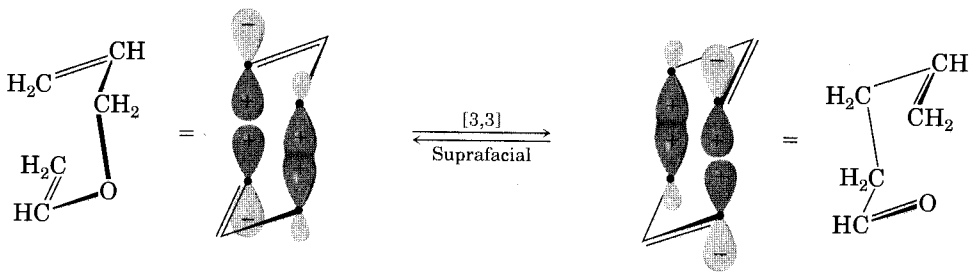
Rearreglos suprafaciales [3,3] de Cope y de Claisen.

(a)



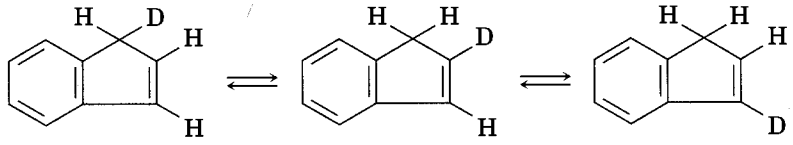
Rearreglo de Cope de un 1,5-hexadieno

(b)

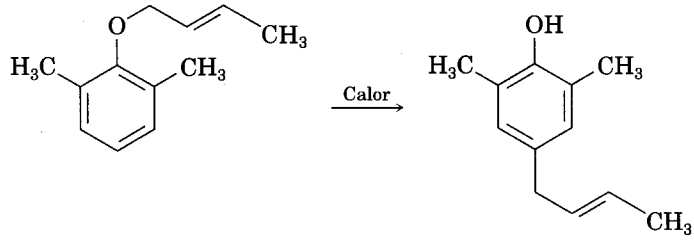


Rearreglo de Claisen para un éter alil vinílico

Problema 30.8 Proponga un mecanismo para explicar por qué calentando el 1-deuteroindeno el isótopo marcado puede ir a tres de las posiciones en el anillo de cinco miembros.



Problema 30.9 Cuando se calienta un éter alil fenílico 2,6-disustituido en un intento de rearreglo de Claisen, ocurre una migración que da el producto *p*-alílico como resultado de las dos reacciones pericíclicas secuenciales. Explique el motivo.



30.10 Resumen de las reglas para las reacciones pericíclicas

¿Cómo puede recordar las reglas de las reacciones pericíclicas? El resumen de la información de las tablas 30.1-30.3 se puede destilar en un mnemotécnico que proporciona una forma fácil de predecir los resultados estereoquímicos de una reacción pericíclica:

TePaCA:

Las reacciones *T*érmicas con un número *P*ar de pares de electrones son *C*onrotatorias o *A*ntarafaciales.

Un cambio de térmico a fotoquímico o de un número par a uno impar de pares de electrones altera el resultado de conrotatorio/antarafacial a disrotatorio/suprafacial. Un cambio de ambos parámetros, térmica y par a fotoquímica e impar no causa modificación alguna, dado que dos negativos hacen un positivo.

Estas reglas de selección se resumen en la tabla 30.4 y ofrecen la capacidad de predecir la estereoquímica de millares de reacciones pericíclicas.

TABLA 30.4 Reglas estereoquímicas para las reacciones pericíclicas

Estado de los electrones	Pares de electrones	Estereoquímica
Estado basal (térmico)	Número par	Antara-con
	Número impar	Supra-dis
Estado excitado (fotoquímica)	Número par	Supra-dis
	Número impar	Antara-con

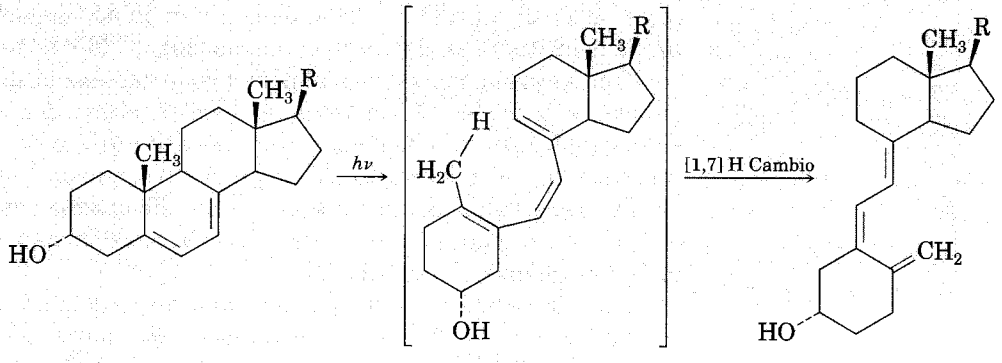
Problema 30.10 Prediga la estereoquímica de estas reacciones pericíclicas:
(a) La ciclación térmica de un tetraeno conjugado.
(b) La ciclación fotoquímica de un tetraeno conjugado.
(c) Una cicloadición [4 + 4] fotoquímica.
(d) Una cicloadición [2 + 6] térmica.
(e) Un rearreglo sigmatrópico [3,5] fotoquímico.

QUÍMICA EN ACCIÓN

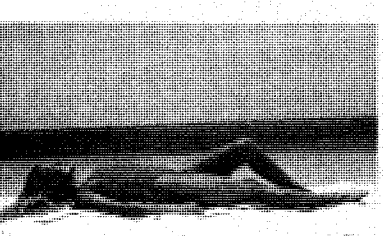
Vitamina D, la vitamina "que contienen" los rayos solares

La vitamina D, descubierta en 1918, es un nombre general para dos compuestos relacionados, *colecalciferol* (vitamina D_3) y *ergocalciferol* (vitamina D_2). Ambos son esteroides (Sec. 27.7) y difieren sólo en la naturaleza de la cadena hidrocarbonada unida al anillo de cinco miembros. El colecalciferol proviene de los productos lácteos y del pescado; el ergocalciferol, de algunos vegetales. Su función en el organismo es regular la calcificación de los huesos incrementando la absorción intestinal del calcio. Cuando hay suficiente vitamina D, se absorbe alrededor de 30% del calcio ingerido; sin su presencia, la absorción del calcio cae a cerca de 10%. La falta de vitamina D da lugar a un crecimiento óseo deficiente, y en la niñez, a la enfermedad conocida como *raquitismo*.

No hay vitamina D_2 ni D_3 en los alimentos; éstos contienen las moléculas precursoras 7-dehidrocolesterol y ergosterol. Sin embargo, en presencia de la luz del sol, ambos precursores se convierten bajo la piel en las vitaminas activas, de aquí el sobrenombre de "vitamina de la luz del sol".



7-Dehidrocolesterol R = $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ **Colecalciferol**
Ergosterol R = $CH(CH_3)CH{=}CHCH(CH_3)CH(CH_3)_2$ **Ergocalciferol**



Las reacciones pericíclicas son inusuales en los organismos vivos y la síntesis fotoquímica de la vitamina D es uno de los pocos ejemplos bien estudiados. La reacción se efectúa en dos etapas: una apertura electrocíclica del anillo de un ciclohexadieno que forma un hexatrieno, seguida por un desplazamiento sigmatrópico de H [1,7] que da un hexatrieno isómero. Un procesamiento metabólico posterior en el hígado y el riñón introduce varios grupos –OH para dar la forma activa de la vitamina.

La síntesis de vitamina D significa dedicación y trabajo duro.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

antarafacial, 1245
conrotatoria, 1240
disrotatoria, 1240
orbital frontera, 1237
orbital molecular de mayor ocupación (OMMAO), 1237
orbital molecular de menor ocupación (OMMEO), 1237
reacción de cicloadición, 1244
reacción electrocíclica, 1238
reacción fotoquímica, 1242
reacción pericíclica, 1235
reacción térmica, 1240
rearreglo de Cope, 1251
rearreglo sigmatrópico, 1249
rearreglo,o transposición, de Claisen, 1251
simetría no permitida, 1236
simetría permitida, 1236
suprafacial, 1245

Una **reacción pericíclica** se efectúa en una sola etapa a través de un estado de transición cíclica sin intermediarios. Hay tres clases importantes de procesos pericíclicos: *reacciones electrocíclicas*, *reacciones de cicloadición* y *rearreglos sigmatrópicos*. La simetría de los orbitales que participan en la reorganización de enlaces regula la estereoquímica de estas reacciones.

Las **reacciones electrocíclicas** comprenden la ciclación de polienos conjugadas. Por ejemplo, el 1,3,5-hexatrieno se cicla en 1,3-ciclohexadieno por calentamiento. Las reacciones electrocíclicas pueden ocurrir por **vías conrotatoria** o **disrotatoria**, dependiendo de la simetría de los lóbulos terminales del sistema π. La ciclación conrotatoria requiere que ambos lóbulos giren en la misma dirección, mientras que en la ciclación disrotatoria deben rotar en direcciones opuestas. Es posible hallar el curso de la reacción en un caso específico observando la simetría de los **orbitales moleculares con mayor ocupación (OMMAO u HOMO,** por sus siglas en inglés**).**

En las **reacciones de cicloadición,** dos moléculas se unen y dan un producto cíclico. Por ejemplo, la reacción de Diels-Alder entre un dieno (cuatro electrones π) y un dienófilo (dos electrones π) da un ciclohexeno. Las cicloadiciones se pueden presentar siguiendo la vía **suprafacial** o **antarafacial**. La cicloadición suprafacial comprende la interacción entre los lóbulos de la misma cara del componente y de la misma cara del segundo componente. La cicloadición antarafacial es la interacción entre los lóbulos de la misma cara de un componente y de la cara opuesta del otro componente. El curso de la reacción en un caso específico se puede encontrar observando la simetría de OMMAO de un componente y el **orbital molecular de menor ocupación (OMMEO)** del otro componente.

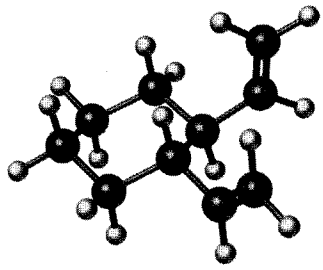
Los **rearreglos sigmatrópicas** comprenden la migración de un grupo con enlaces σ a través del sistema de electrones π. Por ejemplo, el **rearreglo, o transposición, de Claisen** de un éter alil vinílico da un compuesto carbonílico insaturado, y el **rearreglo de Cope** de un 1,5-hexadieno, un nuevo 1,5-hexadieno. Los rearreglos sigmatrópicos pueden efectuarse con estereoquímica suprafacial o antarafacial; las reglas de selección para un caso dado son las mismas que en las reacciones de cicloadición.

La estereoquímica de alguna reacción pericíclica se puede predecir contando el total de pares de electrones (enlaces) que participan en la reorganización del enlace y aplicando el recurso mnemotécnico TePaCA: las reacciones Térmicas con un número Par de pares de electrones son Conrotatorias o Antarafaciales; esto es, las reacciones **térmicas** (estado basal) en que participa un número par de pares de electrones se efectúan con estereoquímica conrotatoria o antarafacial. Las reglas opuestas se aplican a las reacciones **fotoquímicas** (estado excitado).

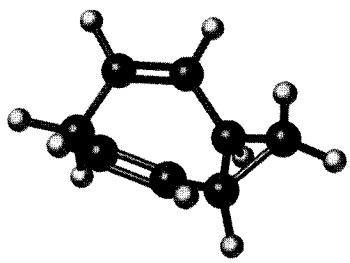
Visualización de la química

(Los Problemas del 30.1 al 30.10 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

30.11 Prediga el producto obtenido cuando la sustancia siguiente se calienta.



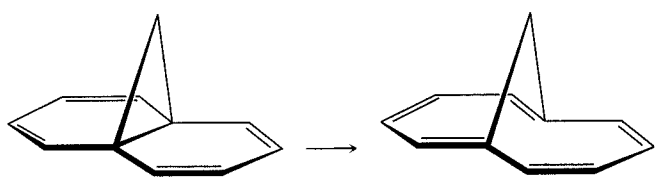
30.12 El espectro ^{13}C RMN del homotropilideno tomada a temperatura ambiente muestra sólo tres picos. Explique la razón.



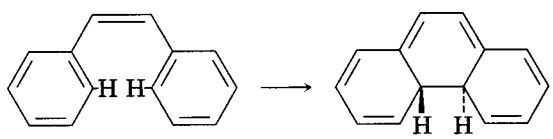
Problemas adicionales

30.13 ¿Las reacciones siguientes se efectuaron en una forma conrotatoria o disrotatoria? ¿En qué condiciones, térmicas o fotoquímicas, efectuaría cada una de las reacciones?

(a)

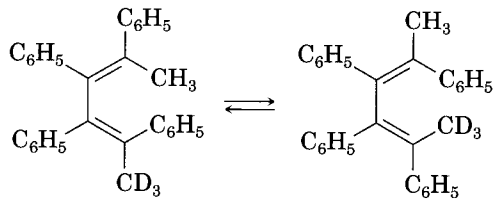


(b)

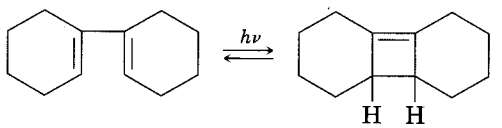


30.14 ¿Qué estereoquímica –antarafacial o suprafacial- espera observar en las reacciones siguientes?
(a) Un rearreglo sigmatrópico [1,5] fotoquímico.
(b) Una cicloadición [4 + 6] térmica.
(c) Un rearreglo sigmatrópico [1,7] térmico.
(d) Una cicloadición [2 + 6] fotoquímica.

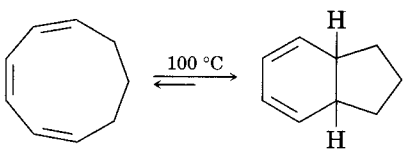
30.15 La siguiente isomerización térmica se efectúa en condiciones suaves. Identifique las reacciones pericíclicas que suceden y demuestre como se efectúa el rearreglo.



30.16 ¿Esperaría que la reacción siguiente se efectúe de modo conrotatorio o disrotatorio? Demuestre la estereoquímica del producto ciclobuteno y explique su respuesta.



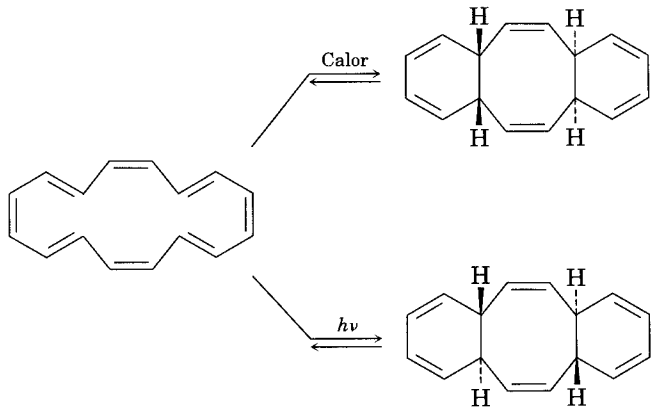
30.17 El calentamiento de (1*Z*,3*Z*,5*Z*)-ciclononatrieno a 100 °C causa ciclación y formación de un producto bicíclico. ¿La reacción es conrotatoria o disrotatoria? ¿Cuál es la relación química de los dos hidrógenos en las uniones anulares, cis o trans?



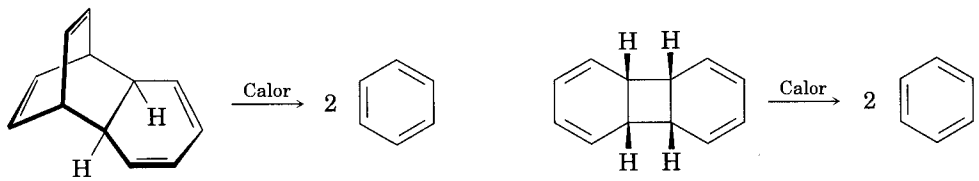
30.18 El (2*E*,4Z,6Z,8*E*)-Decatetraeno se ha ciclado para dar 7,8-dimetil-1,3,5-ciclooctatrieno. Prediga la forma de cierre del anillo (conrotatoria o disrotatoria) para ambas reacciones (térmica y fotoquímica) y pronostique la estereoquímica del producto en cada caso.

30.19 Responda el problema 30.18 para las ciclaciones térmica y fotoquímica del compuesto (2*E*,4*Z*,6*Z*,8*Z*)-decatrieno.

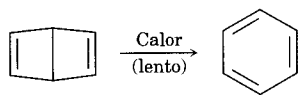
30.20 El ciclohexadecaoctaeno mostrado se isomeriza en dos isómeros diferentes, según las condiciones de reacción. Explique los resultados observados e indique si cada reacción es conrotatoria o disrotatoria.



30.21 ¿Cuál de las reacciones siguientes tiene mayor posibilidad de ocurrir? Explique su respuesta.

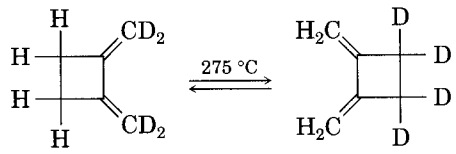


30.22 El biciclohexadieno, también conocido como benceno de Dewar, es muy estable a pesar de que su reacomodación a benceno es favorecida energéticamente. Explique por que él rearreglo es demasidado lento.

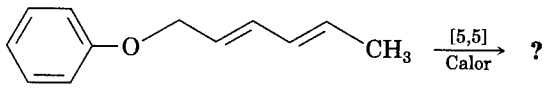


Benceno de Dewar **Benceno**

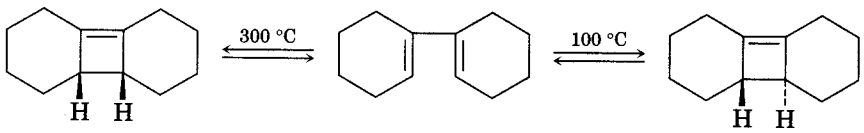
30.23 El rearreglo térmico siguiente comprende dos reacciones pericíclicas en secuencia. Identifíquelas y proponga un mecanismo que explique el resultado observado.



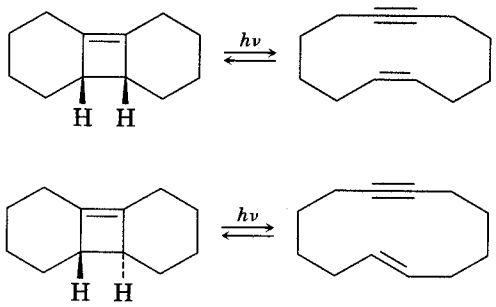
30.24 Prediga el producto de la reacción pericíclica siguiente. ¿El desplazamiento [5,5] es un proceso suprafacial o antarafacial?



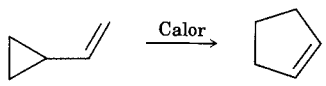
30.25 La apertura del anillo del isómero *trans*-ciclobuteno que se muestra se efectúa a temperatura mucho menor que una apertura de anillo similar del isómero *cis*-ciclobuteno. Explique el efecto de la temperatura e identifique la estereoquímica de cada reacción como conrotatoria o disrotatoria.



30.26 La fotólisis del isómero *cis*-ciclobuteno en el problema 30.25 produce *cis*-ciclododecaeno-7-ino, pero la fotólisis del isómero trans da *trans*-ciclododecaeno-7-ino. Explique estos resultados e identifique el tipo y la estereoquímica de la reacción pericíclica.

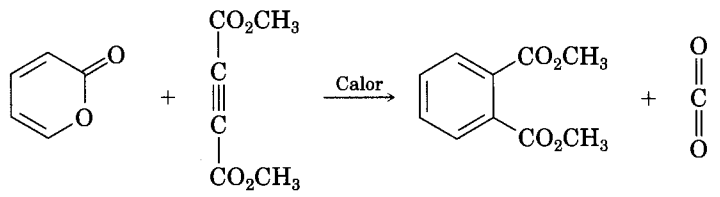


30.27 Los ciclopropanos vinil-sustituidos experimentan un rearreglo térmico para producir ciclopentenos. Proponga un mecanismo para la reacción e identifique el proceso pericíclico incluido.

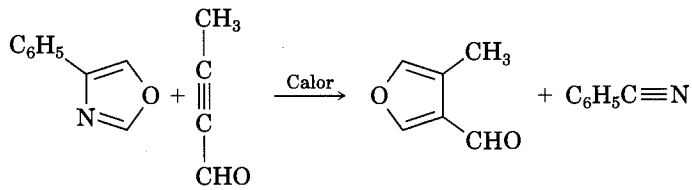


Vinilciclopropano **Ciclopenteno**

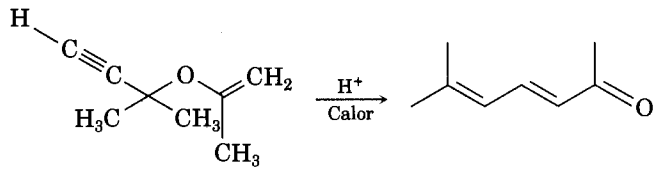
30.28 La reacción siguiente tiene lugar en dos etapas, una de las cuales es una cicloadición y la otra es una cicloadición inversa. Identifique las dos reacciones pericíclicas y muestre cómo ocurren.



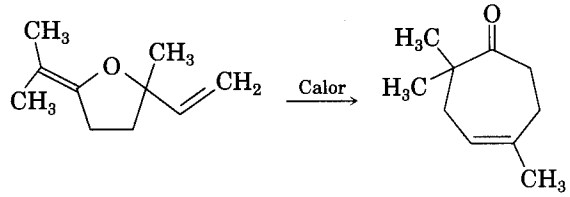
30.29 Dos reacciones pericíclicas secuenciales participan en la siguiente síntesis del furano. Identifíquelas y proponga un mecanismo para la transformación.



30.30 La síntesis siguiente de dienonas se efectúa rápidamente. Proponga un mecanismo para explicar los resultados e identifique la clase de reacción pericíclica incluida.

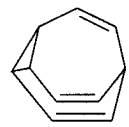


30.31 La karahanaenona, un terpeno aislado del aceite de lúpulo, se ha sintetizado mediante la reacción térmica que se ilustra. Identifique la clase de reacción pericíclica y explique cómo se forma la karahanaenona



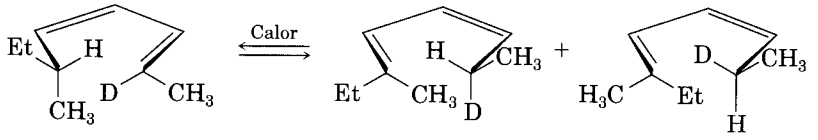
Karahanaenona

30.32 El espectro ^{1}H RMN del bulvaleno a 100 °C consiste sólo en un pico a 4.22 δ. Explique el motivo.

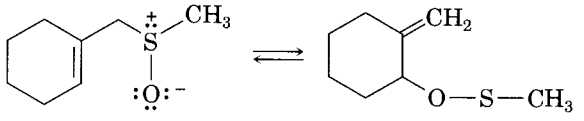


Bulvaleno

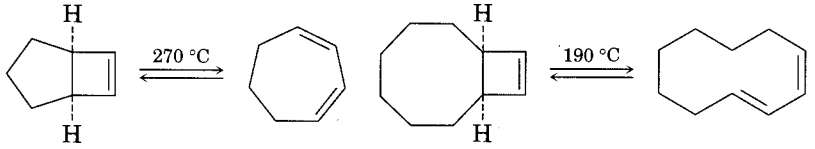
30.33 Se diseñó y se llevó a cabo el siguiente rearreglo para probar la estereoquímica de los desplazamientos sigmatrópicos [1,5] de hidrógeno. Explique cómo es que el resultado observado confirma las predicciones de la simetría orbital.



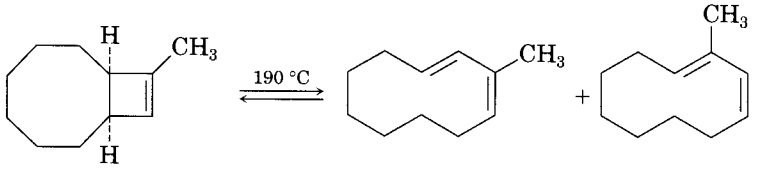
30.34 La reacción siguiente es un ejemplo de un rearreglo sigmatrópico [2,3]. ¿Esperaría que la reacción sea suprafacial o antarafacial? Explique su respuesta.



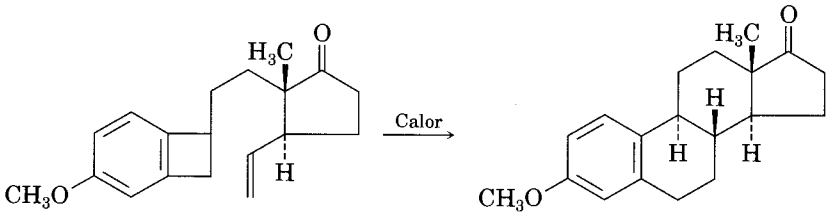
30.35 Cuando se calienta el compuesto que tiene un ciclobuteno fusionado a un anillo de cinco miembros, se forma (1*Z*,3*Z*)-cicloheptadieno. Sin embargo, cuando se calienta el compuesto relacionado que tiene un ciclobuteno fusionado a un anillo de ocho miembros, se forma (1E,3Z)-ciclodecadieno. Explique estos resultados y sugiera una explicación de por qué la apertura del anillo de ocho miembros se realiza a una temperatura más baja.



30.36 De acuerdo al resultado que obtuvo en el problema 30.35, explique por qué se presenta una mezcla de productos en la reacción siguiente:

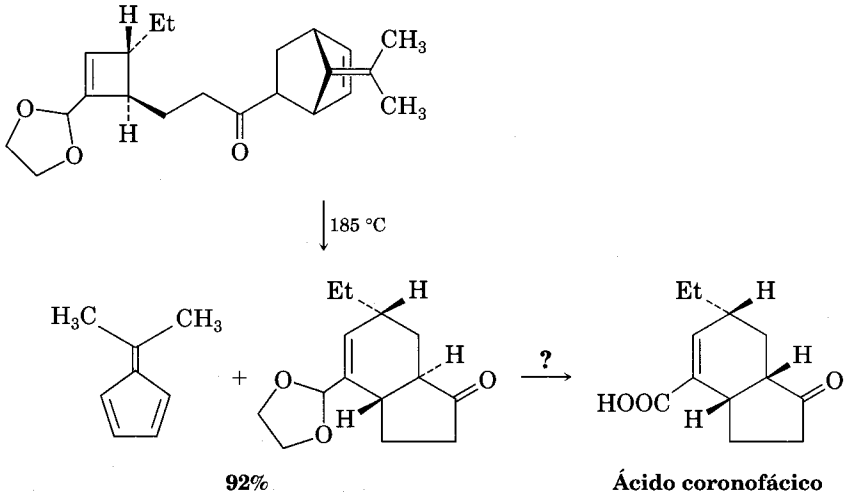


30.37 La hormona sexual estrona se ha sintetizado siguiendo una ruta que comprende la etapa siguiente. Identifique las reacciones pericíclicas incluidas y proponga un mecanismo.



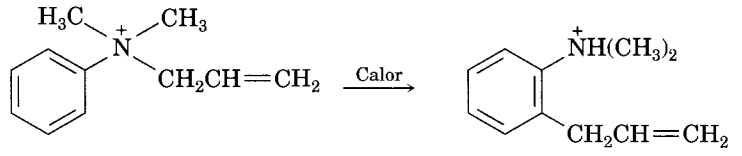
Éter metílico de estrona

30.38 El ácido coronofácico, una toxina bacteriana, se sintetizó utilizando una etapa clave que comprende tres reacciones pericíclicas secuenciales. Identifíquelas y proponga un mecanismo para la transformación general. ¿Cómo podría completar la síntesis?

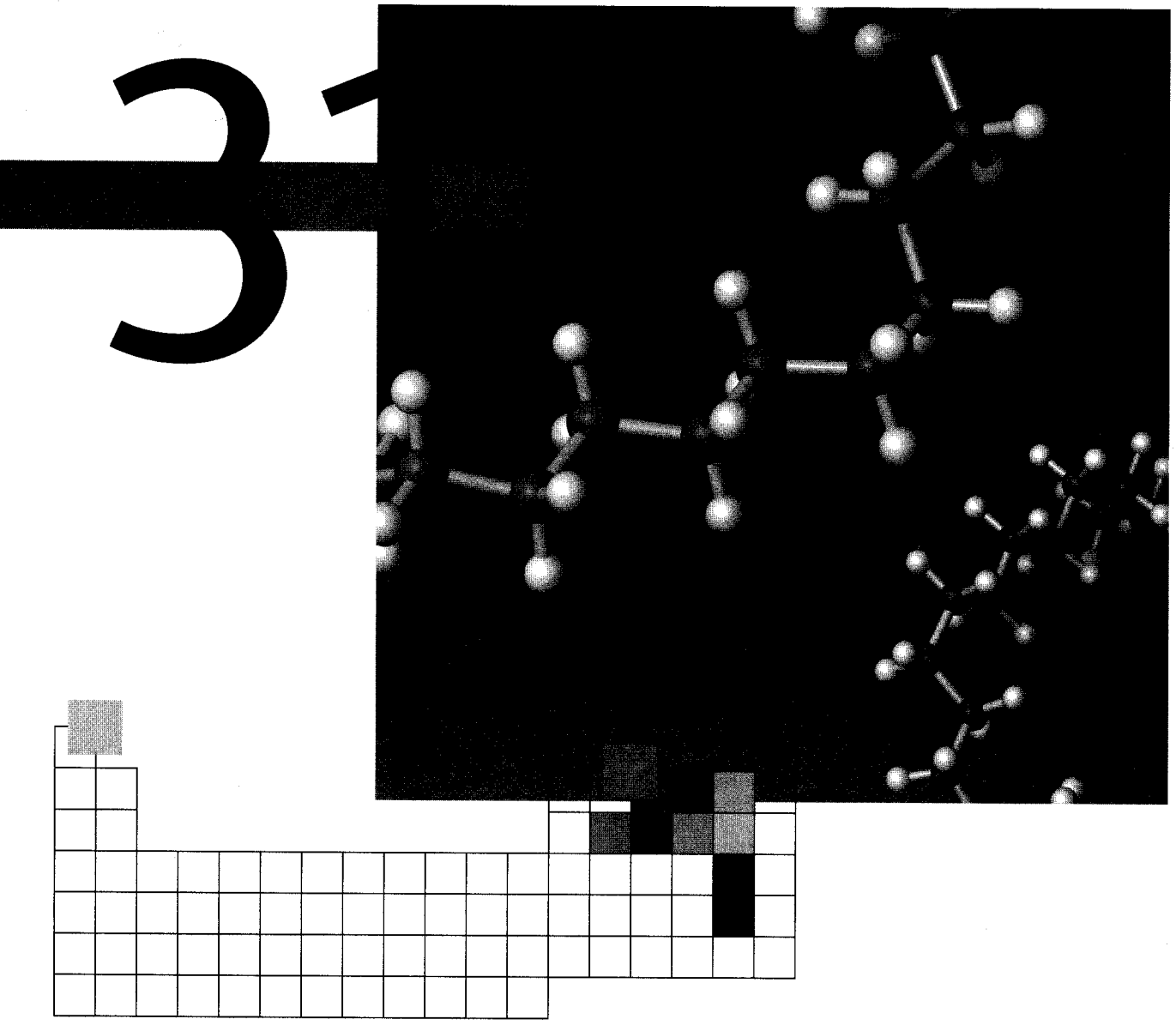


92% Ácido coronofácico

30.39 Se ha observado el rearreglo siguiente del ion *N*-alil-*N*,*N*-dimetilanilinio. Proponga un mecanismo para la reacción.

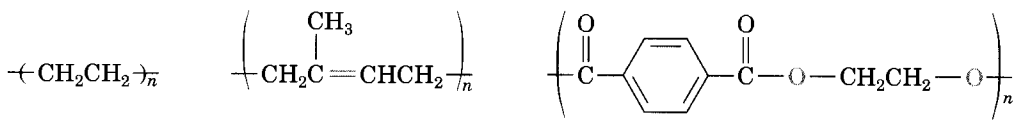


Ion *N*-Alil-*N*,*N*-dimetilanilinio **Ion *o*-Alil-*N*,*N*-dimetilanilinio**



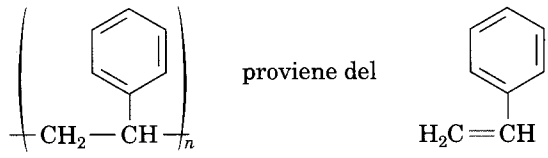
Polímeros sintéticos

Como hemos visto, un *polímero* es una molécula grande, construida por medio de enlaces repetitivos de muchas unidades más pequeñas o *monómeros*. Por ejemplo, el polietileno es un polímero saturado formado por unidades de etileno (Sec. 7.10), el caucho es un polímero insaturado formado de unidades de isopreno (Sec. 14,7) y el dacrón es un poliéster hecho de unidades de ácido y alcohol (Sec. 21.10).



Polietileno **Hule** **Dacrón**

Observe que los polímeros se dibujan indicando sus unidades repetidas entre paréntesis. La unidad que se repite en el poliestireno, por ejemplo, proviene del monómero estireno.



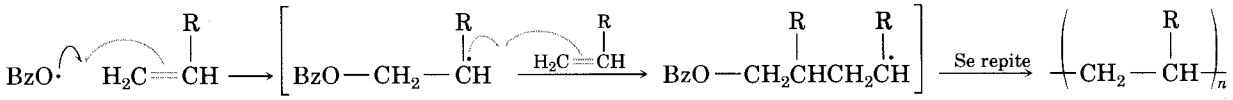
Poliestireno **Estireno**

Hemos visto los polímeros de manera dispersa en varios capítulos, pero ahora es el momento de adoptar un enfoque más sintético; en este capítulo estudiaremos más a fondo cómo se forman y la manera en que la estructura de un polímero se relaciona con las propiedades físicas del mismo.

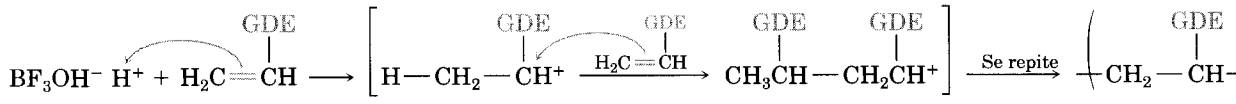
31.1 Polímeros de crecimiento en cadena

Los polímeros sintéticos se clasifican según su método de síntesis: *crecimiento en cadena (o polímeros de adición)* y *crecimiento en etapas (o polímeros de condensación).* Las categorías son algo imprecisas, pero a pesar de ello nos dan una distinción útil. Los polímeros de **crecimiento en cadena** son producidos por la polimerización de una reacción en cadena, en la cual un iniciador se añade a un doble enlace carbono-carbono de un sustrato insaturado (un *monómero vinilo*) y forma un intermediario reactivo. Este intermediario reacciona con una segunda molécula del monómero y da otro intermediario, el cual reacciona con una tercera unidad del monómero, etcétera.

El iniciador puede ser un radical, como en la polimerización del etileno (Sec. 7.10), un ácido, como en la polimerización del isobutileno (Sec. 7.10) o un anión. La polimerización por radicales es la más común y se puede efectuar casi con cualquier monómero vinílico. Sin embargo, la polimerización catalizada por ácido (catiónica) sólo es efectiva con monómeros de vinilo que contengan un grupo donador de electrones (GDE; EDG, por sus siglas en inglés) capaz de estabilizar el carbocatión intermediario en la cadena portadora. Así, el isobutileno se polimeriza con rapidez en condiciones catiónicas, no así el etileno, el cloruro de vinilo ni el acrilonitrilo. La polimerización del isobutileno se lleva a cabo comercialmente a –80 °C, utilizando BF_3 y una cantidad pequeña de agua para generar el catalizador $BF_3OH^-\ H^+$.

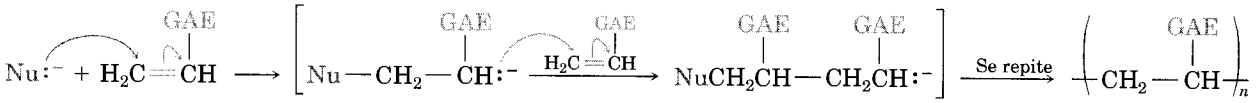


donde $BzO\cdot$ = Benzoiloxi, $PhCO_2\cdot$



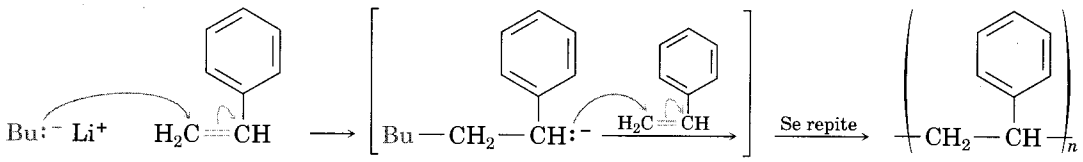
donde GDE = grupo donador de electrones

Los monómeros de vinilo con sustituyentes atractores de electrones (GAE) se pueden polimerizar con catalizadores aniónicos. La etapa clave de la cadena acarreadora es la adición nucleofílica de un anión al monómero insaturado por medio de una reacción de Michael (Sec. 23.11).



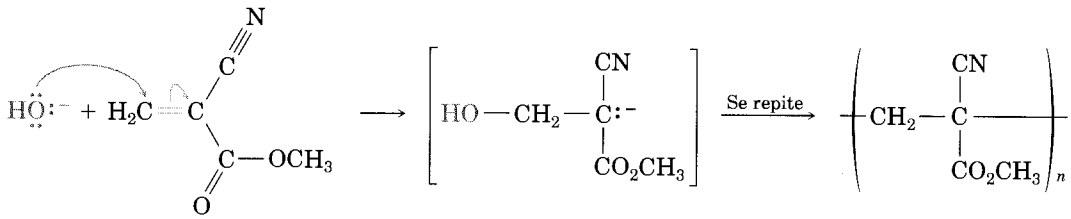
donde GAE = grupo atractor de electrones

El acrilonitrilo ($H_2C{=}CHCN$), el acrilato de metilo [$H_2C{=}C(CH_3)CO_2CH_3$] y el estireno ($H_2C{=}CHC_6H_5$) se pueden polimerizar aniónicamente. Por ejemplo, el poliestireno que se utiliza en los vasos térmicos se prepara mediante polimerización aniónica, con butil-litio de catalizador.



Estireno **Poliestireno**

Un ejemplo interesante de polimerización aniónica explica las notables propiedades del "superpegamento", una gota del cual soporta hasta 2000 libras. El superpegamento es una solución de α-cianoacrilato de metilo puro. Puesto que el doble enlace carbono-carbono tiene dos grupos atrayentes de electrones, la adición aniónica es muy fácil. Bastan cantidades traza de agua o de bases en la superficie de un objeto para iniciar la polimerización del cianoacrilato y pegar los artículos. La piel es una buena fuente de iniciadores básicos necesarios y muchas personas se han quedado con los dedos pegados después de tocar el superpegamento.



α-Cianoacrilato de metilo (superpegamento)

Problema 31.1 Ordene los monómeros siguientes según su reactividad esperada hacia la polimerización catiónica y explique su respuesta:

$H_2C{=}CHCH_3$, $H_2C{=}CHCl$, $H_2C{=}CH{-}C_6H_5$, $H_2C{=}CHCO_2CH_3$

Problema 31.2 Ordene los monómeros siguientes de acuerdo con su reactividad esperada hacia la polimerización aniónica y explique su respuesta:

$$H_2C{=}CHCH_3, \quad H_2C{=}CHC{\equiv}N, \quad H_2C{=}CHC_6H_5$$

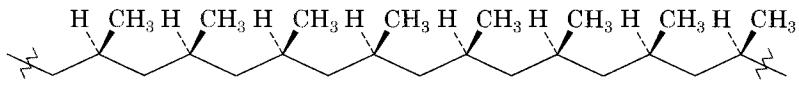
Problema 31.3 El poliestireno se produce comercialmente haciendo reaccionar el estireno con butil-litio como iniciador aniónico. Explique cómo se estabiliza el intermediario de la cadena acarreadora.

31.2 Estereoquímica de la polimerización: catalizadores de Ziegler-Natta

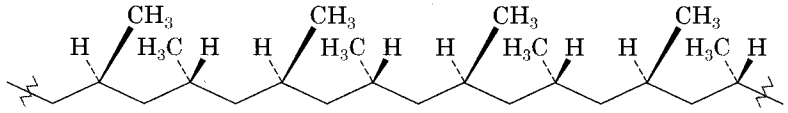
La polimerización de un monómero vinilo puede llevar a un polímero con numerosos centros de quiralidad en su cadena. Por ejemplo, al polimerizar el propileno se obtiene alguno de los tres resultados estereoquímicos que se muestran en la figura 31.1. El producto que tiene todos los grupos metilo del mismo lado de la espina dorsal en zigzag se llama **isotáctico;** el que los tiene de manera alternada en los lados opuestos de la espina dorsal, **sindiotáctico,** y el que los presenta con una orientación aleatoria, **atáctico**.

FIGURA 31.1

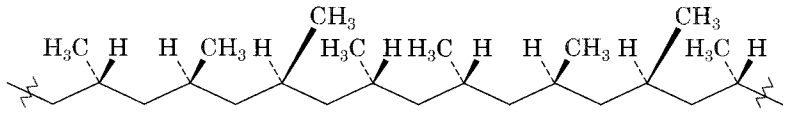
Formas isotáctica, sindiotáctica y atáctica del polipropileno.



Isotáctico (del mismo lado)



Sindiotáctico (a ambos lados, de manera alternada)



Atáctico (aleatorio)

Las tres formas estereoquímicas del polipropileno tienen algunas propiedades distintas y las tres se pueden preparar seleccionando el catalizador de la polimerización. La polimerización del propileno mediante radicales como iniciadores

Giulio Natta

Giulio Natta nació en 1903 en Imperia, cerca de Génova, Italia, y recibió su doctorado en ingeniería química en el Instituto Politécnico de Milán en 1924. Después de desempeñar puestos en Pavia, Roma y Turín, regresó a Milán en 1938 como profesor de química industrial. Por su trabajo en el desarrollo de métodos para la síntesis de polímeros, en 1963 compartió el Premio Nobel de Química con Karl Ziegler. Murió en 1979.

no se desarrolla bien, pero el uso de los catalizadores de Ziegler-Natta nos permite preparar polipropileno isotáctico, sindiotáctico, y atáctico.

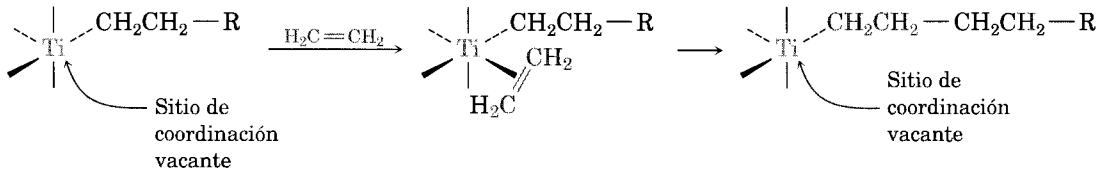
Los **catalizadores de Ziegler-Natta** son complejos organometálicos de metales con metales de transición que se obtienen por el tratamiento de un trialquilaluminio con un compuesto de titanio. El trietilaluminio y el tetracloruro de titanio forman una preparación típica.

$$(CH_3CH_2)_3Al + TiCl_4 \rightarrow \text{Catalizador de Ziegler-Natta}$$

Los catalizadores de Ziegler-Natta, introducidos en 1953, revolucionaron de inmediato el campo de la química de los polímeros debido a dos ventajas:

- Los polímeros de Ziegler-Natta son lineales y casi no presentan ramificaciones de la cadena.
- Son controlables mediante procedimientos estereoquímicos. Se pueden producir las formas isotáctica, sindiotáctica, y atáctica, dependiendo del sistema de catalizador usado.

La forma activa de un catalizador de Ziegler-Natta es un intermediario de alquiltitanio con un sitio de coordinación vacante en el metal. Se coordina un monómero alqueno con el titanio y el alqueno coordinado se inserta en el enlace carbono-titanio, lo que extiende la cadena alquílica. Como se abre otro sitio de coordinación, el proceso se repite de manera indefinida.



El polietileno lineal producido por el proceso de Ziegler-Natta (llamado *polietileno de alta densidad*) es un polímero altamente cristalino con 4000-7000 unidades de etileno por cadena y un peso molecular entre 100,000 a 200,000 uma. Los polímeros de densidad alta tienen mayor fuerza y resistencia al calor que el producto ramificado de la polimerización inducida por radicales (*polietileno de baja densidad*); se utilizan para producir botellas de plástico que no sean rígidas y utensilios domésticos moldeados.

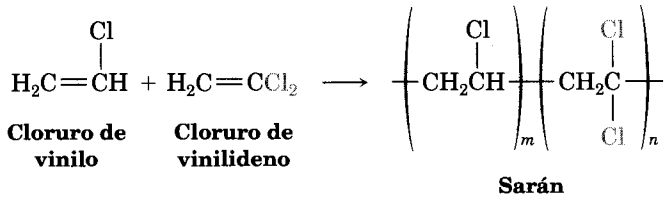
Se producen polietilenos de mayor densidad para aplicaciones especiales usando catalizadores de Ziegler-Natta. Los polietilenos de alto peso molecular (APM o HMW, por sus siglas en inglés) contienen de 10,000 a 18,000 unidades de monómero por cadena (PM = 300,000 a 500,000 uma) y se emplean para elaborar tuberías y contenedores grandes. El polietileno de peso molecular ultraelevado (PMU o UHMW, por sus siglas en inglés) contiene más de 100,000 unidades de monómero por cadena y tiene pesos moleculares entre 3,000,000 a 6,000,000 uma. Se utiliza en cojinetes, bandas transportadoras y otras aplicaciones que requieren alta resistencia al desgaste.

Problema 31.4 El cloruro de vinilideno, $H_2C{=}CCl_2$, no se polimeriza en formas isotáctica, sindiotáctica ni atáctica. Explique la razón.

Problema 31.5 Los polímeros como el polipropileno contienen un gran número de centros de quiralidad. Así pues, ¿esperaría que las muestras de polipropileno isotáctico, sindiotáctico o atáctico hicieran rotar la luz polarizada en un plano?

31.3 Copolímeros

Hasta este punto sólo hemos explicado a los **homopolímeros** (polímeros elaborados a partir de unidades de repetición *idénticas*). Sin embargo, los **copolímeros** son más importantes a nivel comercial. Se obtienen cuando dos o más monómeros diferentes se dejan polimerizar juntos. Por ejemplo, la copolimerización de cloruro de vinilo con cloruro de vinilideno (1,1-dicloro-etileno) en una proporción de 1:4 origina el polímero Sarán.



Sarán

A menudo, la copolimerización de mezclas de monómeros origina materiales con propiedades muy diferentes de las que corresponden a un homopolímero, lo cual da al químico en polímeros una gran flexibilidad para diseñar materiales. En la tabla 31.1 se presenta una lista de los copolímeros más comunes y sus aplicaciones comerciales.

TABLA 31.1 Algunos polímeros comunes y sus usos

Monómeros	Estructuras	Nombre comercial	Usos
Cloruro de vinilo (20%) Cloruro de vinilideno (80%)	$H_2C{=}CHCl$ $H_2C{=}CCl_2$	Sarán	Envolturas para alimentos, fibras
Estireno (25%) 1,3-butadieno (75%)	$H_2C{=}CHC_6H_5$ $H_2C{=}CHCH{=}CH_2$	SBR (hule de estireno-butadieno)	Llantas, artículos de hule
Hexafluoropropeno Fluoruro de vinilideno	$F_2C{=}CFCF_3$ $H_2C{=}CF_2$	Viton	Juntas, sellos
Acrilonitrilo 1,3-butadieno	$H_2C{=}CHCN$ $H_2C{=}CHCH{=}CH_2$	Hule de nitrilo	Adhesivos, mangueras para gasolina
Isobutileno Isopreno	$H_2C{=}C(CH_3)_2$ $H_2C{=}C(CH_3)CH{=}CH_2$	Hule de butilo	Tubos interiores
Acrilonitrilo 1,3-butadieno Estireno	$H_2C{=}CHCN$ $H_2C{=}CHCH{=}CH_2$ $H_2C{=}CHC_6H_5$	ABS (iniciales de los monómeros)	Tuberías con resistencia de alto impacto

Se pueden definir varios tipos de copolímeros, según la distribución de las unidades del monómero en la cadena. Por ejemplo, si el monómero A se copolimeriza con el monómero B, el producto puede tener una distribución al azar o alternada de las dos unidades a través de la cadena:

$$\text{–(A–A–A–B–A–B–B–A–B–A–A–A–B–B–B)–}$$

Copolímero al azar

$$\text{–(A–B–A–B–A–B–A–B–A–B–A–B–A–B–A)–}$$

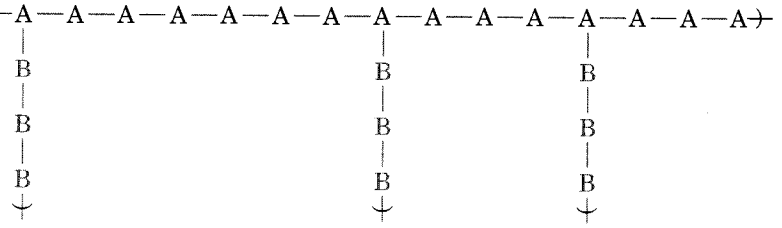
Copolímero alternado

La distribución exacta de las unidades de monómero depende de las proporciones iniciales de los dos monómeros que reaccionan y de sus reactividades relativas. Por lo general, en la práctica no se encuentran copolímeros 100% aleatorios o alternados. La mayor parte presenta muchas imperfecciones al azar.

Se pueden preparar otros dos tipos de copolímeros en ciertas condiciones, llamados **copolímeros en bloque** y **copolímeros injertados**. En los primeros, se alternan bloques diferentes de unidades idénticas de monómero; en los segundos, las ramas del homopolímero de una unidad de monómero están "injertadas" en una cadena de otra unidad de monómero.

Copolímero en bloque –(A—A—A—A—A—A—A—A—B—B—B—B—B—B—B—B)–

Copolímero injertado



Los copolímeros en bloque se preparan iniciando la polimerización de un monómero como si fuera para el crecimiento de una cadena de homopolímero, luego se añade un exceso del segundo monómero a la mezcla de reacción aún activa. Los copolímeros injertados se elaboran irradiando con rayos gamma una cadena de homopolímeros ya completa en presencia del segundo monómero. La irradiación de alta energía expulsa al azar átomos de hidrógeno de la cadena del homopolímero, lo cual produce sitios radicales que pueden iniciar la polimerización del monómero que se añade.

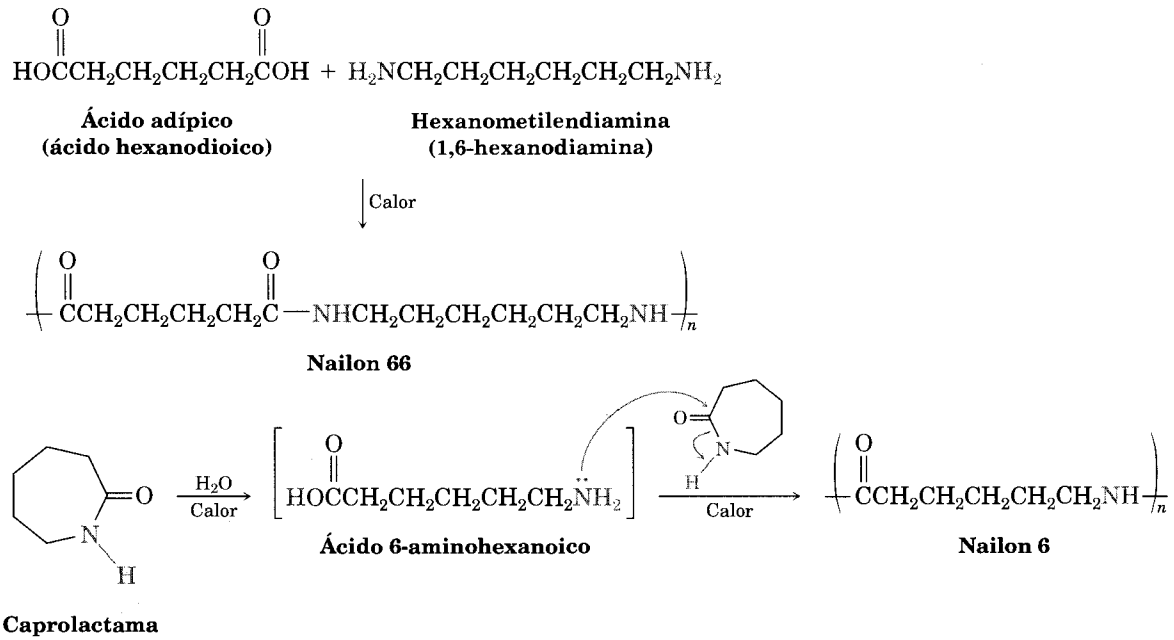
Problema 31.6 Dibuje la estructura de un segmento alternante de hule de butilo, un copolímero de isopreno e isobutileno preparado mediante un iniciador catiónico.

Problema 31.7 La irradiación de poli(1,3-butadieno), seguida por adición de estireno, produce un copolímero injertado que se emplea a fin de fabricar hule para suelas de zapatos. Trace la estructura de un segmento representativo de este copolímero injertado de estireno-butadieno.

31.4 Polímeros de crecimiento en etapas

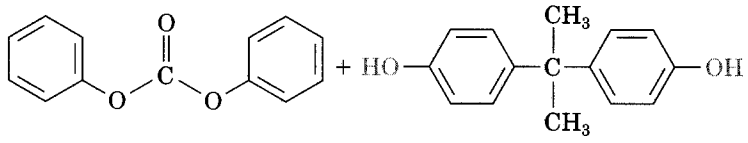
Los **polímeros de crecimiento en etapas** (*o polímeros de condensación*) se producen por medio de reacciones en que cada enlace en el polímero que se forma de manera independiente de los otros. Los nailon (poliamidas) y los poliésteres que vimos en la sección 21.10 son algunos ejemplos.

La mayor parte de los polímeros que crecen en etapas se produce mediante la reacción entre dos reactivos bifuncionales. Por ejemplo, el nailon 66 se fabrica haciendo reaccionar el ácido adípico de seis carbonos con la hexametilendiamina de seis carbonos. Como alternativa se puede polimerizar un reactivo con dos grupos funcionales diferentes. El nailon 6, un compuesto muy relacionado con el nailon 66, se elabora polimerizando la caprolactama. La reacción se inicia añadiendo una cantidad pequeña de agua, la cual hidroliza parte de la caprolactama en ácido 6-aminohexanoico. El ataque nucleofílico del grupo amino contra la caprolactama propaga la polimerización.

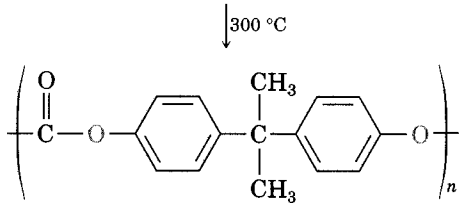


Policarbonatos

Los *policarbonatos* son como los poliésteres, pero su grupo carbonilo está enlazado a dos grupos –OR, [O=C(OR)$_2$]. Por ejemplo, el lexán es un policarbonato que se prepara a partir del difenil carbonato y un difenol llamado *bisfenol A*. El Lexán tiene una resistencia extraordinaria al impacto, lo cual lo hace valioso en usos como cárteres para maquinaria, teléfonos, cascos de seguridad para ciclistas y vidrio "a prueba de balas".



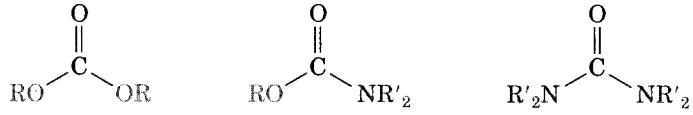
Difenil carbonato **Bisfenol A**



Lexán

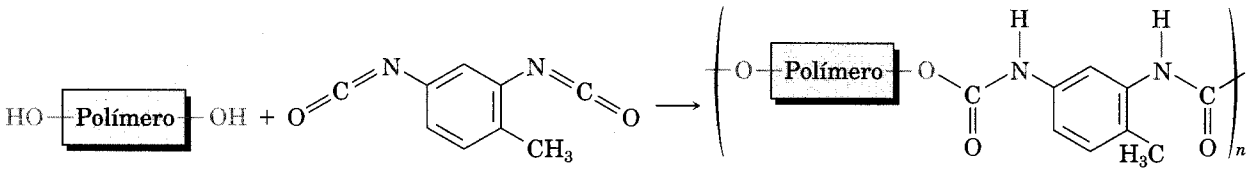
Poliuretanos

Un *uretano* es un grupo funcional que contiene un carbonilo en el que el carbono carbonílico está enlazado con un grupo –OR y un grupo –NR$_2$. Como tal, un uretano se encuentra a la mitad del camino entre un carbonato y una urea.



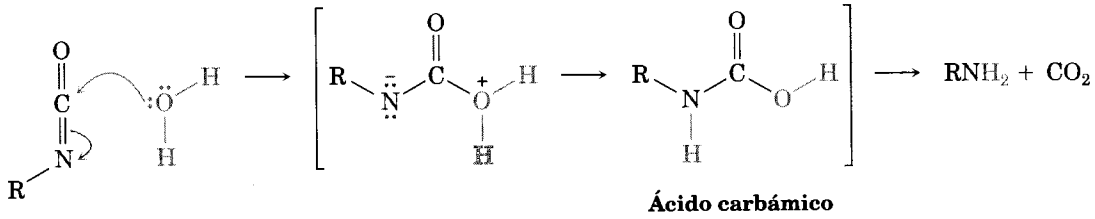
Carbonato **Uretano** **Urea**

De manera característica, los uretanos se preparan por medio de la reacción de adición nucleofílica entre un alcohol y un isocianato (R–N=C=O); así, un poliuretano se elabora haciendo reaccionar un diol y un diisocianato. Por lo general, el diol es un polímero de peso molecular bajo (PM ≈ 1000 uma) con grupos hidroxilo en los extremos; el diisocianato es a menudo tolueno-2,4-diisocianato.



Tolueno-2,4-diisocianato **Poliuretano**

Se producen varias clases de poliuretanos, dependiendo de la naturaleza del alcohol polimérico utilizado. Un uso importante de este producto es la fabricación de las fibras elásticas *spandex* que se emplean en trajes de baño y leotardos. Estos poliuretanos tienen un grado muy bajo de entrecruzamiento, de modo que el polímero resultante es suave y elástico. Un segundo uso importante es en las espumas que se utilizan para aislamiento. El espumado se efectúa cuando se añade una pequeña cantidad de agua durante la polimerización; esto da un ácido carbámico intermediario que espontáneamente pierde burbujas de CO_2.



Ácido carbámico

Por lo general, las espumas de poliuretano se elaboran utilizando como monómero un polialcohol en lugar de un diol, a fin de que el polímero tenga una cantidad mayor de entrecruzamientos tridimensionales. El resultado es una espuma rígida, pero muy ligera, adecuada para el aislamiento térmico en la construcción de edificios y en hieleras portátiles.

Problema 31.8 El poli(etileno tereftalato) o PET es un poliéster usado para fabricar botellas de refrescos. Se prepara por medio de la reacción de etilenglicol con ácido 1,4-bencenodicarboxílico (ácido tereftálico). Dibuje la estructura de PET.

Problema 31.9 Muestre el mecanismo de la reacción de adición nucleofílica de un alcohol con un isocianato que da un uretano.

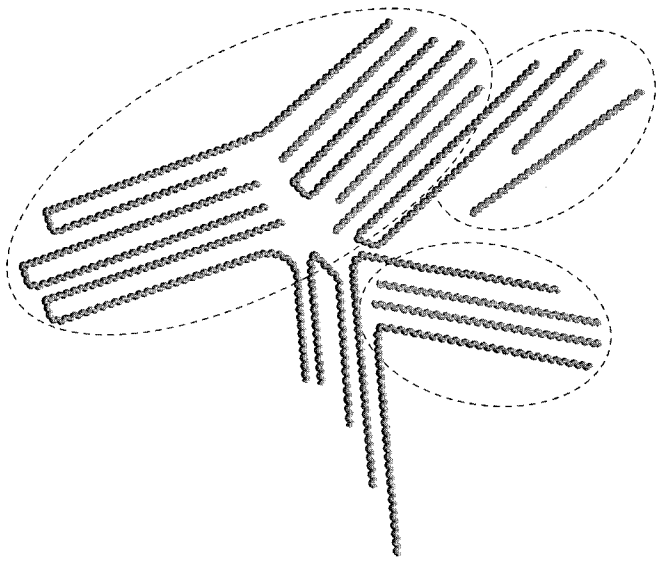
31.5 Estructura y propiedades físicas de polímeros

Los polímeros no son muy diferentes de otras moléculas orgánicas. Son mucho más grandes, desde luego, pero su química es similar a la de las moléculas análogas pequeñas. Así, las cadenas de alcano del polietileno experimentan halogenación iniciada por radicales; los anillos aromáticos del poliestireno presentan reacciones típicas de sustitución aromática electrofílica y los enlaces amida de un nailon son hidrolizados por las bases.

La diferencia principal entre las moléculas orgánicas pequeñas y grandes está en sus propiedades físicas. Por ejemplo, su gran tamaño significa que los polímeros experimentan fuerzas de van der Waals sustancialmente mayores (Sec. 3.5). Pero debido a que estas fuerzas sólo actúan en distancias pequeñas, son más fuertes en polímeros como el polietileno de alta densidad en el cual las cadenas se empacan muy unidas en una forma regular. Muchos polímeros tienen regiones

casi cristalinas. Estas regiones, llamadas **cristalitos**, consisten en porciones muy ordenadas en que las fuerzas de van der Waals conservan juntas las cadenas en zigzag del polímero (Fig. 31.2)

FIGURA 31.2



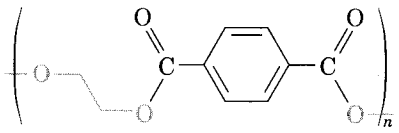
Cristalitos en el polietileno lineal. Las largas cadenas del polímero están acomodadas en líneas paralelas en las regiones de cristalitos.

Como podría esperar, los requerimientos estéricos de los grupos sustituyentes en las cadenas afectan la cristalinidad del polímero de manera notoria. El polietileno lineal es muy cristalino, no así el poli(metil metacrilato) porque las cadenas no se pueden empacar estrechamente juntas en una forma regular. Los polímeros con alto grado de cristalinidad suelen ser duros y durables. Cuando se calientan las regiones cristalinas se funden a la *temperatura de transición de fusión*, T_m y dan un material amorfo.

Los polímeros amorfos, no cristalinos como el poli(metil metacrilato), se venden con el nombre comercial de Plexiglás; tienen un ordenamiento corto o poco largo entre las cadenas, pero pueden ser muy duros a temperatura ambiente. Cuando se calientan hasta llegar a un punto llamado *temperatura de transición de vidrio*, T_g, los polímeros amorfos duros se hacen blandos y flexibles. Gran parte de la técnica de la síntesis del polímero es encontrar métodos para regular el grado de cristalinidad y la temperatura de transición de vidrio, a fin de dar propiedades útiles al polímero.

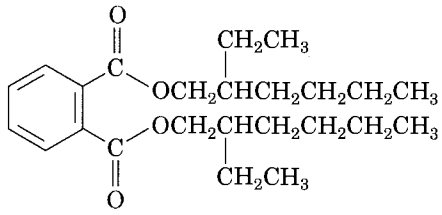
En general, los polímeros se pueden dividir en cuatro categorías importantes, según su comportamiento físico: *termoplásticos*, *fibras*, *elastómeros* y *resinas termoendurecibles*. Los **termoplásticos** son los polímeros en que piensa la mayoría de las personas cuando se menciona la palabra *plástico*. Estos polímeros tienen una alta T_g, por lo que son duros a temperatura ambiente, pero se hacen blandos y viscosos cuando se calientan. Como resultado se pueden moldear en forma de juguetes, cuentas, casquetes para teléfono y en una infinidad de artículos. Debido a que los termoplásticos presentan un entrecruzamiento pequeño o

nulo, las cadenas pueden deslizarse una sobre otra en el estado fundido. Algunos polímeros termoplásticos, como los poliestirenos y los poli(metil metacrilatos), son amorfos no cristalinos; otros, como el polietileno y el nailon, son semicristalinos. Entre los termoplásticos mejor conocidos está el poli(etileno tereftalato), o PET, usado para elaborar botellas plásticas de refrescos.



Poli(etileno tereftalato)

Los *plastificantes* son: pequeñas moléculas orgánicas que actúan a manera de lubricantes entre cadenas. Por lo general, se añaden a los termoplásticos para evitar que se vuelvan quebradizos a temperatura ambiente. Un buen ejemplo es el cloruro de polivinilo, el cual es quebradizo cuando se encuentra puro, pero se hace flexible y plegable cuando se le agrega un plastificante. Las bolsas de goteo usadas en hospitales para administrar soluciones intravenosas se elaboran con cloruro de polivinilo. Los fosfatos de dialquilo como el ftalato de di(2-etilhexilo) suelen emplearse con este fin, aunque en fecha reciente se ha puesto en duda su seguridad.

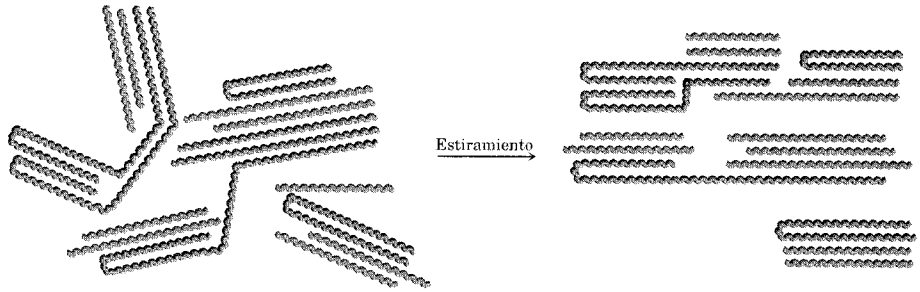


Ftalato de di(2-etilhexilo), un plastificante

Las **fibras** son hebras delgadas producidas por extrusión de un polímero fundido a través de pequeños orificios en una matriz o *espinereta* . Luego, se enfrían y extraen. Esto orienta las regiones del cristalito a lo largo del eje de la fibra y aumenta su resistencia a la tensión (Fig. 31.3) de manera considerable. El nailon, el dacrón y el polietileno tienen la estructura semicristalina necesaria para volverlas fibras orientadas.

FIGURA 31.3

Regiones de cristalito orientadas en una fibra de polímero.

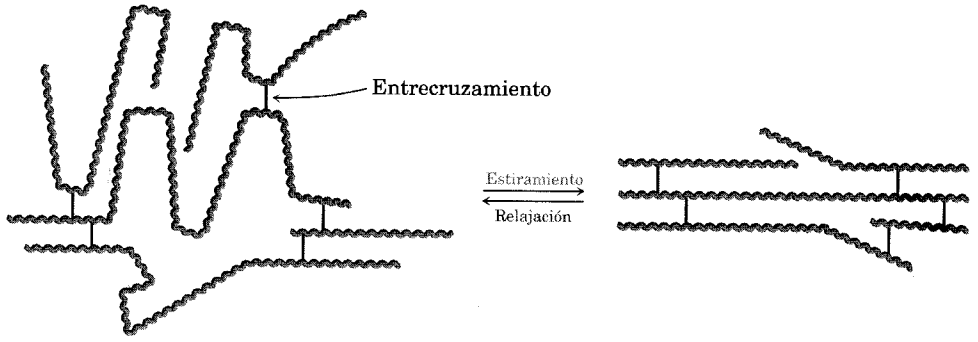


Cristalito no orientado en un termoplástico **Cristalito orientado en una fibra**

Los **elastómeros** son polímeros amorfos que poseen la propiedad de estirarse y recuperar su forma original. Estos polímeros deben poseer valores de T_g bajos y pocos enlaces cruzados para que las cadenas no se deslicen unas sobre otras. Además, las cadenas deben tener una forma irregular a fin de evitar la formación de cristalitos. Cuando se estiran, las cadenas enrolladas al azar se extienden y se orientan en el sentido de la fuerza aplicada. Sin embargo, las fuerzas de van der Waals son demasiado débiles y escasas para mantener esta orientación y el elastómero vuelve a enrollarse cuando se libera de la fuerza aplicada (Fig. 31.4).

FIGURA 31.4 ▼

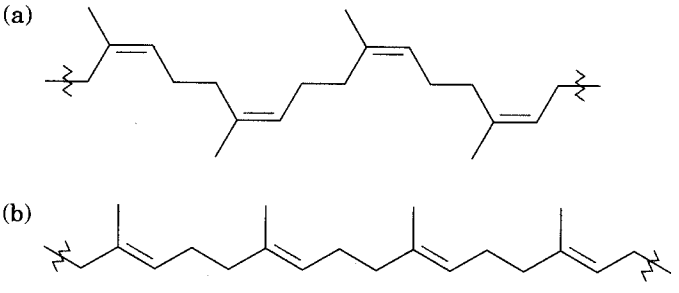
Formas no estirada y estirada de un elastómero.



El hule natural (Sec. 14.7) es el ejemplo más común de elastómero. El hule o caucho tiene cadenas largas y los entrecruzamientos ocasionales necesarios para su elasticidad, pero su geometría irregular evita que las cadenas se empaquen apretadamente en cristalitos. En cambio, la gutapercha es muy cristalina y no es un elastómero (Fig. 31.5).

FIGURA 31.5 ▼

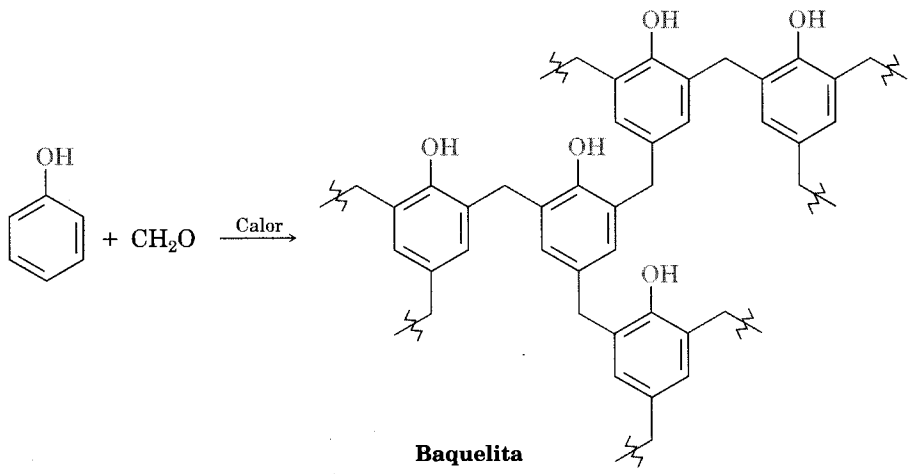
(a) El hule natural es elástico y no cristalino debido a su geometría de dobles enlaces cis, pero (b) la gutapercha no es elástica y cristalina debido a que su geometría permite un mejor empaque de las cadenas reunidas.



Las **resinas de termofraguado** son polímeros que por efecto del calor se convierten en una masa sólida, dura e insoluble y con demasiados enlaces entrecruzados. La *baquelita*, una resina de termofraguado, producida por primera vez

en 1907, ha estado en uso comercial por más tiempo que cualquier otro polímero sintético. Se utiliza ampliamente en partes moldeadas, adhesivos, recubrimientos e incluso en otras aplicaciones resistentes a alta temperatura, como los conos de la nariz de los misiles.

En términos químicos, la baquelita es una *resina fenólica*, producida por la reacción del fenol y el formaldehído. Por calentamiento, se elimina el agua, se forman muchos enlaces cruzados y el polímero se convierte en una masa cuya dureza es similar a la de una roca . El entrecruzamiento de la baquelita y otras resinas de termofraguado es tridimensional y tan extenso que no podemos hablar de "cadenas de polímero". En esencia, un pedazo de baquelita es una enorme molécula.



Baquelita

Problema 31.10 ¿Qué producto espera obtener de la hidrogenación catalítica del hule natural? ¿El producto sería sindiotáctico, atáctico o isotáctico?

Problema 31.11 Proponga un mecanismo para explicar la formación de baquelita a partir de la polimerización catalizada con ácido de fenol y formaldehído.

QUÍMICA EN ACCIÓN

Polímeros biodegradables

La elevada estabilidad química de muchos polímeros es tanto una bendición como una maldición. La resistencia al calor y al desgaste, así como la larga vida, son características muy apreciadas en las fibras de uso textil, cascos para ciclistas, tuberías subterráneas, envolturas para alimentos y muchos otros artículos. Pero cuando estos artículos sobreviven a su utilidad, deshacerse de ellos se puede convertir en un problema.

El reciclaje de los polímeros indeseables es la mejor solución. Hay seis tipos de plástico de uso común que con frecuencia se marcan con códigos de identificación asignados por la Society of the Plastics Industry, de Estados Unidos (tabla 31.2). Después de separarlos por tipo, los artículos que se van a reciclar se despedazan en pequeñas astillas, se lavan, secan y funden para volver a usarlos. Las botellas de refresco, por ejemplo, se fabrican con tereftalato de polietileno reciclado; las bolsas de basura, con polietileno de baja densidad reciclado y los muebles para jardín, con propileno y una mezcla de plásticos reciclados.

TABLA 31.2 Plásticos reciclables

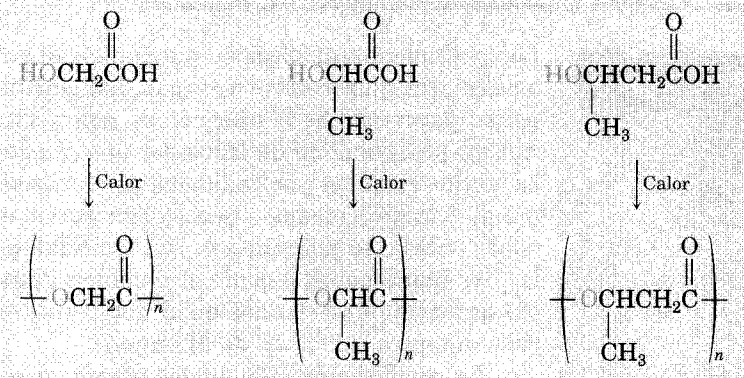
Polímero	Código de reciclaje	Uso
Tereftalato de polietileno	1–PET	Botellas de refresco
Polietileno de densidad alta	2–HDPE	Botellas
Cloruro de polivinilo	3–V	Tapetes para el piso
Polietileno de densidad baja	4–DPE	Bolsas para aberrotes
Polipropileno	5–PP	Mobiliario
Poliestireno	6–PS	Artículos moldeados
Mezcla de plásticos	7	Bancas, tablas de plástico



¿Qué sucede con los plásticos que terminan aquí?

Sin embargo, es frecuente tirar los plásticos en lugar de reciclarlos. Se ha trabajado mucho para desarrollar polímeros biodegradables, que puedan romper rápidamente los microorganismos de la tierra. Entre los polímeros biodegradables más comunes están el ácido poliglicólico (PGA), el ácido poliláctico (PLA) y el polihidroxibutirato (PHB). Todos son poliésteres y, en consecuencia, susceptibles a la hidrólisis de sus enlaces éster. Los copolímeros de PGA con PLA han encontrado un amplio campo de utilidad. Un polímero de 90/10 de ácido poliglicólico con ácido poliláctico se usa en la elaboración de suturas absorbibles, por ejemplo. El organismo degrada y absorbe las suturas dentro de los 90 días posteriores a la cirugía.

(continúa) ▶



Ácido poliglicólico **Ácido poliláctico** **Polihidroxibutirato**

En Europa, el interés se ha centrado de modo especial en el polihidroxibutirato, que se puede fabricar en películas para empaques y artículos moldeados. El polímero se degrada en un término de cuatro semanas en tierras de relleno, por hidrólisis del éster y por una reacción de eliminación del átomo de oxígeno en β en el grupo carbonilo. Esta eliminación es similar a la que ocurre durante la etapa de deshidratación en una reacción de aldolización (Sec. 23.4). Sin embargo, por el momento el uso del polihidroxibutirato es limitado por su costo —alrededor de cuatro veces el del polipropileno.

Resumen y palabras clave

PALABRAS CLAVE

atáctico, 1267
catalizador de Ziegler-Natta, 1265
copolímero en bloque, 1270
copolímero, 1269
copolímeros injertados, 1270
cristalito, 1274
elastómero, 1276
fibra, 1275
homopolímero, 1269
isotáctico, 267
polímero de crecimiento en etapas, 1271
polímero que crece en cadena, 1265
resina de termofraguado, 1276
sindiotáctico, 1267
termoplástico, 1274

Los polímeros sintéticos se pueden clasificar en polímeros que crecen en cadena o polímeros que crecen en etapas. Los **polímeros que crecen en cadena** se preparan por medio de la reacción de polimerización en cadena de *monómeros de vinilo* en presencia de un iniciador que puede ser un radical, un anión o un catión. La polimerización por radicales es el método más usado; pero los alquenos —como el 2-metilpropeno— que tienen sustituyentes donadores de electrones en el doble enlace, se polimerizan con facilidad por una ruta catiónica. De modo similar, los monómeros —como el α-cianoacrilato de metilo— que tienen sustituyentes que atraen electrones en el doble enlace, se polimerizan siguiendo una vía o ruta aniónica (reacción de Michael).

La copolimerización de dos monómeros da un producto con propiedades diferentes de las de cualquiera de los homopolímeros. Los **copolímeros injertados** y los **copolímeros en bloque** son dos ejemplos.

La polimerización de alquenos se puede efectuar de un modo controlado mediante un **catalizador de Ziegler-Natta**. La polimerización de Ziegler-Natta minimiza la cantidad de ramificaciones de la cadena en el polímero y origina cadenas estereorregulares —**isotácticas** (sustituyentes del mismo lado de la cadena)— o **sindiotácticas** (sustituyentes alternados a ambos lados de la cadena), en vez de **atácticas** (sustituyentes dispuestos en forma aleatoria).

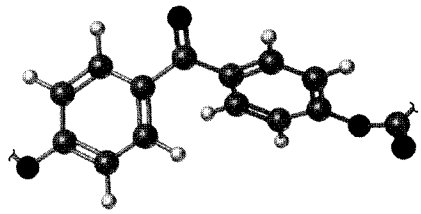
Los **polímeros de crecimiento en etapas**, la segunda clase importante de polímeros, se preparan por medio de reacciones entre moléculas bifuncionales; los enlaces en el polímero se forman independientemente uno del otro. Los *policarbonatos* se elaboran a partir de un diéster y un diol, y los *poliuretanos,* de un diisocianato y un diol.

La química de los polímeros sintéticos es similar a la química de las moléculas pequeñas con los mismos grupos funcionales; pero el tamaño afecta en grado considerable las propiedades físicas de los polímeros. Éstos se pueden clasificar de acuerdo con sus propiedades físicas en **termoplásticos, fibras, elastómeros** y **resinas de termofraguado**. Las propiedades de cada grupo se pueden explicar por la estructura, el grado de cristalinidad y la cantidad de entrecruzamientos que tienen.

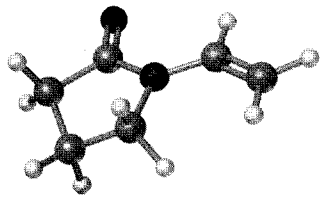
Visualización de la química

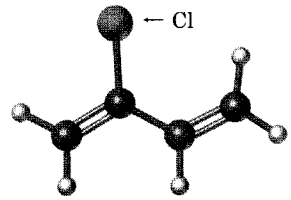
(Los problemas del 31.1 al 31.11 están incluidos en el desarrollo del capítulo.)

31.12 Identifique la clase estructural a la cual corresponde el polímero siguiente y muestre la estructura de las unidades de monómero que lo forman:



31.13 Muestre la estructura de los polímeros que se podrían hacer a partir de estos monómeros:

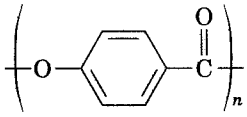
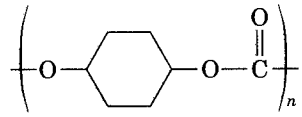
(a) 

(b) 

Problemas adicionales

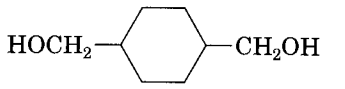
31.14 Identifique las unidades de monómero a partir de las que se han formado cada uno de los polímeros siguientes y diga si es un polímero de crecimiento en cadena o de crecimiento en etapas.

(a) $+CH_2-O+_n$ (b) $+CF_2-CFCl+_n$ (c) $+NHCH_2CH_2CH_2C+_n$ (con O)

(d)  (e) 

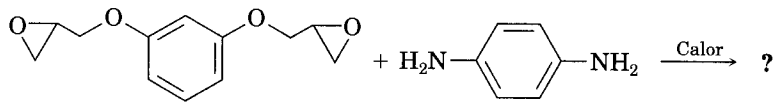
31.15 Dibuje una representación tridimensional de segmentos de los polímeros siguientes:
(a) Poliacrilonitrilo sindiotáctico
(b) Polimetacrilato de metilo atáctico
(c) Cloruro de polivinilo isotáctico

31.16 Trace la estructura del *Kodel*, un poliéster que se prepara calentando el 1,4-bencendicarboxilato dimetílico con 1,4-bis(hidroximetil)ciclohexano.



1,4-Bis(hidroximetil)ciclohexano

31.17 Muestre la estructura del polímero que resulta de calentar el diepóxido siguiente y una diamina:



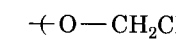
31.18 *Nomex*, una poliamida usada para aplicaciones como llantas de alto rendimiento, se prepara haciendo reaccionar 1,3 bencendiamina con cloruro de 1,3 –bencendicarbonilo. Muestre la estructura del Nomex.

31.19 El nailon 10,10 es un polímero extremadamente resistente que se utiliza para reforzar varillas para concreto. Dibuje un segmento del nailon 10,10 y muestre sus unidades de monómero.

31.20 El ciclopentadieno sufre polimerización térmica y produce un polímero sin enlaces dobles en la cadena. Si se le somete a un gran calentamiento, el polímero se rompe y regenera el ciclopentadieno. Proponga una estructura para el polímero.

31.21 Cuando el estireno se copolimeriza $C_6H_5CH{=}CH_2$ en presencia de un pequeño porcentaje de *p*-divinilbenceno, se obtiene un polímero duro, insoluble y entrecruzado. Indique cómo ocurre este entrecruzamiento de las cadenas de poliestireno.

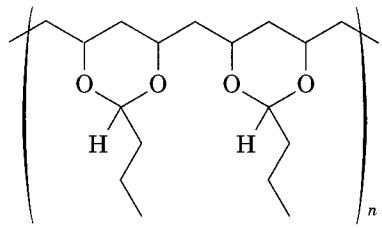
31.22 El polietilenglicol o *Carbowax* se fabrica por polimerización aniónica de óxido de etileno usando NaOH como catalizador. Proponga un mecanismo para la reacción.



Polietilenglicol

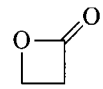
31.23 El nitroetileno, $H_2C{=}CHNO_2$ es un compuesto sensible que se debe preparar con gran cuidado. El intento de purificarlo por destilación a menudo da resultados de baja recuperación del producto y una cubierta blanca en las paredes interiores del aparato de destilación. Explique la causa posible.

31.24 El poli(vinil butiral) se emplea como un laminado plástico en la preparación de cristales de seguridad para automóviles. ¿Cómo puede sintetizar este polímero?



Poli(vinil butiral)

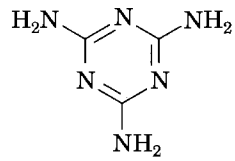
31.25 ¿Cuál es la estructura del polímero producido por polimerización aniónica de la β-propiolactona utilizando NaOH como catalizador?



β-Propiolactona

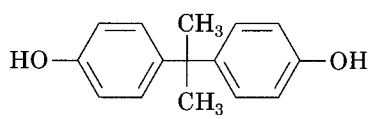
31.26 El glyptal es una resina de termofraguado sumamente entrecruzada producida por calentamiento del glicerol y anhídrido ftálico (anhídrido del ácido 1,2-bencendicarboxílico). Muestre la estructura de un segmento representativo del glyptal.

31.27 El *melmac*, una resina de termofraguado usada con frecuencia para hacer platos de plástico, se prepara calentando melamina con formaldehído. Observe la estructura de la baquelita mostrada en la sección 31.5 y sugiera una estructura para el Melmac.

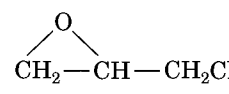


Melamina

31.28 Los adhesivos epoxi son resinas entrecruzadas preparadas en dos etapas. La primera consiste en una reacción S_N2 de la sal disódica del bisfenol A con epiclorhidrina, que forma un prepolímero de bajo peso molecular. Luego, ese prepolímero se "cura" en una resina entrecruzada por medio del tratamiento con una triamina como $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$.



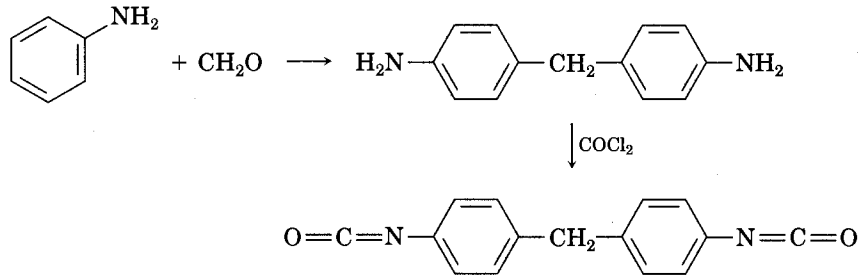
Bisfenol A



Epiclorhidrina

(a) ¿Cuál es la estructura del prepolímero?
(b) ¿Cómo es que la adición de la triamina al prepolímero produce el entrecruzamiento?

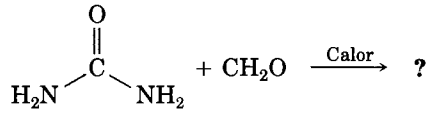
31.29 La espuma de poliuretano usada con fines de aislamiento doméstico utiliza metanodifenilisocianato (MDI) como monómero. El MDI se prepara mediante la reacción catalizada con ácido de la anilina con formaldehído, seguida por el tratamiento con fósgeno, $COCl_2$. Proponga mecanismos para ambas etapas.



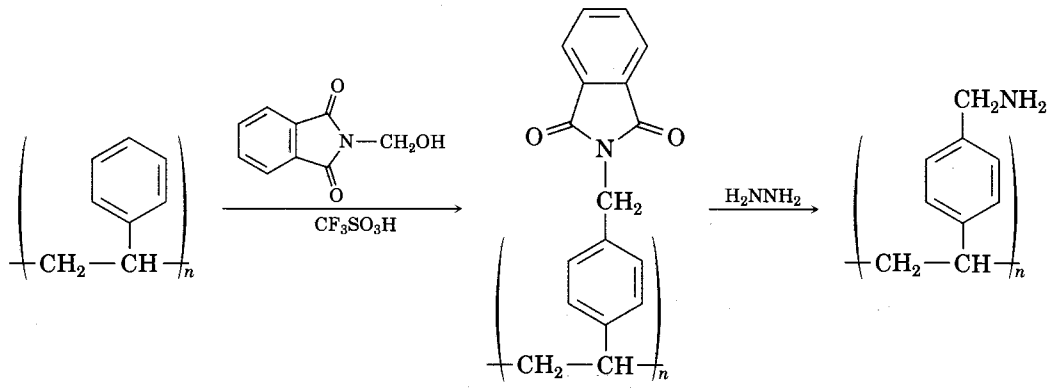
MDI

31.30 Escriba la estructura de un segmento representativo de poliuretano preparado por medio de la reacción de etilenglicol con MDI (problema 31.29).

31.31 Las salas para fumar del Hindenburg y de otros dirigibles llenos de hidrógeno, de la década de los treinta, estaban aisladas con espumas de polímero de urea-formaldehído. La estructura de este polímero es muy entrecruzada, parecida a la de la baquelita (Sec. 31.5). Sugiera una estructura.



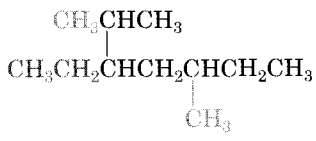
31.32 La resina polimérica usada para la síntesis en fase sólida de péptidos de Merrifield (Sec. 26.11) se prepara por medio del tratamiento del poliestireno con *N*-(hidroximetil)ftalimida y ácido trifluorometanosulfónico, seguida por la reacción con hidrazina. Proponga un mecanismo para ambas etapas.



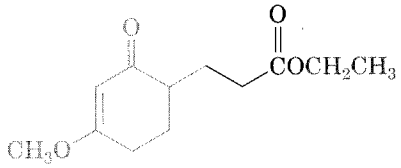
31.33 El 2-etil-1-hexanol que se utiliza en la síntesis del plastificante ftalato de di(2-etilhexilo) se fabrica comercialmente a partir del butanal. Muestre la posible ruta de síntesis

APÉNDICE A
Nomenclatura de compuestos orgánicos polifuncionales

Si nos basamos en el número de nombres incorrectos que aparecen en la literatura química probablemente debamos decir que son pocos los químicos orgánicos que han aceptado por completo las reglas de la nomenclatura orgánica. Los hidrocarburos simples y los compuestos monofuncionales presentan pocas dificultades porque las reglas básicas de nomenclatura para esos compuestos son lógicas y fáciles de comprender. A pesar de ello, se encuentran a menudo compuestos polifuncionales. Mientras muchos químicos pueden identificar correctamente el hidrocarburo **1** como 3-etil-2,5-dimetilheptano, son pocos los profesionistas del ramo que pueden identificar con acierto el compuesto polifuncional **2**. ¿Debemos considerar al compuesto **2** como un éter?, ¿cómo un éster etílico?, ¿cómo una cetona?, ¿cómo un alqueno? Desde luego que este compuesto funcional puede clasificarse en las cuatro categorías, pero solamente tiene un nombre correcto: 3-(4-metoxi-2-oxo-3-ciclohexenil)propanoato de etilo.



1. 3-etil-2,5-dimetil**heptano**



2. 3-(4-metoxi-2-oxo-3-ciclohexenil)**propanoato de etilo**

Nombrar a los compuestos orgánicos polifuncionales no es mucho más difícil que dar nombre a los monofuncionales. Sólo se necesita conocer la nomenclatura para compuestos monofuncionales y un conjunto de reglas adicionales. En la explicación siguiente se asume que usted tiene un buen dominio de las reglas de nomenclatura para compuestos monofuncionales que se presentaron en este texto a medida que se estudió cada nuevo grupo funcional. En la tabla A.1 se da una lista de las secciones del libro en donde se encuentran estas reglas.

TABLA A.1 Dónde encontrar las reglas de nomenclatura para grupos funcionales simples

Grupo funcional	Sec. del texto	Grupo funcional	Sec. del texto
Anhídridos de ácido	21.1	Aminas	24.1
Halogenuros de ácido	21.1	Compuestos aromáticos	15.2
Alcoholes	17.1	Ácidos carboxílicos	20.1
Aldehídos	19.1	Cicloalcanos	3.7
Alcanos	3.4	Ésteres	21.1
Alquenos	6.3	Éteres	18.1
Halogenuros de alquilo	10.1	Cetonas	19.1
Alquinos	8.2	Nitrilos	21.1
Amidas	21.1	Fenoles	17.1

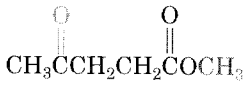
El nombre de una molécula orgánica polifuncional tiene cuatro partes:

1. **Sufijo**: es la parte que identifica la clase del grupo funcional principal al cual corresponde la molécula.
2. **Progenitor:** es la parte que identifica el tamaño de la cadena o el anillo principal.
3. **Prefijos de los sustituyentes:** son las partes que identifican qué sustituyentes hay en la cadena o en el anillo principal.
4. **Localizadores:** son los números que indican en dónde están localizados los sustituyentes en la cadena o el anillo principal.

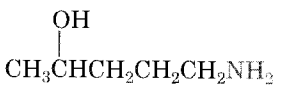
Para obtener el nombre correcto de una molécula compleja, debe identificar las cuatro partes del nombre y, entonces, expresar en el orden y formato apropiados. Veamos las cuatro partes.

El sufijo: precedencia del grupo funcional

Una molécula orgánica polifuncional puede contener muchas clases de grupos funcionales, pero para fines de nomenclatura, escogemos solamente un sufijo. No es correcto utilizar dos sufijos. Así, el ceto éster **3** se puede nombrar como una cetona con el sufijo *–ona* o como éster con el sufijo *–oato*, pero no se puede nombrar como un *onaoato*. En una forma semejante, el amino alcohol **4** puede ser nombrado como un alcohol (*-ol*) o como una amina (*-amina*) pero no se puede nombrar apropiadamente como una *–olamina*. La única excepción a esta regla es al dar nombre a compuestos que tienen enlaces dobles o triples. Por ejemplo, el ácido insaturado $H_2C{=}CHCH_2COOH$ es ácido 3-butenoico y el allcohol acetilénico $HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ es 5-hexino-1-ol.

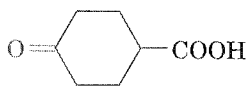


3. se nombra como un éster con un sustituyente ceto (oxo): **4-oxopentanoato de metilo**



4. Se nombra como un alcohol con un sustituyente amino: **5-amino-2-pentanol**

¿Cómo podemos escoger el sufijo correcto? Los grupos funcionales se dividen en dos clases: **grupos principales** y **grupos subordinados**, como se muestra en la tabla A.2. Los grupos principales son aquellos que se les puede citar como prefijos o como sufijos, mientras que los grupos subordinados son aquellos que se les puede citar solamente como prefijos. Dentro de los grupos principales se ha establecido un orden de precedencia. El sufijo apropiado para un compuesto dado se determina identificando todos los grupos funcionales que existen y, entonces, se escoge el grupo principal de prioridad más alta. Por ejemplo, en la tabla A.2 se indica que el ceto éster **3** se debe nombrar como un éster con preferencia a una cetona, debido a que el grupo funcional éster tiene una prioridad mayor que una cetona. De manera similar, el amino alcohol **4** se debe nombrar como un alcohol



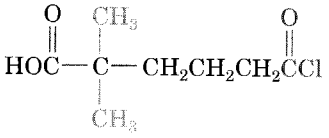
5. Se nombra como un ácido ciclohexanocarboxílico con un sustituyente oxo: **acido 4-oxociclohexanocarboxílico**

con preferencia que como una amina. El nombre correcto de 3 es 4-oxopentanoato de metilo y el nombre correcto de 4 es 5-amino-2-pentanol. Abajo se muestran otros ejemplos y en la parte superior de la página A-4.

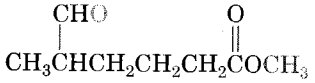
TABLA A.2 Clasificación de grupos funcionales para fines de nomenclatura[a]

Grupo funcional	Nombre como sufijo	Nombre como prefijo
Grupos principales		
Ácidos carboxílicos	Ácido -oico Ácido -carboxílico	Carboxi
Anhídridos de ácido	Anhídrido -oico Anhídrido -carboxílico	
Ésteres	–oato –carboxilato	Alcoxicarbonilo
Halogenuros de ácido	Halogenuro de -oilo Halogenuro de -carbonilo	Halocarbonilo
Amidas	–amida –carboxamida	Amido
Nitrilos	-nitrilo -carbonitrilo	Ciano
Aldehídos	-al -carbaldehído	Oxo
Cetonas	-ona	Oxo
Alcoholes	-ol	Hidroxi
Fenoles	-ol	Hidroxi
Tioles	-tiol	Mercapto
Aminas	-amina	Amino
Iminas	-imina	Imino
Alquenos	-eno	Alquenilo
Alquinos	-ino	Alquinilo
Alcanos	-ane	Alquilo
Grupos subordinados		
Azidas		Ázida
Diazo		Diazo
Éteres		Alcoxi
Halogenuros		Halo
Nitro		Nitro
Sulfuros		Alquiltío

[a]Los grupos funcionales principales se han listado en orden decreciente de prioridad; los grupos subordinados no tienen un orden de prioridad establecido.



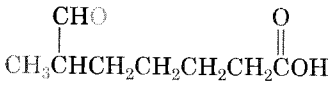
6. Se nombra como un ácido carboxílico con un sustituyente clorocarbonilo: **ácido 5-clorocarbonil-2,2-dimetilpentanoico**



7. Se nombra como un éster con un sustityente oxo: **5-metil-6-oxohexanoato de metilo**

El progenitor: selección de la cadena o anillo principales

El progenitor o nombre base de un compuesto orgánico polifuncional es usualmente fácil de identificar. Si el grupo de prioridad más alta es *parte de* una cadena abierta, sencillamente seleccionamos la cadena más larga que contiene el número mayor de grupos funcionales. Si el grupo de máxima prioridad está *unido a* un anillo, utilizamos el nombre de ese sistema de anillo como el progenitor. Por ejemplo, los compuestos **8** y **9** son ácidos aldehídos isoméricos y ambos se deben nombrar como ácidos más que como aldehídos de acuerdo con la tabla A.2. La cadena más larga en el compuesto **8** tiene siete carbonos y en consecuencia la sustancia es nombrada ácido 6-metil-7-oxoheptanoico. El compuesto **9** también tiene una cadena de siete carbonos, pero la cadena más larga que contiene a ambos grupos funcionales principales sólo tiene tres carbonos. El nombre correcto de **9** es ácido 3-oxo-2-pentilpropanoico.

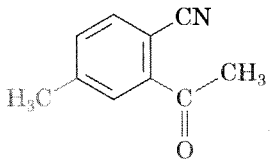


8. Se nombra como ácido heptanoico sustituido: **ácido 6-metil-7-oxoheptanoico**

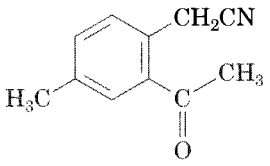


9. Se nombra como un ácido propanoico sustituido: **ácido 3-oxo-2-pentilpropanoico**

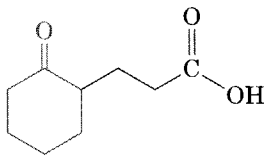
Para los compuestos **10-13**, los cuales contienen anillos, se aplican reglas similares. Los compuestos **10** y **11** son ceto nitrilos isoméricos y ambos deben ser nombrados como nitrilos, de acuerdo con la tabla A.2. La sustancia **10** se nombra como un benzonitrilo, dado que el grupo funcional –CN es un sustituyente del anillo aromático, pero la sustancia 11 se nombra como un acetonitrilo, dado que el grupo funcional –CN es parte de una cadena abierta. Los nombres correctos son 2-acetil-4-metilbenzonitrilo (**10**) y (2-acetil-4-metilfenil)acetonitrilo (**11**). Los compuestos **12** y **13** son ambos ceto ácidos, y se deben nombrar como ácidos. Los nombres correctos son ácido 3-(2-oxociclohexil) propanoico (**12**) y ácido 2-(3-oxopropil)ciclohexano- carboxílico (**13**).



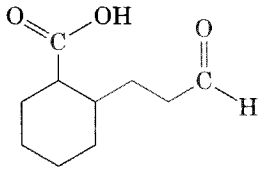
10. Se nombra como un benzonitrilo sustituido:
2-acetil-4-metilbenzonitrilo



11. Se nombra como un acetonitrilo sustituido:
(2-acetil-4-metilfenil)acetonitrilo



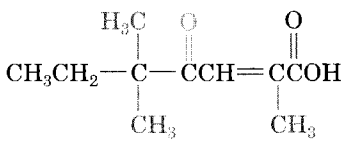
12. Se nombra como un ácido carboxílico:
ácido 3-(2-oxociclohexil)propanoico



13. Se nombra como un ácido carboxílico:
ácido 2-(3-oxopropil)ciclohexanocarboxílico

Prefijos y localizadores

Con el sufijo y el nombre del progenitor establecidos, la siguiente etapa es identificar y numerar todos los sustituyentes de la cadena o el anillo progenitores. Estos sustituyentes incluyen todos los grupos alquilo distintos a los citados en el sufijo; por ejemplo, el compuesto **14** contiene tres diferentes grupos funcionales (carboxilo, ceto y doble enlace). Debido a que el grupo carboxilo es el de máxima prioridad y a que la cadena más larga que contenga los grupos funcionales es de siete carbonos de largo, el compuesto **14** es un ácido heptanoico. Además, la cadena principal tiene un sustituyente oxo (ceto) y tres grupos metilo. Numerando a partir del extremo más cercano al grupo de prioridad mayor, encontramos que **14** es ácido 2,5,5-trimetl-4-oxo-2-heptenoico. Observe que la *–o* final de hepteno se omite en la palabra *heptenoico*. Esta omisión solamente es válida cuando de no hacerla se juntarían dos vocales (así, en *heptenoico* se ha omitido la o final, pero en *heptenonitrilo* se mantiene la *–o*). Vuelva a los otros compuestos que ya hemos nombrado para ver en otros ejemplos cómo se asignan los prefijos y los localizadores.

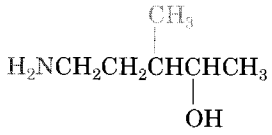


14. Se nombra como un ácido heptenoico:
ácido 2,5,5-trimetil-4-oxo-2-heptenoico

Escritura del nombre

Una vez que se han establecido las partes del nombre, se escribe el nombre completo. Se aplican varias reglas:

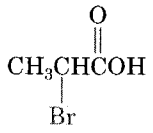
REGLA 1 **Orden de los prefijos.** Cuando ya se han identificado los sustituyentes, la cadena principal se ha numerado y se han asignado los multiplicadores apropiados como *di-* y *tri-*, se escribe el nombre con los sustituyentes listados en orden alfabético con preferencia al orden numérico. Los multiplicadores como *di-* y *tri-* no se utilizan con fines de alfabetización, pero el prefijo *iso*, si se emplea.



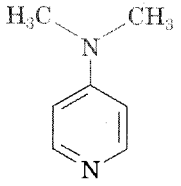
15. 5-amino-3-metil-2-pentanol
(*NO* 3-metil-5-amin-2-pentanol)

REGLA 2 **Uso de guiones; nombres de una o varias palabras.** La regla general en estos casos es determinar si el grupo funcional principal es en sí mismo un elemento o un compuesto. Si es así, entonces, el nombre se escribe como una sola palabra; si no es el caso, entonces, el nombre se escribe con varias palabras. Por ejemplo, metilbenceno (una palabra) es correcto porque el progenitor —benceno— es en sí mismo un compuesto. Sin embargo, el éter dietílico, se escribe como dos palabras porque el progenitor -éter- es el nombre de una clase y no el nombre de un compuesto. A continuación, se dan más ejemplos:

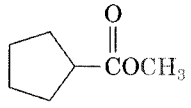
16. Dimetilmagnesio
(una palabra, dado que magnesio es un elemento)



17. Ácido 2-bromopropanoico
(dos palabras, dado que "ácido" no es un compuesto)

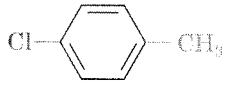


18. 4-(Dimetilamino)piridina
(una palabra, dado que piridina es un compuesto)

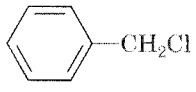


19. Ciclopentanocarboxilato de metilo

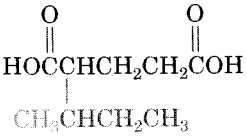
REGLA 3 **Paréntesis.** Los paréntesis se usan para denotar sustituyentes complejos cuando de otro modo habría cierta ambigüedad. Por ejemplo, el clorometilbenceno tiene dos sustituyentes en un anillo bencénico, pero el (clorometil)benceno sólo tiene un sustituyente complejo. Note que la expresión entre paréntesis no se separa por guiones del resto del nombre.



20. *p*-Clorometilbenceno
(dos sustituyentes)



21. (Clorometil)benceno
(un sustituyente complejo)



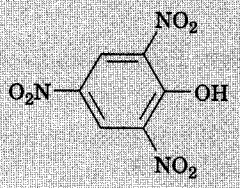
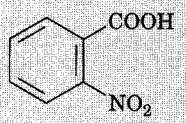
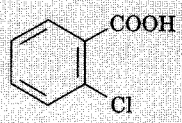
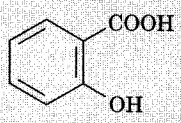
22. Ácido 2-(1-metilpropil)pentanodioico
(El grupo 1-metilpropil es un sustituyente complejo en C2 de la cadena principal.)

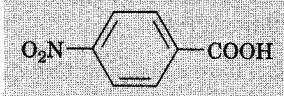
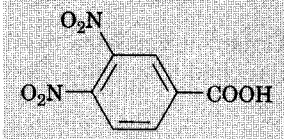
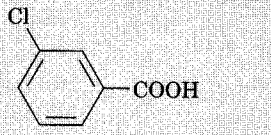
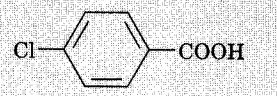
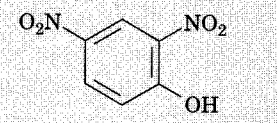
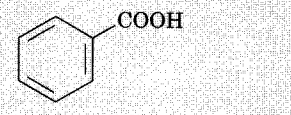
Bibliografía adicional

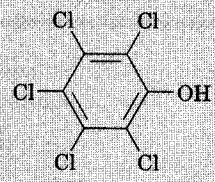
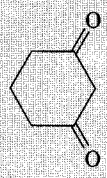
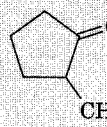
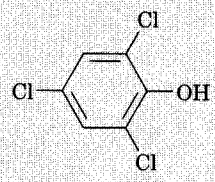
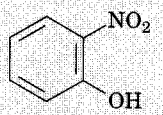
Se pueden encontrar otras explicaciones de las reglas de la nomenclatura orgánica en las siguientes referencias bibliográficas:

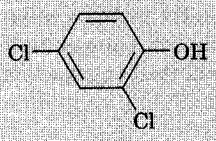
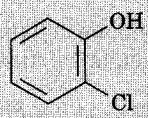
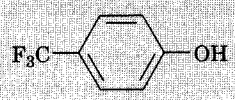
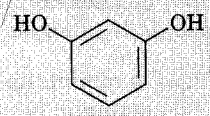
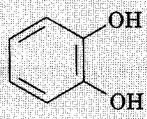
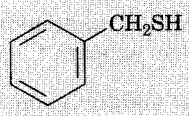
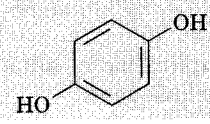
1. "A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds". CRC Press, Boca Raton, FL, 1993.
2. "Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, y H", International Union of Pure and Applied Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1979.

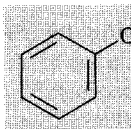
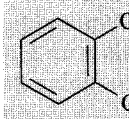
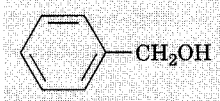
APÉNDICE B
Constantes de acidez de algunos compuestos orgánicos

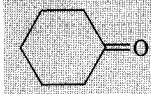
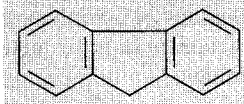
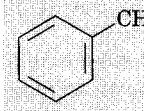
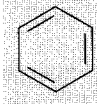
Compuesto	pK_a
CH_3SO_3H	−1.8
$CH(NO_2)_3$	0.1
	0.3
CCl_3COOH	0.5
CF_3COOH	0.5
CBr_3COOH	0.7
$HOOCC{\equiv}CCOOH$	1.2; 2.5
$HOOCCOOH$	1.2; 3.7
$CHCl_2COOH$	1.3
$CH_2(NO_2)COOH$	1.3
$HC{\equiv}CCOOH$	1.9
Z $HOOCCH{=}CHCOOH$	1.9; 6.3
	2.4
$CH_3COCOOH$	2.4
$NCCH_2COOH$	2.5
$CH_3C{\equiv}CCOOH$	2.6
CH_2FCOOH	2.7
$CH_2ClCOOH$	2.8
$HOOCCH_2COOH$	2.8; 5.6
$CH_2BrCOOH$	2.9
	3.0
	3.0

Compuesto	pK_a
CH_2ICOOH	3.2
$CHOCOOH$	3.2
	3.4
	3.5
$HSCH_2COOH$	3.5; 10.2
$CH_2(NO_2)_2$	3.6
CH_3OCH_2COOH	3.6
CH_3COCH_2COOH	3.6
$HOCH_2COOH$	3.7
$HCOOH$	3.7
	3.8
	4.0
CH_2BrCH_2COOH	4.0
	4.1
	4.2
$H_2C{=}CHCOOH$	4.2
$HOOCCH_2CH_2COOH$	4.2; 5.7
$HOOCCH_2CH_2CH_2COOH$	4.3; 5.4

Compuesto	pK_a
	4.5
$H_2C{=}C(CH_3)COOH$	4.7
CH_3COOH	4.8
CH_3CH_2COOH	4.8
$(CH_3)_3CCOOH$	5.0
$CH_3COCH_2NO_2$	5.1
	5.3
$O_2NCH_2COOCH_3$	5.8
	5.8
	6.2
	6.6
HCO_3H	7.1
	7.2

Compuesto	pK_a
$(CH_3)_2CHNO_2$	7.7
	7.8
CH_3CO_3H	8.2
	8.5
$CH_3CH_2NO_2$	8.5
	8.7
$CH_3COCH_2COCH_3$	9.0
	9.3; 11.1
	9.3; 12.6
	9.4
	9.9; 11.5

Compuesto	pK_a
	9.9
$CH_3COCH_2SOCH_3$	10.0
	10.3
CH_3NO_2	10.3
CH_3SH	10.3
$CH_3COCH_2COOCH_3$	10.6
CH_3COCHO	11.0
$CH_2(CN)_2$	11.2
CCl_3CH_2OH	12.2
Glucosa	12.3
$(CH_3)_2C{=}NOH$	12.4
$CH_2(COOCH_3)_2$	12.9
$CHCl_2CH_2OH$	12.9
$CH_2(OH)_2$	13.3
$HOCH_2CH(OH)CH_2OH$	14.1
CH_2ClCH_2OH	14.3
	15.0
	15.4
CH_3OH	15.5
$H_2C{=}CHCH_2OH$	15.5
CH_3CH_2OH	16.0
$CH_3CH_2CH_2OH$	16.1

Compuesto	pK_a
CH_3COCH_2Br	16.1
	16.7
CH_3CHO	17
$(CH_3)_2CHCHO$	17
$(CH_3)_2CHOH$	17.1
$(CH_3)_3COH$	18.0
CH_3COCH_3	19.3
	23
$CH_3COOCH_2CH_3$	25
$HC{\equiv}CH$	25
CH_3CN	25
$CH_3SO_2CH_3$	28
$(C_6H_5)_3CH$	32
$(C_6H_5)_2CH_2$	34
CH_3SOCH_3	35
NH_3	36
$CH_3CH_2NH_2$	36
$(CH_3CH_2)_2NH$	40
	41
	43
$H_2C{=}CH_2$	44
CH_4	~60

Se ha publicado una lista de acidez que cubre más de 5000 compuestos orgánicos: E.P. Serjeant y B. Dempsey (eds.), "Ionization Constants of Organic Acids in Aqueous Solution", IUPAC Chemical Data Series núm. 23, Pergamon Press, Oxford, 1979.

APÉNDICE D
Respuesta a los problemas seleccionados del texto

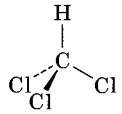
Las respuestas siguientes tienen como objetivo la verificación rápida mientras usted estudia.

CAPÍTULO 1

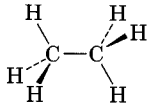
1.1 (a) $1s^2 2s^2 2p^1$ (b) $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$
(c) $1s^2 2s^2 2p^4$ (d) $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^5$

1.2 (a) 1 (b) 3 (c) 8

1.3



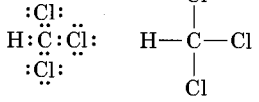
1.4



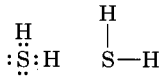
1.5 (a) $GeCl_4$ (b) AlH_3 (c) CH_2Cl_2 (d) SiF_4
(e) CH_3NH_2

1.6

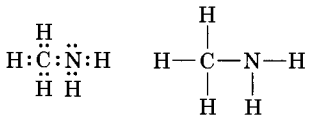
(a)



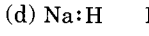
(b)



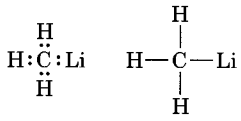
(c)



(d)

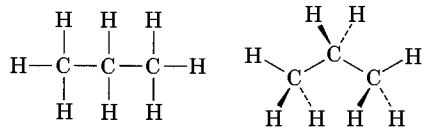


(e)



1.7 C_2H_7 tiene demasiados hidrógenos para un compuesto con 2 carbonos.

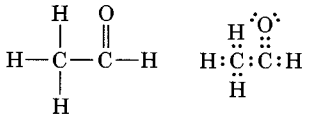
1.8 Todos los ángulos de enlace están cerca de 109°.



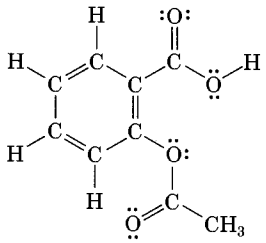
1.9 El carbono de CH_3 es sp^3; los carbonos del doble enlace son sp^2; los ángulos de enlace C=C–C y C=C–H son de aproximadamente 120°; otros ángulos de enlace son cercanos a 109°.

1.10 Todos los carbonos son sp^2; todos los ángulos de enlaces son cercanos a 120°.

1.11

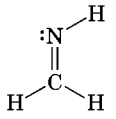


1.12 Todos los carbonos excepto CH_3 son sp^2.



1.13 El carbono CH_3 es sp^3; los carbonos del triple enlace son sp; Los ángulos de enlace C≡C–C y H–C≡C son aproximadamente de 180°.

1.14 El átomo de nitrógeno es sp^2.



1.15 Todos tienen hibridación sp^3 y poseen una geometría más o menos tetraédrica.

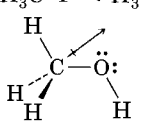
CAPÍTULO 2

2.1 (a) H (b) Br (c) Cl (d) C

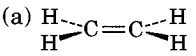
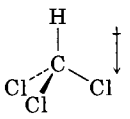
2.2 (a) $\overset{\delta+}{C}—\overset{\delta-}{Br}$ (b) $\overset{\delta+}{C}—\overset{\delta-}{N}$ (c) $\overset{\delta-}{C}—\overset{\delta+}{Li}$ (d) $\overset{\delta-}{N}—\overset{\delta+}{H}$
(e) $\overset{\delta+}{C}—\overset{\delta-}{O}$ (f) $\overset{\delta-}{C}—\overset{\delta+}{Mg}$ (g) $\overset{\delta+}{C}—\overset{\delta-}{F}$

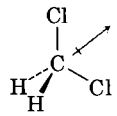
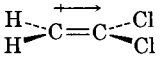
2.3 $H_3C–OH < H_3C–MgBr < H_3C–Li = H_3C–F < H_3C–K$

2.4



2.5 Los dos dipolos C=O se cancelan debido a que el ángulo de enlace O=C=O es de 180°.

2.6 (a)  No hay momento dipolar (b) 

(c)  (d) 

2.7 Para el azufre: $FC = 6 - \frac{6}{2} - 2 = +1$;

para el oxígeno: $FC = 6 - \frac{2}{2} - 6 = -1$

2.8 (a) Para el carbono: $FC = 4 - \frac{8}{2} - 0 = 0$;

para el nitrógeno del centro:

$FC = 5 - \frac{8}{2} - 0 = +1$;

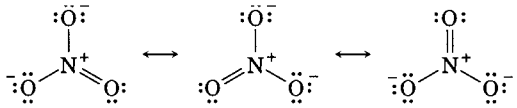
para el nitrógeno final: $FC = 5 - \frac{4}{2} - 4 = -1$

(b) Para el nitrógeno: $FC = 5 - \frac{8}{2} - 0 = +1$;

para el oxígeno: $FC = 6 - \frac{2}{2} - 6 = -1$

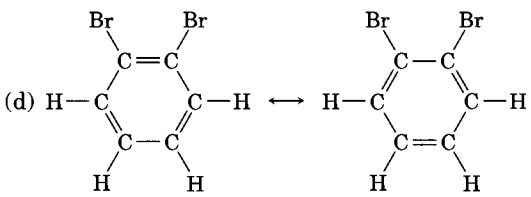
(c) Para el nitrógeno: $FC = 5 - \frac{8}{2} - 0 = +1$;

para el carbono final: $FC = 4 - \frac{6}{2} - 2 = -1$

2.9 (a) 

(b) $H_2C{=}CH{-}CH_2^+ \longleftrightarrow H_2\overset{+}{C}{-}CH{=}CH_2$

(c) $:N{\equiv}\overset{+}{N}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{N}}{-}H \longleftrightarrow {:}\ddot{N}{=}\overset{+}{N}{=}\ddot{N}{-}H$

(d) 

2.10 $HNO_3 + NH_3 \rightarrow NH_4^+ + NO_3^-$

Ácido Base Conjugado ácido Conjugado base

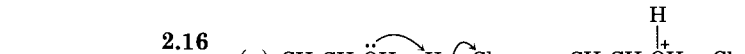
2.11 El ácido pícrico es más fuerte.

2.12 El agua es un ácido más fuerte.

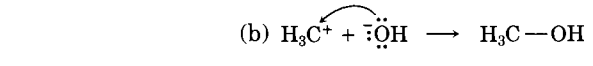
2.13 No se realizará ninguna reacción.

2.14 La reacción se efectuará.

2.15 $K_a = 4.9 \times 10^{-10}$

2.16 (a) 

o $(CH_3)_2\ddot{N}H$ o $(CH_3)_3P$:

(b) 

o $(CH_3)_3B$ o Br_2Mg

2.17 (a) Para el boro: $FC = 3 - \frac{8}{2} - 0 = -1$;

para el oxígeno: $FC = 6 - \frac{6}{2} - 2 = +1$

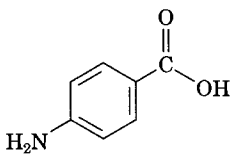
(b) Para el aluminio: $FC = 3 - \frac{8}{2} - 0 = -1$;

para el nitrógeno: $FC = 5 - \frac{8}{2} - 0 = +1$

2.18 (a) $C_9H_{13}NO_3$ (b) $C_{18}H_{22}O_2$

2.19 (a) $CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ (b) $CH_3CH_2NH_2$

(c) (d) $CH_3\overset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

2.20 

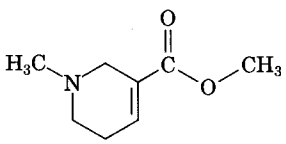
CAPÍTULO 3

3.1 (a) Amida, doble enlace
(b) Amina, ácido carboxílico
(c) Doble enlace, cetona, éster
(d) Anillo aromático, doble enlace, alcohol

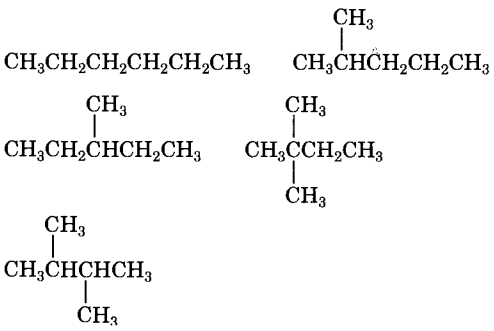
3.2 (a) CH_3OH (b)  (c) $CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OH$

(d) CH_3NH_2 (e) $CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2NH_2$

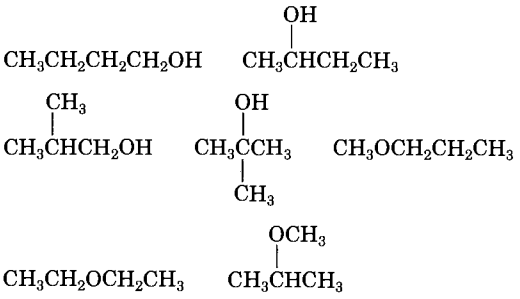
(f) $H_2C{=}CHCH{=}CH_2$

3.3  $C_8H_{13}NO_2$

3.4



3.5



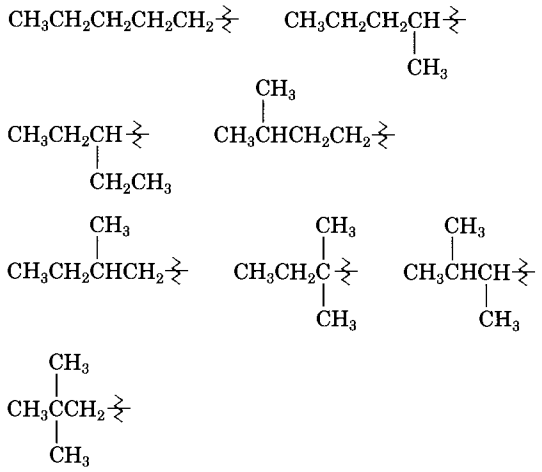
3.6 La parte (a) tiene nueve respuestas posibles.

(a) $CH_3CH_2CH_2COCH_3$ $CH_3CH_2COCH_2CH_3$

(b) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}N$ $CH_3CHC{\equiv}N$ (CH_3)

3.7 (a) Dos (b) Cuatro

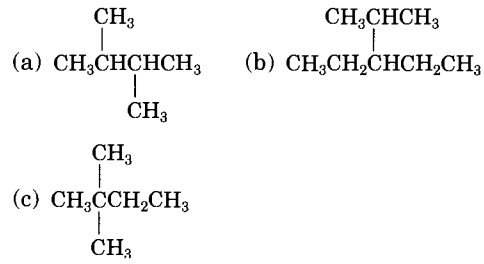
3.8



3.9 (a) 3 primarios, 2 secundarios y 1 terciario
(b) 4 primarios, 2 secundarios y 2 terciarios
(c) 5 primarios, 1 secundario, 1 terciario y 1 cuaternario

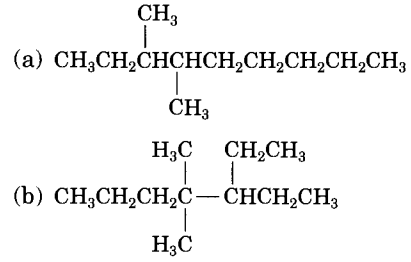
3.10 Los carbonos primarios tienen hidrógenos primarios, los carbonos secundarios poseen hidrógenos secundarios y los carbonos terciarios tienen hidrógenos terciarios.

3.11



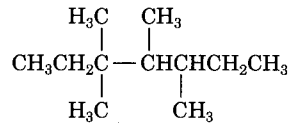
3.12 (a) Pentano, 2-metilbutano, 2,2-dimetilpropano
(b) 3,4-Dimetilhexano
(c) 2,4-Dimetilpentano
(d) 2,2,5-Trimetilheptano

3.13



3.14 Pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo

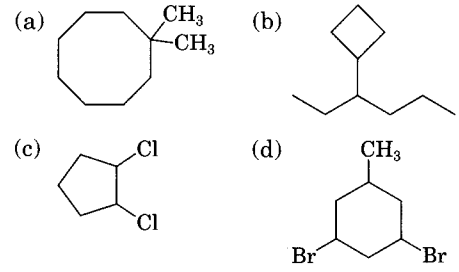
3.15



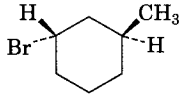
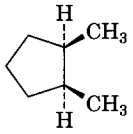
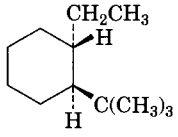
3,3,4,5-Tetrametilheptano

3.16 (a) 1,4-Dimetilciclohexano
(b) 1-Metil-3-propilciclopentano
(c) 3-Ciclobutilpentano
(d) 1-Bromo-4-etilciclodecano
(e) 1-Isopropil-2-metilciclohexano
(f) 4-Bromo-1- *ter*-butil-2-metilciclopentano

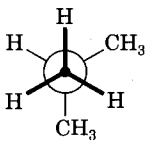
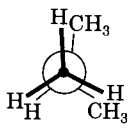
3.17

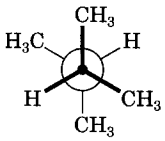


3.18 (a) *trans*-1-Cloro-4-metilciclohexano
(b) *cis*-1-Etil-3-metilcicloheptano

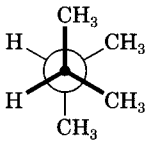
3.19 (a) 
(b) 
(c) 

CAPÍTULO 4

4.3 (a) 
(b) 

4.4 

4.5 Tensión = 3 X 3.8 kJ/mol = 11.4 kJ/mol

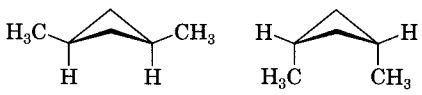


4.6 Ciclopropano

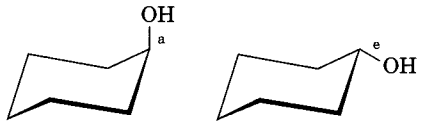
4.7 Seis interacciones; 21% de tensión

4.8 El isómero *cis* es menos estable por los grupos metilos que se eclipsan entre ellos.

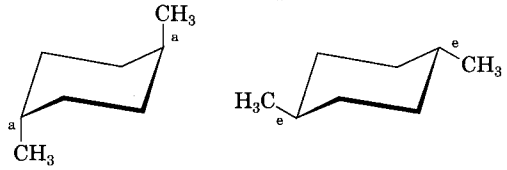
4.9 Diez interacciones eclipsadas; 40 kJ/mol; alivio de 35%.

4.10 

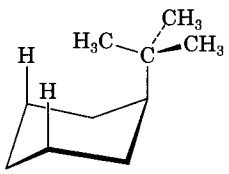
El más estable **El menos estable**

4.11 

4.12–4.13 Las posiciones axiales y ecuatoriales se alternan alrededor del anillo en cada lado.

4.14 

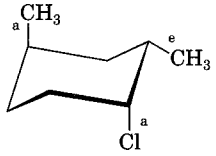
4.15 Con un metilo, un etilo y un isopropilo, un hidrógeno apunta hacia el anillo. Con un grupo *ter*-butilo, un metilo apunta hacia adentro.



4.16 Los grupos ciano están orientados hacia arriba.

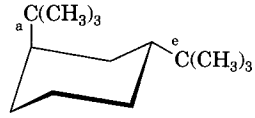
4.17 Ecuatorial = 70%; axial = 30%

4.18 (a) 2.0 kJ/mol (b) 11.4 kJ/mol
(c) 2.0 kJ/mol (d) 8.0 kJ/mol

4.19 

1-Cloro-2,4-dimetil-ciclohexano (la forma en silla es menos estable)

4.20 Ambos grupos *ter*—butilo pueden ser ecuatoriales en la conformación de bote torcido.



Silla



Bote torcido

4.21 La *trans*-decalina es más estable porque no tiene interacciones 1,3-diaxiales.

CAPÍTULO 5

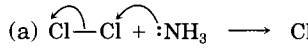
5.1 (a) Sustitución (b) Eliminación
(c) Adición

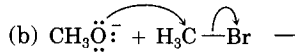
5.2 1-Cloro-2-metilpentano, 2-cloro-2-metilpentano, 3-cloro-2-metilpentano, 2-cloro-4-metilpentano, 1-cloro-4-metilpentano.

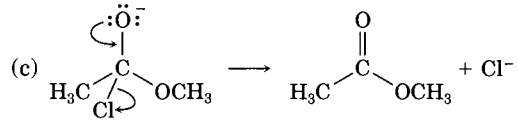
5.3 El pentano tiene tres tipos de hidrógenos; el neopentano sólo tiene uno.

5.4 Electrófilos: HCl, CH_3CHO, CH_3SH; nucleófilos: CH_3NH_2, CH_3SH

5.5 Bromociclohexano; clorociclohexano

5.6 (a) 

(b) 

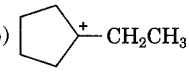
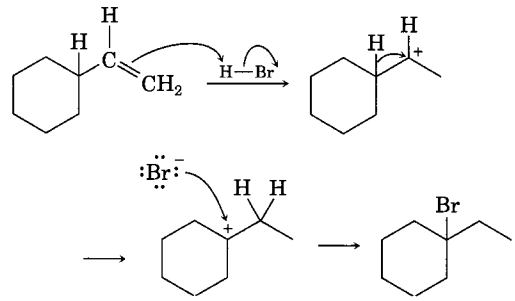
(c) 

5.7 $H_2O+H_2C{=}CH_2+Br^-$

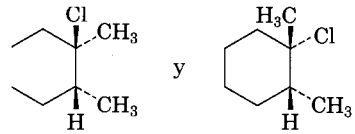
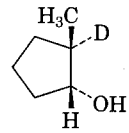
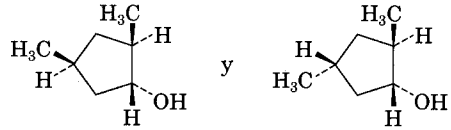
5.8 El $\Delta G°$ negativo es más favorable.

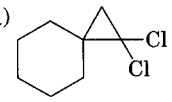
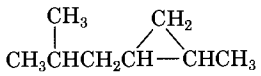
5.9 Una mayor K_{eq} es más exergónica.
5.10 $\Delta G°$ = −17.1 kJ/mol, 0 kJ/mol, +17.1 kJ/mol; $K_{eq} = 1.0 \times 10^{7}$, 1, 1.0×10^{-7}
5.11 $\Delta H°$ = −28 kJ/mol; menos exotérmico
5.12 (a) $\Delta H°$ = −33 kJ/mol
(b) $\Delta H°$ = +33 kJ/mol
5.13 Menor $\Delta G^{\ddagger}$ es más rápida. No se puede predecir K_{eq}.

CAPÍTULO 6

6.1 (a) 2 (b) 3 (c) 3 (d) 5 (e) 13
6.2 (a) 1 (b) 2 (c) 2
6.3 (a) 5 (b) 5 (c) 3 (d) 1 (e) 6 (f) 5
6.4 (a) 3,4,4-Trimetil-1-penteno
(b) 3-Metil-3-hexeno
(c) 4,7-Dimetil-2,5-octadieno
6.5 (a) $H_2C{=}C(CH_3)CH_2CH_2CH{=}CH_2$
(b) $CH_3CH_2CH_2CH{=}C(CH_2CH_3)C(CH_3)_3$
(c) $CH_3CH{=}CHCH{=}CH(H_3C)C(CH_3){-}C{=}CH_2$ (con H_3C adicional)
(d) $(CH_3)_2CH$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_3)_2CH$, $CH(CH_3)_2$ alrededor de C=C
(e) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH(C(CH_3)_3)CH_2CH_2CH_3$
6.6 (a) 1,2-Dimetilciclohexeno
(b) 4.4-Dimetilcicloheptano
(c) 3-Isopropilciclopenteno
6.7 Los compuestos (c), (e) y (f) tienen isómeros cis-trans.
6.8 El *trans*-ciclohexeno está demasiado tensionado.
6.9 (a) −Br (b) −Br (c) $-CH_2CH_3$ (d) −OH
(e) $-CH_2OH$ (f) −CH=O
6.10 (a) −Cl, −OH, $-CH_3$ −H
(b) $-CH_2OH$, $-CH{=}CH_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_3$
(c) −COOH, $-CH_2OH$, $-C{\equiv}N$, $-CH_2NH_2$
(d) $-CH_2OCH_3$, $-C{\equiv}N$, $-C{\equiv}CH$, $-CH_2CH_3$
6.11 (a) *Z* (b) *E* (c) *Z* (d) *E*
6.12 $H_2C{=}CH$, CO_2CH_3, $(CH_3)_2CH$, CH_2OH alrededor de C=C — *Z*
6.13 (a) 2-Metilpropeno (b) Isómero *E*
(c) 1-Metilciclohexeno
6.14 (a) Clorociclohexano
(b) 2-Bromo-2-metilpentano
(c) 2-Yodopentano
(d) 1-Bromo-1-metilciclohexano
6.15 (a) Ciclopenteno (b) 1-Etilciclohexeno o etilidenciclohexano (c) 3-Hexeno
(d) Ciclohexiletileno
6.16 (a) $CH_3CH_2\overset{+}{C}(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$ (b) 
6.17 En la conformación que se muestra, solamente el grupo metilo C–H que es paralelo al orbital *p* del carbocatión puede presentar hiperconjugación.
6.18 La segunda etapa es exergónica; el estado de transición se asemeja al carbocatión.
6.19 

CAPÍTULO 7

7.1 2-Metil-2-buteno y 2-Metil-1-buteno
7.2 Cinco
7.3 *trans*-1,2-Dicloro-1,2-dimetilciclohexano
7.4 
7.5 *trans*-2-Bromociclopentanol
7.6 Markovnikov
7.7 (a) 2-Pentanol (b) 2-Metil-2-pentanol
7.8 (a) 2-Metil-1-hexeno o 2-metil-2-hexeno
(b) Ciclohexiletileno
7.9 
7.10 (a) 3-Metil-1-buteno
(b) 2-Metil-2-buteno
(c) Metilenciclohexano
7.11 

7.12 (a)  (b) 

7.13 (a) 2-Metilpentano
(b) 1,1-Dimetilciclopentano

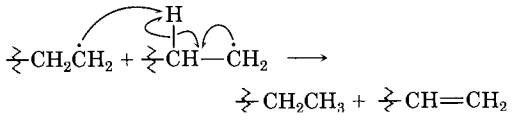
7.14 (a) 1-Metilciclohexeno
(b) 2-Metil-2-penteno (c) 1,3-Butadieno

7.15 (a) $CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_2COOH$
(b) $CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_2CHO$

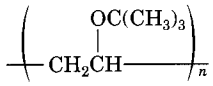
7.16 (a) 2-Metilpropeno (b) 3-Hexeno

7.17 (a) $H_2C{=}CHOCH_3$ (b) $ClCH{=}CHCl$

7.18



7.19



CAPÍTULO 8

8.1 (a) 2,5-Dimetil-3-hexino
(b) 3,3-Dimetil-1-butino
(c) 2,4-Octadien-6-ino
(d) 3,3-Dimetil-4-octino
(e) 2,5,5-Trimetil-3-heptino
(f) 6-Isopropilciclodecino

8.2 1-Hexino, 2-Hexino, 3-hexino, 3-metil-1-pentino 4-metil-1-pentino, 4-metil-2-pentino, 3,3-dimetil-1-butino

8.3 (a) 1,1,2,2-Tetracloropentano
(b) 1-Bromo-1-ciclopentiletileno
(c) 2-Bromo-2-hepteno y 3-bromo-2-hepteno

8.4 4-Octanona; 2-metil-4-octanona y 7-metil-4-octanona

8.5 (a) 1-Pentino (b) 2-Pentino

8.6 (a) $C_6H_5C{\equiv}CH$ (b) 2,5-dimetil-3-hexino

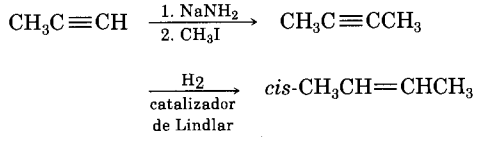
8.7 (a) Reducir al 2-octino con Li/NH_3
(b) Reducir al 3-heptino con H_2/catalizador de Lindlar (c) Reducir al 3-metil-1-pentino

8.8 (a) $C_6H_5C{\equiv}CH$
(b) $CH_3(CH_2)_7C{\equiv}C(CH_2)_7C{\equiv}C(CH_2)_7CH_3$

8.9 No: (a), (c), (d); si: (b)

8.10 (a) 1-Pentino + CH_3I o propino + $CH_3CH_2CH_2I$
(b) 3-Metil-1-butino + CH_3CH_2I
(c) Ciclohexilacetileno + CH_3I
(d) 4-Metil-1-pentino + CH_3I o propino + $(CH_3)_2CHCH_2I$
(e) 3,3-Dimetil-1-butino + CH_3CH_2I

8.11



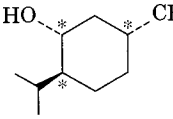
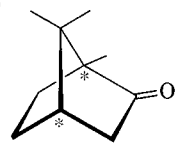
8.12 (a) $KMnO_4$, H_3O^+ (b) H_2/catalizador de Lindlar
(c) 1.H_2/catalizador de Lindlar; 2.HBr
(d) 1.H_2/catalizador de Lindlar; 2.BH_3; 3.NaOH, H_2O_2
(e) 1.H_2/catalizador de Lindlar; 2.Cl_2

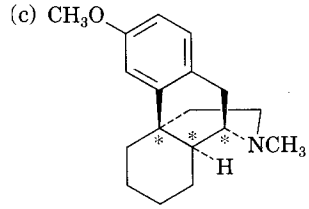
8.13 (a) 1. $HC{\equiv}CH + NaNH_2$; 2. $CH_3(CH_2)_7Cl$; 3. $2H_2$/Pd
(b) 1. $HC{\equiv}CH + NaNH_2$; 2. $(CH_3)_3CCH_2CH_2I$; 3. $2H_2$/Pd
(c) 1. $HC{\equiv}CH + NaNH_2$; 2. $CH_3CH_2CH_2CH_2I$; 3. BH_3; 4. H_2O_2
(d) 1. $HC{\equiv}CH + NaNH_2$; 2. $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2I$; 3. $HgSO_4$, H_3O^+

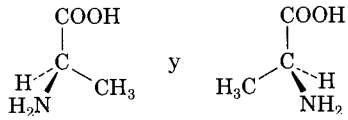
CAPÍTULO 9

9.1 Quiral: tornillo, tallo, zapato

9.2 Quiral: (b)

9.3 (a)  (b) 

(c) 

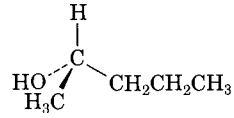
9.4 

9.5 +16.1°

9.6 (a) $-Br$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_3$, $-H$
(b) $-OH$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2OH$
(c) $-NH_2$, $-CN$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2NH_2$
(d) $-Br$, $-Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2Cl$

9.7 (a) *S* (b) *R* (c) *S*

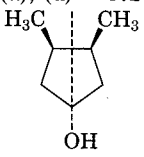
9.8 (a) *S* (b) *S* (c) *R*

9.9 

9.10 *S*

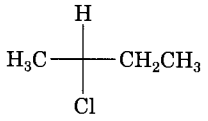
9.11 (a) *R,R* (b) *S,R* (c) *R,S* (d) *S,S* Los compuestos (a) y (d) son enantiómeros, mientras que (b) y (c) son diasterómeros.

9.12 *R,R* **9.13** *S,S*
9.14 (a), (d) **9.15** (a), (c)
9.16

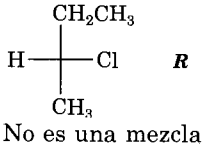


Meso

9.17 Cinco centros de quiralidad; 32 estereoisómeros
9.18 Dos sales diastereómeras: (*R*) ácido láctico más (*S*)-1-feniletilamina y (*S*)-ácido láctico más (*S*)-1-feniletilamina
9.19 Isómeros constitucionales (b) Diastereómeros
9.20 A y B son idénticos; C y D son idénticos
9.21 (a) Enantiómeros (b) Enantiómeros
9.22



9.23 (a) *S* (b) *S* (c) *R*
9.24



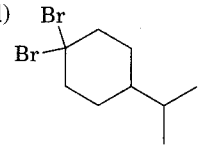
R

9.25 No es una mezcla 50:50 de un par racémico
9.26 No es una mezcla 50:50 de un par racémico
9.27 No es una mezcla 50:50 de dos pares racémicos; es ópticamente inactivo
9.28 No es una mezcla 50:50 de dos pares racémicos

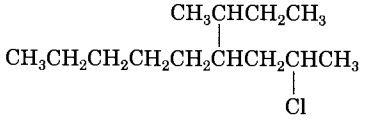
CAPÍTULO 10

10.1 (a) 1-Yodobutano
(b) 1-Cloro-3-metilbutano
(c) 1,5-Dibromo-2,2-dimetilpentano
(d) 1,3-Dicloro-3-metilbutano
(e) 1-Cloro-3-etil-4-yodopentano
(f) 2-Bromo-5-clorohexano

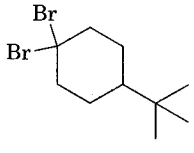
10.2 (a) $CH_3CH_2CH_2C(CH_3)_2CH(Cl)CH_3$
(b) $CH_3CH_2CH_2C(Cl)_2CH(CH_3)_2$
(c) $CH_3CH_2C(Br)(CH_2CH_3)_2$
(d)



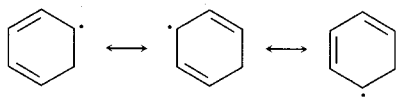
(e)



(f)

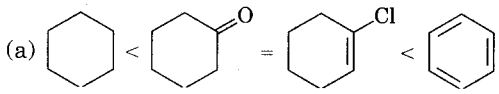


10.3 Quiral: 1-cloro-2-metilpentano, 3-cloro-2-metilpentano 2-cloro-4-metilpentano Aquiral: 2-cloro-2-metilpentano, 1 cloro-4-metilpentano
10.4 1-Cloro-2-metilbutano (29%)
1-cloro-3-metilbutano (14%)
2-cloro-2-metilbutano (24%)
2-cloro-3-metilbutano (33%)
10.5 Para Cl·, $\Delta H°$= −31kJ/mol; para Br·, $\Delta H°$= +35kJ/mol. La bromación es más selectiva.
10.6



10.7 El radical alílico intermediario reacciona en el sitio más accesible y da el doble enlace más sustituido.
10.8 (a) 3-Bromo-5-metilciclohepteno y 3-bromo-6-metilciclohepteno
(b) Cuatro productos
10.9 (a) 2-Metil-2-propanol+HCl
(b) 4-Metil-2-pentanol+PBr_3
(c) 5-Metil-1-pentanol+PBr_3
(d) 2,4-Dimetil-2-hexanol+HCl
10.10 Ocurren ambas reacciones.
10.11 Reacciona con el reactivo de Grignard con D_2O
10.12 (a) 1. NBS; 2. $(CH_3)_2CuLi$ (b) 1. Li; 2. CuI; 3. $CH_3CH_2CH_2CH_2Br$ (c) 1. BH_3; 2. H_2O_2, NaOH; 3. PBr_3; 4. Li, cuando CuI; 5. $CH_3(CH_2)_4Br$

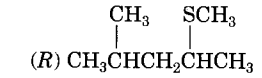
10.13



(b) $CH_3CH_2NH_2 < H_2NCH_2NH_2 < CH_3C{\equiv}N$
10.14 (a) Reducción (b) Ninguno

CAPÍTULO 11

11.1 (*R*) acetato de –1-metilpentilo $CH_3CO_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$
11.2 (*S*)-2-Butanol
11.3 (*S*)-2-Bromo—4-metilpentano ⟶

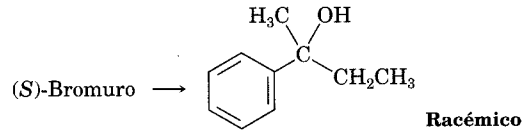


11.4 El ataque por atrás está demasiado impedido.
11.5 (a) 1-Yodobutano (b) 1-Butanol
(c) 1-Hexino (d) Bromuro de butilamonio
11.6 (a) $(CH_3)_2N^-$ (b) $(CH_3)_3N$ (c) H_2S
11.7 $CH_3OTos > CH_3Br > (CH_3)_2CHCl > (CH_3)_3CCl$

11.8 Similar a los disolventes próticos

11.9 Acetato de 1-etil-1-metilhexilo racémico

11.10



11.11 Racemización 90.1%; inversión 9.9%

11.12 $H_2C{=}CHCH(Br)CH_3$ > $CH_3CH(Br)CH_3$ > CH_3CH_2Br > $H_2C{=}CHBr$

11.13 Se forma el mismo carbocatión alílico intermediario.

11.14 La etapa limitante de la velocidad de esta reacción S_N1 no comprende al nucleófilo.

11.15 (a) S_N1 (b) SN_N2

11.16 (a) 2-Metil-2-penteno
(b) 2,3,5-Trimetil-2-hexeno
(c) Etilidenciclohexano

11.17 (*Z*)-1-Bromo-1,2-difeniletileno

11.18 (*Z*)-3-Metil-2-penteno

11.19 El isómero cis reacciona más rápido debido a que el bromo es axial.

11.20 (a) S_N2 (b) E2 (c) S_N1

CAPÍTULO 12

12.1 (a) C_6H_{14}, $C_5H_{10}O$, $C_4H_6O_2$, $C_3H_2O_3$
(b) C_9H_{20}, C_9H_4O, $C_{10}H_8$, $C_8H_{16}O$, $C_7H_{12}O_2$, $C_6H_8O_3$, $C_5H_4O_4$
(c) $C_{11}H_{24}$, $C_{12}H_{12}$, $C_{11}H_8O$, $C_{10}H_{20}O$, $C_{10}H_4O_2$, $C_9H_{16}O_2$, $C_8H_{12}O_3$, $C_7H_8O_4$, $C_6H_4O_5$

12.2 $C_{15}H_{22}O$, $C_{14}H_{18}O_2$, $C_{13}H_{14}O_3$, $C_{12}H_{10}O_4$, $C_{11}H_6O_5$, $C_{16}H_{10}O$

12.3 (a) 2-Metil-2-penteno (b) 2-Hexeno

12.4 (a) 43, 71 (b) 82 (c) 58 (d) 86

12.5 La energía de los rayos X es superior.

12.6 $\lambda = 9.0 \times 10^{-6}$ m es superior en energía.

12.7 (a) 2.4×10^6 kJ/mol (b) 4.0×10^4 kJ/mol
(c) 2.4×10^3 kJ/mol (d) 2.8×10^2 kJ/mol
(e) 6.0 kJ/mol (f) 4.0×10^{-2} kJ/mol

12.8 (a) 3225 cm^{-1} (b) 1710 cm^{-1} (c) 4.44 μm
(d) 10.3 μm

12.9 (a) Cetona o aldehído
(b) Compuesto nitro
(c) Ácido carboxílico

12.10 (a) CH_3CH_2OH tiene una absorción del –OH.
(b) 1-Hexeno tiene la absorción de un doble enlace.
(c)CH_3CH_2COOH tiene una absorción muy ancha del –OH.

12.11 1450-1600 cm^{-1}: anillo aromático;
2100 cm^{-1}: C≡C; 3300 cm^{-1}: C≡C–H

12.12 (a) 1715 cm^{-1} (b) 1730, 2100, 3300 cm^{-1}
(c) 1720, 2500–3100 cm^{-1}, 3400–3650 cm^{-1}

12.13 1690, 1650, 2230 cm^{-1}

CAPÍTULO 13

13.1 2.2×10^{-5} kJ/mol para ^{19}F; 2.4×10^{-5} kJ/mol para ^{1}H

13.2 4.0×10^{-5} kJ/mol

13.3 Los protones del enlace vinílico no son equivalentes.

13.4 (a) 126 Hz (b) 2.1 δ (c) 210 Hz

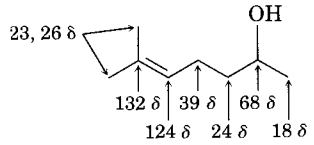
13.5 (a) 7.27 δ (b) 3.05 δ (c) 3.47 δ
(d) 5.30 δ

13.6 $-CH_3$, 9.3 δ; $-CH_2-$, 27.6 δ; C=O, 174.6 δ; $-OCH_3$, 51.4 δ

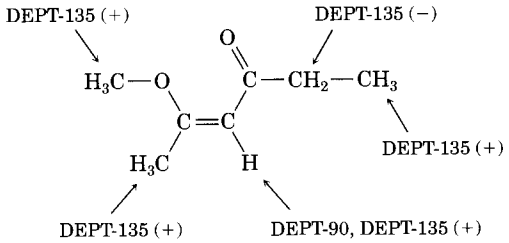
13.7 (a) 4 (b) 7 (c) 4 (d) 5

13.8 (a) 1,3-Dimetilciclopenteno
(b) 2-Metilpentano
(c) 1-Cloro-2-metilpropano

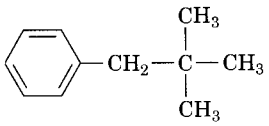
13.9



13.10



13.11



13.12 Un espectro DEPT-90 mostrará dos absorciones para el producto que es anti-Markovnikov (RCH=CHBr), pero no habrá absorciones para el producto de Markovnikov ($RBrC{=}CH_2$).

13.13 (a) 2 (b) 4 (c) 3 (d) 4 (e) 5 (f) 3

13.14 5

13.15 (a) 1.43 δ (b) 2.17 δ (c) 7.37 δ (d) 9.70 δ
(e) 5.30 δ (f) 2.12 δ

13.16 Siete tipos de protones.

13.17 Dos máximos; relación 3:2

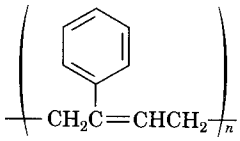
13.18 (a) $-CHBr_2$, cuarteto; $-CH_3$, doblete
(b) CH_3O-, singulete; $-OCH_2-$, triplete; $-CH_2Br$, triplete
(c) $ClCH_2-$, triplete; $-CH_2-$, quinteto
(d) CH_3-, triplete; $-CH_2-$, cuarteto; –CH–, septeto; $(CH_3)_2$, doblete
(e) CH_3-, triplete; $-CH_2-$, cuarteto; –CH–, septeto; $(CH_3)_2$, doblete
(f) =CH, triplete, $-CH_2-$, doblete, C-H aromático, doblete

13.19 (a) CH_3OCH_3 (b) $CH_3CH(Cl)CH_3$
(c) $ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$
(d) $CH_3CH_2CO_2CH_3$ o $CH_3CO_2CH_2CH_3$

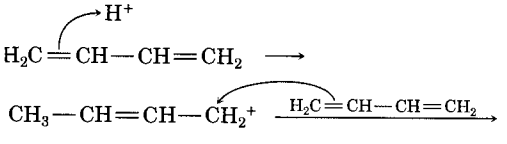
13.20 $CH_3CH_2OCH_2CH_3$
13.21 $J_{1\text{-}2}$ = 16 Hz; $J_{2\text{-}3}$ = 8 Hz
13.22 1-Cloro-1-metilciclohexano tiene un singulete en la en la absorción de un metilo.

CAPÍTULO 14

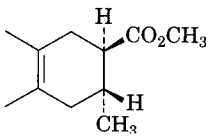
14.1 Conjugada: (b), (c), (d), (f)
14.2 El $\Delta H_{\text{hidróg}}$ esperado para el aleno es –252 kJ/mol. El aleno es menos estable que un dieno conjugado o no conjugado.
14.3 1-Cloro-2-penteno,3-cloro-1-penteno, 4-cloro-2-penteno
14.4 El 4-cloro-2-penteno predomina en ambos.
14.5 La interconversión ocurre por disociación S_N1 a un catión intermediario común
14.6 El doble enlace está más sustituido.
14.7



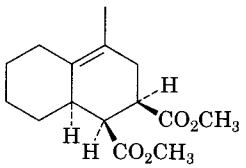
14.8



14.9



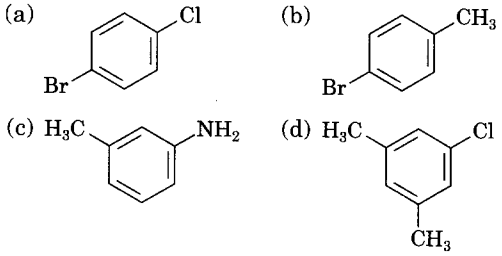
14.10 Buenos dienófilos: (a), (d)
14.11 El compuesto (a) es *s*-cis. El compuesto (c) puede rotar a *s*-cis.
14.12



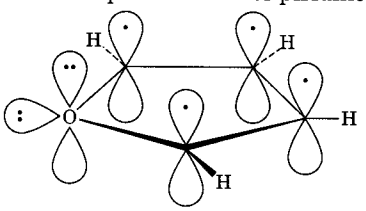
14.13 300-600 kJ/mol
14.14 La energía UV es mayor que IR o la energía de RMN.
14.15 1.46×10^{-5} M
14.16 Todos, excepto (a), tienen absorciones en el UV.

CAPÍTULO 15

15.1 (a) Meta (b) Para (c) Orto
15.2 (a) *m*-Bromoclorobenceno
(b) (3-Metilbutil)benceno
(c) *p*-Bromoanilina
(d) 2,5-Diclorotolueno
(e) 1-Etil-2,4-dinitrobenceno
(f) 1,2,3,5-Tetrametilbenceno
15.3

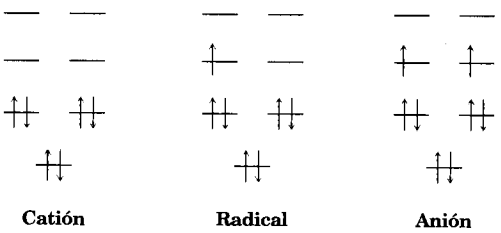


15.4 La piridina tiene un sexteto de electrones aromáticos.
15.5 El ciclodecapentaeno no es plano a causa de interacciones estéricas.
15.6 Todos los enlaces C-C son equivalentes; una línea de resonancia tanto en el espectro ^1H como en el ^{13}C RMN
15.7 El dianión ciclooctatetraenilo es aromático (diez electrones π) y plano.
15.8 El nitrógeno de enlace simple es como el del pirrol, mientras que el nitrógeno de doble enlace es parecido al del piridino.
15.9

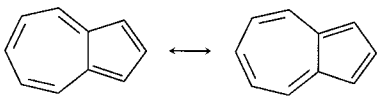


Furan

15.10



15.11



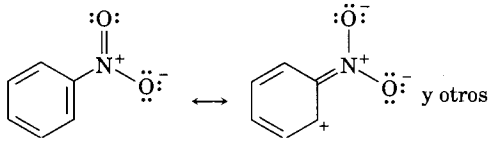
15.12 5

CAPÍTULO 16

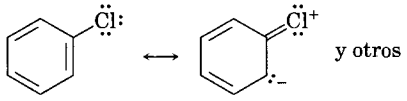
16.1 *o*-, *m*-, y *p*-Bromotolueno
16.2 *o*-Xileno: 2; *p*-xileno: 1; *m*-xileno: 3
16.3 D^+ tiene sustituciones electrofílicas en el anillo
16.4 No hay rearreglo: (a), (b) y (e)
16.5 *ter*-Butilbenzeno
16.6 (a) $(CH_3)_2CHCOCl$ (b) PhCOCl

16.7 (a) *o*- y *p*-Bromonitrobenceno
(b) *m*-Bromonitrobenceno
(c) *o*- y *p*-Clorofenol
(d) *o*- y *p*-Bromoanilina

16.8



16.9



16.10 (a) Fenol > Tolueno > Benceno > Nitrobenceno
(b) Fenol > Benceno > Clorobenceno > Ácido benzoico
(c) Anilina > Benceno > Bromobenceno > Benzaldehído

16.11 Los alquilbencenos son más reactivos que el mismo benceno, pero los acilbencenos son menos reactivos.

16.12 El tolueno es más reactivo; el grupo trifluorometilo atrae a los electrones.

16.13 Los electrones del nitrógeno son donados al grupo carbonilo cercano y son menos disponibles para el anillo.

16.14 El intermediario meta es más favorecido.

16.15 (a) Orto y para al $-OCH_3$
(b) Orto y para al $-NH_2$
(c) Orto y para al $-Cl$

16.16 La adición de $-OCH_3$ seguida de la eliminación del Cl^{-1}.

16.17 A partir del *p*-bromotolueno solamente se puede formar un intermediario bencino; a partir del *m*-bromotolueno se pueden formar dos intermediarios bencino.

16.18 (a) Ácido *m*-nitrobenzoico
(b) Ácido *p*-*ter*-butilbenzoico

16.19 1. CH_3CH_2Cl, $AlCl_3$; 2. NBS; 3. KOH, etanol

16.20 Un radical bencilo es más estable que un radical alquilo primario en 52 kJ/mol y es similar en estabilidad que un radical alilo.

16.21 1. PhCOCl, $AlCl_3$; 2. H_2/Pd

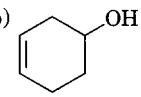
16.22 (a) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. Cl_2, $FeCl_3$
(b) 1. CH_3COCl, $AlCl_3$; 2. Cl_2, $FeCl_3$; 3. H_2/Pd
(c) 1. Cl_2, $FeCl_3$; 2. CH_3CH_2COCl, $AlCl_3$; 3. H_2/Pd

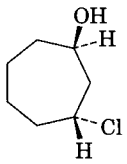
16.23 (a) La acilación de Friedel-Crafts no se efectúa en un anillo desactivado.
(b) Durante una alquilación de Friedel-Crafts ocurre un rearreglo con los halogenuros primarios; ocurre una clorinación en orto al grupo alquilo.

CAPÍTULO 17

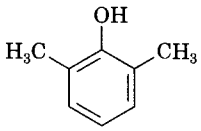
17.1 (a) 5-Metil-2,4-hexanodiol
(b) 2-Metil-4-fenil-2-butanol
(c) 4,4-Dimetilciclohexanol
(d) *trans*-2-Bromociclopentanol
(e) 4-Bromo-3-metilfenol

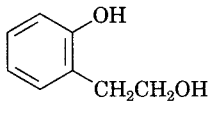
17.2

(a) $CH_3CH{=}C(CH_2OH)CH_2CH_3$ (b) 

(c) 

(d) $CH_3CH(OH)CH_2CH_2CH_2OH$

(e) 

(f) 

17.3 El enlace de hidrógeno es más difícil de formarse en alcoholes con impedimentos.

17.4 (a) $HC{\equiv}CH < (CH_3)_2CHOH < CH_3OH < (CF_3)_2CHOH$
(b) *p*-Metilfenol < Fenol < *p*-(Triflurometil)fenol
(c) Alcohol bencílico < Fenol < Ácido *p*-hidroxibenzoico

17.5 El grupo nitro que atrae electrones estabiliza a un ion alcóxido, pero el grupo metoxilo que dona electrones desestabiliza el anión.

17.6 (a) 2-Metil-4-fenil-1-butanol
(b) 2-Metil-2-pentanol
(c) *meso*-5,6-Decanodiol

17.7 (a) $NaBH_4$ (b) $LiAlH_4$ (c) $LiAlH_4$

17.8 (a) Benzaldehído o ácido benzoico (o un éster)
(b) Acetofenona (c) Ciclohexanona
(d) 2-Metilpropanal o ácido 2-metilpropanoico (o un éster)

17.9 (a) 1-Metilciclopentanol
(b) 1,1-Difeniletanol
(c) 3-Metil-3-hexanol

17.10 (a) Acetona + CH_3MgBr, o acetato de etilo + 2 CH_3MgBr
(b) Ciclohexanona + CH_3MgBr
(c) 3-Pentanona + CH_3MgBr o 2-butanona + CH_3CH_2MgBr o acetato de etilo + 2 CH_3CH_2MgBr
(d) 2-Butanona + PhMgBr o etil fenil cetona + CH_3MgBr o acetofenona + CH_3CH_2MgBr
(e) Formaldehído + PhMgBr

17.11 Cicloexanona + CH_3CH_2MgBr

17.12 (a) 2-Metil-2-penteno
(b) 3-Metilciclohexeno
(c) 1-Metilciclohexeno

17.13 (a) 1-Feniletanol (b) 2-Metil-1-propanol
(c) Ciclopentanol

17.14 (a) Ácido hexanoico, hexanal
(b) 2-Hexanona
(c) Ácido hexanoico, no hay reacción

17.15 Reacción S_N2 de F^- sobre silicio con desplazamiento de un ion alcóxido

17.16 1. CH_3Cl, $AlCl_3$; 2. SO_3, H_2SO_4; 3. NaOH, 200°C

17.17 La protonación de 2-metilpropeno da el catión *ter*-butílico, el cual lleva a cabo una reacción de sustitución electrofílica aromática.

17.18 Desaparición de la absorción de –OH, aparición de C=O

17.19 (a) Singulete (b) Doblete (c) Triplete
(d) Doblete (e) Doblete (f) Singulete

CAPÍTULO 18

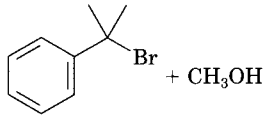
18.1 (a) Diisopropil éter (b) Ciclopentil propil éter (c) *p*-Bromoanisol o 4-bromo-1-metoxibenceno
(d) 1-Metoxiciclohexeno (e) Etil isobutil éter (f) Alil vinil éter

18.2 Se forma una mezcla de dietil éter, dipropil éter, y etil propil éter en la proporción 1:1:2

18.3 (a) $CH_3CH_2CH_2O^- + CH_3Br$
(b) $PhO^- + CH_3Br$
(c) $(CH_3)_2CHO^- + PhCH_2Br$
(d) $(CH_3)_3CCH_2O^- + CH_3CH_2Br$

18.4 (a) Bromoetano > 2-Bromopropano > Bromobenceno
(b) Bromoetano > Cloroetano > 1-Yodopropeno

18.6 (a) Cualquier método (b) Williamson
(c) Alcoximercuración (d) Williamson

18.7 (a) 

(b) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HOH + CH_3CH_2CH_2Br$

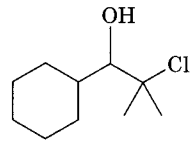
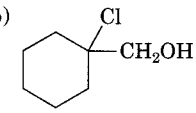
18.8 La protonación del átomo de oxígeno, seguida de una reacción E1.

18.9 Br^- y I^- son mejores nucleófilos que Cl^-.

18.10 *o*-(1-Metilalil)fenol

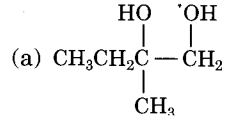
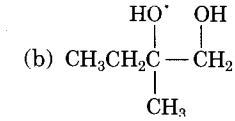
18.11 *cis*-2,3-Epoxibutano

18.12 *trans*-2,3-Epoxibutano

18.13 (a) 
(b) 

18.14 Se forma 5,6-decanodiol racémico

18.15 Se forma *meso*-5,6-decanodiol

18.16 (a) 
(b) 

18.18 1,2-Epoxibutano

18.19 (a) 2-Butanotiol
(b) 2,2,6-Trimetil-4-heptanotiol
(c) 2-Ciclopenten-1-tiol
(d) Etil isopropil sulfuro
(e) *o*-Di(metiltio)benceno

18.20 (a) 1. $LiAlH_4$; 2. PBr_3; 3. $(H_2N)_2C=S$; 4. H_2O, NaOH
(b) 1. HBr; 2. $(H_2N)_2C=S$; 3. H_2O, NaOH

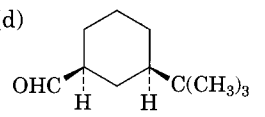
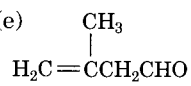
18.21 El dimetil sulfóxido es muy polar.

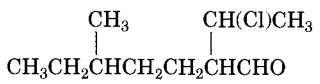
CAPÍTULO 19

19.1 (a) 2-Metil-3-pentanona
(b) 3-Fenilpropanal (c) 2,6-Octanodiona
(d) *trans*-2-Metilciclohexanocarbaldehído
(e) Pentanodial
(f) *cis*-2,5-Dimetilciclohexanona
(g) 4-Metil-3-propil-2-hexanona
(h) 4-Hexenal

19.2 (a) $(CH_3)_2CHCH_2CHO$

(b) $CH_3CH(Cl)CH_2COCH_3$ (c) $PhCH_2CHO$

(d) 
(e) 

(f) 

19.3 (a) PCC (b) 1. O_3; 2. Zn (c) DIBAH

19.4 (a) $Hg(OA_C)_2$, H_3O^+
(b) 1. CH_3COCl, $AlCl_3$; 2. Br_2, $FeBr_3$
(c) 1. Mg; 2. CH_3CHO; 3. H_3O+; 4. PCC
(d) 1. BH_3; 2. H_2O_2, NaOH; 3. PCC

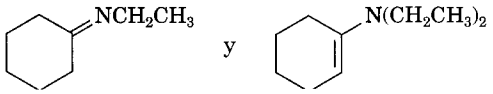
19.5 $(CH_3)_2C(OH)C\equiv N$

19.6 *p*-Nitrobenzaldehído porque su grupo carbonilo está más polarizado.

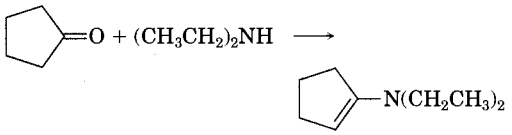
19.7 $CCl_3CH(OH)_2$

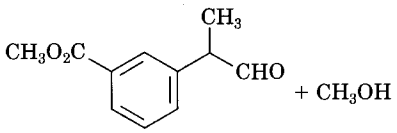
19.8 El agua marcada se adiciona reversiblemente al grupo carbonilo.

19.9 El equilibrio es desfavorable para cetonas con impedimento estérico.

19.10 

19.11 Las etapas son la inversa exacta de la reacción hacia delante.

19.12 

19.14 

19.15 (a) Ciclohexanona + $(Ph)_3P{=}CHCH_3$
(b) 2-Ciclohexenona + $(Ph)_3P{=}CH_2$
(c) Acetona + $(Ph)_3P{=}CHCH_2CH_2CH_3$
(d) Acetona + $(Ph)_3P{=}CHPh$
(e) Benzaldehído + $(Ph)_3P{=}CHPh$

19.16 $(Ph)_3P{=}CHC(CH_3){=}CHCH{=}CHCH{=}C(CH_3)CH{=}P(Ph)_3$

19.17 Reacción de Cannizzaro intramolecular

19.18 (a) 3-Buten-2-ona + $(CH_3CH_2CH_2)_2CuLi$
(b) 3-Metil-2-ciclohexenona + $(CH_3)_2CuLi$
(c) 4-*ter*-Butil-2-ciclohexenona + $(CH_3CH_2)_2CuLi$
(d) Cetona insaturada + $(H_2C{=}CH)_2CuLi$

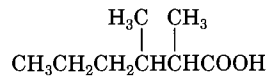
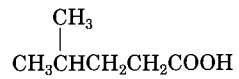
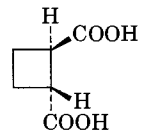
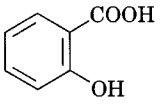
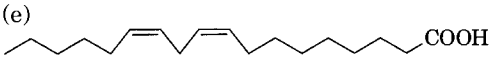
19.19 Observe la apariencia de un alcohol o de una cetona saturada en el producto.

19.20 (a) 1715 cm^{-1} (b) 1685 cm^{-1}
(c) 1750 cm^{-1} (d) 1705 cm^{-1}
(e) 1715 cm^{-1} (f) 1705 cm^{-1}

19.21 (a) Diferentes picos que se deben a un rearreglo de McLafferty.
(b) Diferentes picos que se deben a una ruptura α y a un rearreglo de McLafferty.
(c) Diferentes picos que se deben a un rearreglo de McLafferty.

CAPÍTULO 20

20.1 (a) Ácido 3-metilbutanoico
(b) Ácido 4-bromopentanoico
(c) Ácido 2,4-hexadienoico
(d) Ácido 2-etilpentanoico
(e) Ácido *cis*-1,3-ciclopentanodicarboxílico
(f) Ácido 2-fenilpropanoico

20.2 (a) 
(b) 
(c) 
(d) 
(e) 

20.3 Disuelva la mezcla en éter, extraiga con NaOH acuoso, separe y acidifique la capa acuosa y extraiga con éter.

20.4 43%

20.5 (a) $CH_3CH_2COOH < BrCH_2COOH < FCH_2COOH$
(b) $CH_3CH_2NH_2 < CH_3CH_2OH < CH_3CH_2COOH$

20.6 El dianión es desestabilizado por la repulsión que hay entre las cargas.

20.7 Más reactivo

20.8 (a) Ácido *p*-metilbenzoico < Ácido benzoico < Ácido *p*-clorobenzoico
(b) Ácido acético < Ácido benzoico < Ácido *p*-nitrobenzoico

20.9 (a) 1. Mg; 2. CO_2; 3. H_3O^+
(b) 1. Mg; 2. CO_2; 3. H_3O^+
(c) 1. Mg; 2. CO_2; 3. H_3O^+ o 1. NaCN; 2. H_3O^+

20.10 1. NaCN; 2. H_3O^+ 3. $LiAlH_4$

20.11 1. PBr_3; 2. NaCN; 3. H_3O^+ 4. $LiAlH_4$

20.12 Un ácido carboxílico tiene una absorción muy ancha, de –OH a 2500-3300 cm^{-1}.

20.13 4-Hidroxiciclohexanona: absorción **H**–C–O cerca de 4 δ en el espectro ^1H y absorción de C=O cerca de 210 δ en el espectro de ^{13}C. El ácido ciclopentanocarboxílico: absorción –COOH cerca de 12 δ en el espectro ^1H y absorción –COO**H** cerca de 170 δ en el espectro ^{13}C

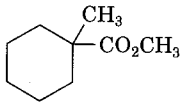
CAPÍTULO 21

21.1 (a) Cloruro de 4-metilpentanoilo
(b) Ciclohexilacetamida
(c) 2-Metilbutanonitrilo
(d) Anhídrido benzoico
(e) Ciclopentanocarboxilato de isopropilo
(f) 2-Metilpropanoato de ciclopentilo
(g) 4-Pentenamida
(h) 2-Etilbutanonitrilo
(i) Cloruro de 2,3- dimetil-2-butenoilo

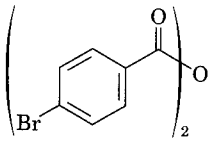
21.2 (a) $CH_3CH_2CH{=}CHCN$

(b) $CH_3CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_3$

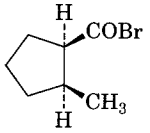
(c) $(CH_3)_2CHCH_2CH(CH_3)COCl$

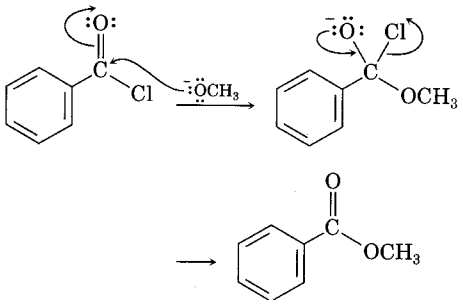
(d) 

(e) $CH_3CH_2COCH_2CO_2CH_2CH_3$

(f) 

(g) $HCO_2COCH_2CH_3$

(h) 

21.3 

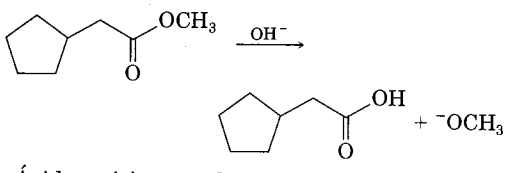
21.4 (a) Cloruro de acetilo > Acetato de metilo > acetamida

(b) Acetato de hexafluoroisopropilo > Acetato de 2,2,2-tricloroetilo > Acetato de metilo

21.5 El grupo trifluorometilo que atrae electrones polariza el carbono carbonílico.

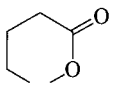
21.6 (a) $CH_3COO^-Na^+$ (b) CH_3CONH_2

(c) $CH_3CO_2CH_3 + CH_3COO^-Na^+$

21.7 

21.8 (a) Ácido acético + 1-butanol

(b) Ácido butanoico + metanol

21.9 

21.10 (a) Cloruro de propanoilo + metanol

(b) Cloruro de acetilo + etanol

(c) Cloruro de benzoilo + eanol

21.11 Cloruro de benzoilo + ciclohexanol

21.13 (a) Cloruro de propanoilo + metilamina

(b) Cloruro de benzoilo + dietilamina

(c) Cloruro de propanoilo + amoníaco

21.14 (a) Cloruro de benzoilo + $[(CH_3)_2CH]_2CuLi$, o cloruro de 2-metilpropanoilo + Ph_2CuLi

(b) Cloruro de propenoilo + $(CH_3CH_2CH_2)_2CuLi$, o cloruro de butanoilo + $(H_2C{=}CH)_2CuLi$

21.15 Éster monometílico del ácido benceno-1,2-dicarboxílico

21.17 Si no se adiciona una base, la mitad de la amina reactiva formaría una sal.

21.18 La reacción de un ácido carboxílico con un ion alcóxido da un ion carboxilato.

21.19 $HOCH_2CH_2CH_2CHO$

21.20 (a) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2OH$

(b) $PhOH + PhCH_2OH$

21.21 (a) Benzoato de etilo + 2 CH_3MgBr

(b) Acetato de etilo + 2 PhMgBr

(c) Pentanoato de etilo + 2 CH_3CH_2MgBr

21.22 (a) H_2O, NaOH (b) Ácido benzoico + BH_3

(c) $LiAlH_4$

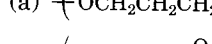
21.23 1.Mg; 2. CO_2, entonces H_3O^+; 3. $SOCl_2$; 4.$(CH_3)_2NH$; 5.$LiAlH_4$

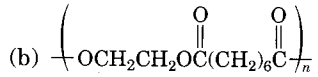
21.25 (a) $CH_3CH_2CN + CH_3CH_2MgBr$

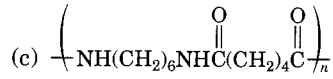
(b) $(CH_3)_2CHCN$ + DIBAH

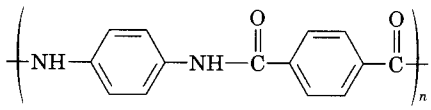
(c) $PhCN + CH_3MgBr$ o $CH_3CN + PhMgBr$

21.26 1. NaCN; 2. CH_3CH_2MgBr; 3. H_2O

21.27 (a) 

(b) 

(c) 

21.28 

21.29 El producto tiene una gran cantidad de entrecruzamientos.

21.30 (a) Éster (b) cloruro de ácido

(c) Ácido carboxílico (d) Nitrilo

(e) Cetona alifática o ciclohexanona

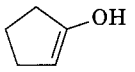
21.31 (a) CH_3CH_2CN

(b) $CH_3CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$ y otras posibilidades

(c) $CH_3CON(CH_3)_2$

(d) $CH_3CH{=}CHCOCl$ o $H_2C{=}C(CH_3)COCl$

CAPÍTULO 22

22.1 (a)  (b) $H_2C{=}C(OH)Cl$

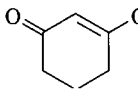
(c) $H_2C{=}C(OH)OCH_2CH_3$ (d) $CH_3CH{=}CHOH$

(e) $CH_3CH{=}C(OH)OH$

(f) $PhCH{=}C(OH)CH_3$ o $PhCH_2C(OH){=}CH_2$

(g) $PhC(OH){=}CH_2$

22.2 (a) 4 (b) 3 (c) 3 (d) 2 (e) 4 (f) 5 (g) 3

22.3  **Más estable**

22.5 1.Br_2; 2. Piridina, calor

22.6 El bromuro de α a-bromo ácido experimenta una sustitución nucelofílica de acilo para dar un a-bromo éster.

22.7 (a) $CH_3C\underline{H}_2CHO$ (b) $(CH_3)_3CCOC\underline{H}_3$
(c) $CH_3COO\underline{H}$ (d) $PhCONH_2$
(e) $CH_3CH_2C\underline{H}_2CN$ (f) $C\underline{H}_3CON(CH_3)_2$
(g) $-COC\underline{H}_2CO-$

22.8 $^-{:}CH_2C{\equiv}N: \longleftrightarrow H_2C{=}C{=}\ddot{N}:^-$

22.9 El ácido es regenerado, pero la base se usa estequiométricamente.

22.10 El ion CCl_3^- se estabiliza por los átomos de cloro que atraen a los electrones.

22.11 (a) 1. Na^+ ^-OEt; 2. $PhCH_2Br$; 3. H_3O^+
(b) 1. Na^+ ^-OEt; 2. $CH_3CH_2CH_2Br$; 3. Na^+ ^-OEt; 4. CH_3Br; 5. H_3O^+
(c) 1. Na^+ ^-OEt; 2. $(CH_3)_2CHCH_2Br$; 3. H_3O^+
(d) 1. 2 Na^+ ^-OEt; 2. $BrCH_2CH_2CH_2Br$; 3. H_3O^+

22.12 El éster malónico solamente tiene dos hidrógenos ácidos.

22.13 (a) $(CH_3)_2CHCH_2Br$ (b) $PhCH_2CH_2Br$

22.14 1. 2 Na^+ ^-OEt; 2. $BrCH_2CH_2CH_2CH_2Br$; 3. H_3O^+

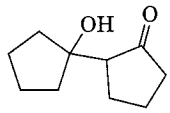
22.15 No se puede preparar ninguno.

22.16 (a) Fenilacetona alquilada con CH_3I.
(b) Pentanitrilo alquilado con CH_3 CH_2 I.
(c) Ciclohexanona alquilada con $H_2C{=}CHCH_2Br$.
(d) Ciclohexanona alquilada con exceso de CH_3I.

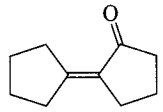
CAPÍTULO 23

23.1 (a) $CH_3CH_2CH_2CH(OH)C(=O)CH(CH_2CH_3)$

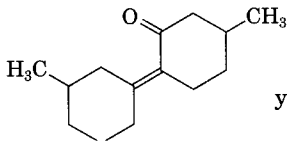
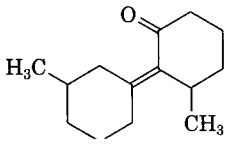
(b) $CH_3CH_2C(OH)(CH_3)C(=O)CH_2CH_2CH_3$ + $CH_3CH_2C(OH)(CH_3)C(=O)CH(CH_3)_2$

(c) 

23.2 La reacción inversa es opuesta exactamente a la reacción hacia adelante.

23.3 (a)  (b) $PhCOCH{=}CCH_3$ (Ph)

(c) $CH_3CHCH_2CH{=}CCH$ (O; CH_3; $CH(CH_3)_2$)

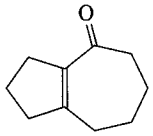
23.4  y 

23.5 (c) 3-pentanona

23.6 1. NaOH; 2. $LiAlH_4$; 3. H_2/Pd

23.7 (a)

23.8 La posición CH_2 entre los dos grupos carbonilo es la más ácida.

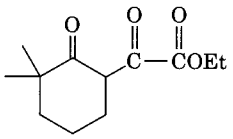
23.9 

23.10 (a) $CH_3CH(CH_3)CH_2C(=O)CH(C(=O)OEt)CH(CH_3)_2$

(b) $PhCH_2CH(C(=O)OEt)C(=O)Ph$ (c) $C_6H_{11}CH_2CH(C(=O)OEt)C(=O)C_6H_{11}$

23.11 La reacción de ruptura es la inversa exacta de la reacción hacia delante.

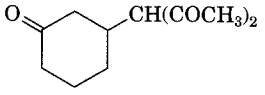
23.12



23.13 5-Metil-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo

23.14 4-Metil-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo y 6-metil-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo

23.15 (a)

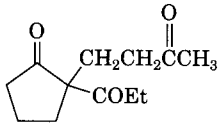


(b) $(CH_3CO)_2CHCH_2CH_2CN$

(c) $(CH_3CO)_2CHCHCH_2COEt$ (CH$_3$ ramificación)

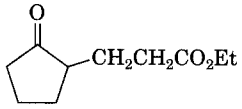
23.16 (a) $(EtO_2C)_2CHCH_2CH_2CCH_3$

(b)

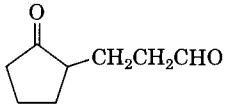


(c) $O_2NCH_2CH_2CH_2CCH_3$

23.17 (a)

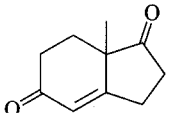


(b)



23.18 (a) Ciclopentanona enamina + propenonitrilo
(b) Ciclohexanona enamina + propenoato de metilo

23.19



23.20 2,5,5-Trimetil-1,3-ciclohexanodiona + 1-penteno-3-ona

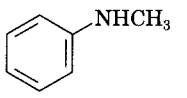
CAPÍTULO 24

24.1 (a) *N*-Metiletilamina
(b) Triciclohexilamina
(c) *N*-Metil-*N*-propilciclohexilamina
(d) *N*-Metilpirrolidina
(e) Diisopropilamina
(f) 1,3-Butanodiamina

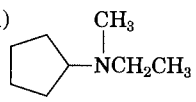
24.2 (a) $(CH_3CH_2)_3N$

(b) $(H_2C{=}CHCH_2)_3N$

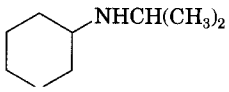
(c)



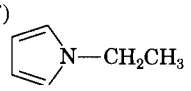
(d)



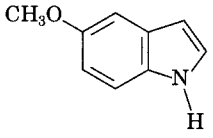
(e)



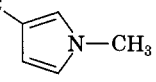
(f)



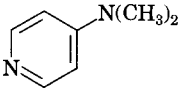
24.3 (a)



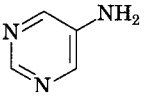
(b)



(c)



(d)



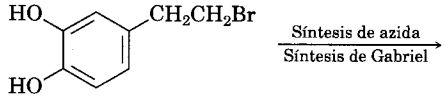
24.4 (a) $CH_3CH_2NH_2$ (b) NaOH
(c) CH_3NHCH_3

24.5 La propilamina es más fuerte; la bencilamina tiene $pK_b = 4.67$; la propilamina tiene $pK_b = 3.29$

24.6 (a) *p*-Nitroanilina < *p*-Aminobenzaldehído < *p*-Bromoanilina
(b) *p*-Aminoacetofenona < *p*-Cloroanilina < *p*-Metilanilina
(c) *p*-(Trifluorometil)anilina < *p*(Fluorometil)anilina < *p*-Metilanilina

24.7 (a) Propanonitrilo o propanamida
(b) *N*-Propilpropanamida
(c) Benzonitrilo o benzamida
(d) *N*-Fenilacetamida

24.9



24.10 (a) Etilamina + acetona o isopropilamina acetaldehído
(b) Anilina + acetaldehído
(c) Ciclopentilamina + formaldehído o metilamina + ciclopentanona

24.12 (a) 4,4-Dimetilpentanamida o 4,4-dimetilpentanoil azida
(b) *p*-Metilbenzamida o p-metilbenzoil azida

24.13 (a) 3-Octeno y 4-octeno (b) Ciclohexeno
(c) 3-Hepteno
(d) Etileno y ciclohexeno

24.14 $H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$

24.15 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. $(CH_3CO)_2O$; 4. $HOSO_2Cl$; 5. aminotiazol; 6. H_2O, NaOH

24.16 (a) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. 2 CH_3Br

(b) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. $(CH_3CO)_2O$; 4. Cl_2; 5. H_2O, NaOH

(c) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. Cl_2, $FeCl_3$; 3. $SnCl_2$

(d) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. $(CH_3CO)_2O$; 4. 2 CH_3Cl, $AlCl_3$; 5. H_2O, NaOH

24.17 (a) 1. CH_3Cl, $AlCl_3$; 2. HNO_3, H_2SO_4; 3. $SnCl_2$; 4. $NaNO_2$, H_2SO_4; 5. CuBr; 6. $KMnO_4$; H_2O

(b) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. Br_2, $FeBr_3$; 3. $SnCl_2$, H_3O^+; 4. $NaNO_2$, H_2SO_4; 5. CuCN; 6. H_3O^+

(c) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. Cl_2, $FeCl_3$; 3. $SnCl_2$; 4. $NaNO_2$, H_2SO_4; 5. CuBr

(d) 1. CH_3Cl, $AlCl_3$; 2. HNO_3, H_2SO_4; 3. $SnCl_2$; 4. $NaNO_2$, H_2SO_4; 5. CuCN; 6. H_3O^+

(e) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. $(CH_3CO)_2O$; 4. 2 Br_2; 5. H_2O, NaOH; 6. $NaNO_2$, H_2SO_4; 7. CuBr

24.19 $(CH_3)_3CCOCH_3 \rightarrow (CH_3)_3CCH(NH_2)CH_3$

CAPÍTULO 25

25.1 (a) Aldotetrosa (b) Cetopentosa (c) Cetohexosa (d) Aldopentosa

25.2 A, B, y C son la misma.

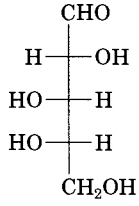
25.3 (a) *S* (b) *R* (c) *S*

25.4 (a) L-Eritrosa; 2*S*,3*S*

(b) D-Xilosa; 2*R*,3*S*,4*R*

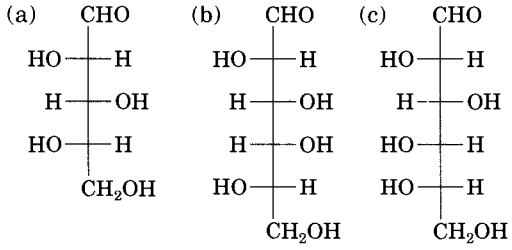
(c) D-Xilulosa; 3*S*,4*R*

25.5



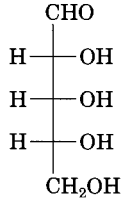
L-(+)-Arabinosa

25.6



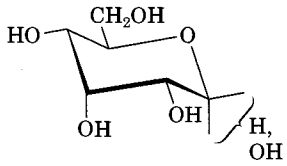
25.7 16 D y 16 L aldoheptosas

25.8

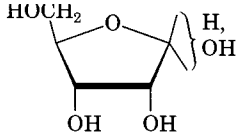


D-Ribosa

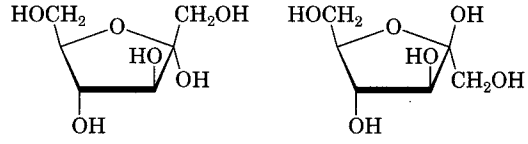
25.9



25.10

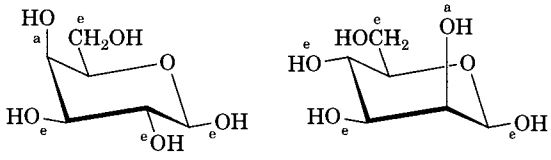


25.11



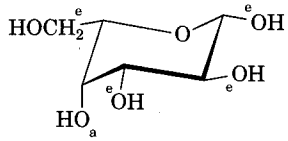
Anómero α Anómero β

25.12

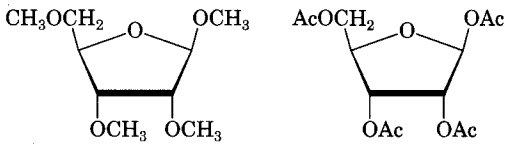


β-D-galactopiranosa β-D-manopiranosa

25.13



25.14



25.15 D-Galactitol tiene un plano de simetría.

25.16 El extremo –CHO de la L-gulosa corresponde al extremo $-CH_2OH$ de la D-glucosa después de la reducción.

25.17 El ácido D-alárico tiene un plano de simetría, pero el ácido D-glucárico no lo posee.

25.18 La D-alosa y la D-galactosa producen ácidos aldáricos meso; las otras seis D-hexosas producen ácidos aldáricos ópticamente activos.

25.19 D-Alosa + D-altrosa **25.20** L-Xilosa

25.21 D-Xilosa y D-lixosa

25.22 Véase la figura 25.3

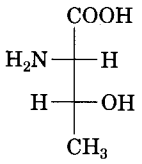
25.23 Véase la figura 25.3

CAPÍTULO 26

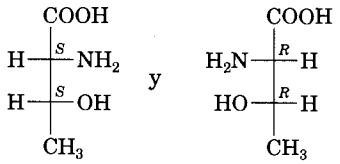
26.1 Aromáticos: Phe, Tyr, Trp. His; contienen azufre: Cys, Met; alcoholes; Ser, Thr; cadenas laterales hidrocarbonadas: Ala, Ile, Leu, Val, Phe

26.2 El átomo de azufre en el grupo $-CH_2SH$ de la cisteína hace que la cadena lateral tenga prioridad más alta que el grupo –COOH.

26.3



26.4



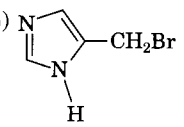
26.5 (a) Hacia +: Glu > Val; hacia −: ninguno
(b) Hacia +: Phe; hacia −; Gly
(c) Hacia +: ninguno; hacia −: Gly > Ser
(d) Hacia +: Phe > Ser; hacia −: ninguno

26.6 A un pH de 1.5: 20% neutros y 80% protonados; a un pH de 10.0: 11% neutros y 89% desprotonados

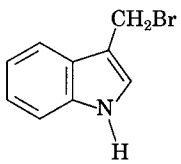
26.7 (a) Empiece con ácido 3-fenilpropanoico: 1. Br_2, PBr_3; 2. NH_3
(b) Empiece con ácido 3-metilbutanoico: 1. Br_2, PBr_3; 2. NH_3

26.8 Empiece con 3-metilbutanal: 1. NH_3, KCN; 2. H_3O^+

26.9 (a) $(CH_3)_2CHCH_2Br$ (b)



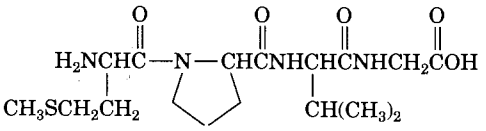
(c)



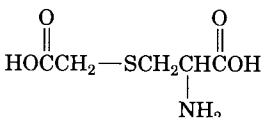
(d) $CH_3SCH_2CH_2Br$

26.10 Val-Tyr-Gly (VTG), Tyr-Gly-Val (TGV), Gly-Val-Tyr (GVT), Val-Gly-Tyr (VGT), Tyr-Val-Gly (TVG), Gly-Tyr-Val (GTV)

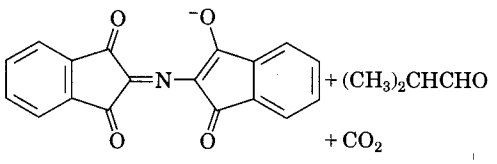
26.11



26.12



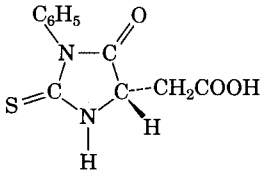
26.13



26.14 Tripsina: Asp-Arg + Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Quimotripsina: Asp-Arg-Val-Tyr + Ile-His-Pro-Phe

26.15 Metionina

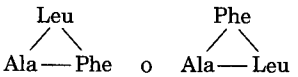
26.16



26.17 (a) Arg-Pro-Leu-Gly-Ile-Val
(b) Val-Met-Trp-Asp-Val-Leu

26.18 Pro-Leu-Gly-Pro-Arg-Pro

26.19



26.22 (a) Liasa (b) Hidrolasa
(c) Óxidorreductasa

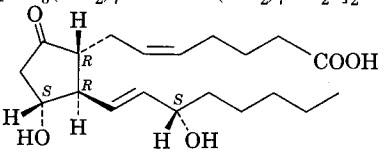
CAPÍTULO 27

27.1 $CH_3(CH_2)_{18}CO_2CH_2(CH_2)_{30}CH_3$

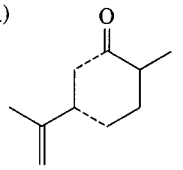
27.2 El tripalmitato de glicerilo se funde a una temperatura más alta.

27.3 $[CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO_2^-]_2\ Mg^{2+}$

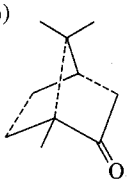
27.4



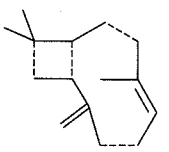
27.5 (a)



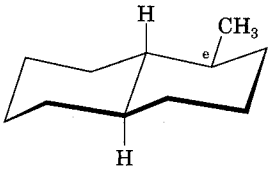
(b)



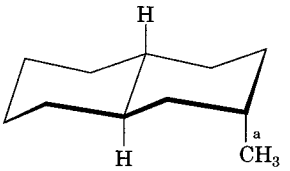
(c)



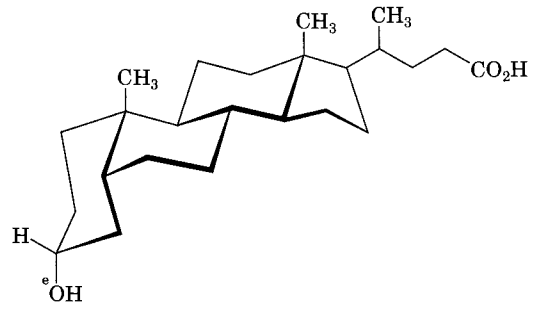
27.7 (a)



(b)



27.8



27.9 Paso 5

CAPÍTULO 28

28.1 Un par de electrones sin compartir está en un orbital sp^2 en el plano del anillo; el otro par no compartido está en un orbital p, perpendicular al plano del anillo.

28.2 Mecanismo de sustitución electrofílica aromática por D^+.

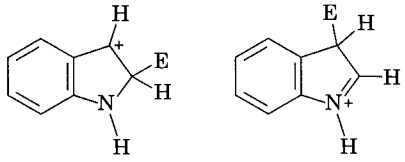
28.3 El nitrógeno con doble enlace, parecido al de la piridina, es más básico porque su par de electrones sin compartir está en un orbital sp^2 en el plano del anillo.

28.4 El intermediario del ataque en C3 es mejor debido a que no tiene la carga positiva en el átomo de nitrógeno electronegativo.

28.5 El intermediario del ataque en C4 tiene la carga negativa del nitrógeno.

28.6 El átomo de nitrógeno de la cadena lateral es más básico debido a que el par de electrones no compartido está en un orbital sp^3.

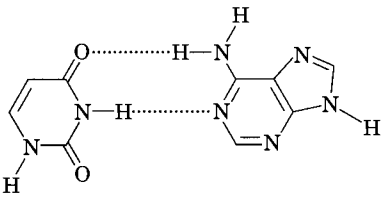
28.7 El intermediario del ataque en C3 se estabiliza por resonancia en la que participa el átomo de nitrógeno. El intermediario del ataque en C2 no es estabilizado.



Ataque en C2 **Ataque en C3**

28.10 (5′) ACGGATTAGCC (3′)

28.11



28.12 (5′) UACGGUAAUC (3′)

28.13 (a) GCU, GCC, GCA, GCG (b) UUU, UUC
(c) UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
(d) UAU, UAC

28.14 (a) AGC, GGC, UGC, CGC (b) AAA, GAA
(c) UAA, CAA, GAA, GAG, UAG, CAG
(d) AUA, GUA

28.15 Leu-Met-Ala-Trp-Pro-Stop

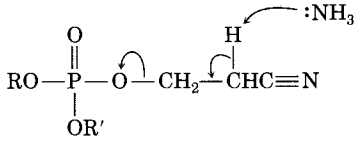
28.16 (5′) TTA-GGG-CCA-AGC-CAT-AAG (3′)

28.17 Ruptura de C: ^{32}P-A, ^{32}P-AAC, ^{32}P-AACATGGCGCTT, ^{32}P-AACATGGCGCTTATG, ^{32}P-AACATGGCGCTTATGACG
Ruptura de G: ^{32}P-AACAT, ^{32}P-AACATG, ^{32}P-AACATGGC ^{32}P-AACATGGCGCTTAT, ^{32}P-AACATGGCGCTTATGAC
Ruptura de C: ^{32}P-AA, ^{32}P-AACATGG, ^{32}P-AACATGGCG, ^{32}P-AACATGGCGCTTATGA
Ruptura de C + T: ^{32}P-AA, ^{32}P-AACA, ^{32}P-AACATGG, ^{32}P-AACATGGCG, ^{32}P-AACATGGCGC, ^{32}P-AACATGGCGCT, ^{32}P-AACATGGCGCTTA, ^{32}P-AACATGGCGCTTATGA

28.19 TCGGTAC

28.20 La ruptura es una reacción S_N1

28.21 Reacción E2



CAPÍTULO 29

29.1 $HOCH_2CH(OH)CH_2OH + ATP \rightarrow HOCH_2CH(OH)CH_2OPO_3^{2-} + ADP$

29.2 Caprilil CoA → Hexanoil CoA → Butiril CoA → 2 Acetil CoA

29.3 (a) 8 acetil CoA; 7 pasos
(b) 10 acetil CoA; 9 pasos

29.4 Etapas 7 y 10

29.5 Etapas 1,3: transferencia de fosfato; etapas 2,5,8; isomerizaciones; etapa 4: reacción retro-aldol; etapa 5: oxidación y sustitución nucleofílica de acilo; etapas 7,10: transferencias de fosfato; etapa 9: deshidratación E2.

29.6 Sustitución nucleofílica de acilo de la acetil dihidrolipoamida por la coenzima A

29.7 C1 y C6 de la glucosa se convierten en grupos $-CH_3$; C3 y C4 se convierten en CO_2

29.8 Citrato e isocitrato

29.9 Eliminación E2 de agua, seguida de adición conjugada.

29.11 $(CH_3)_2CHCH_2COCO_2^-$

29.12 Reacción E2

29.13 En C2, C4, C6, C8 y así sucesivamente.

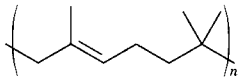
29.14 Sustitución nucleofílica en acilo del ion fosfato por el ion hidruro donado por NADH.
29.15 C1 y C6

CAPÍTULO 30

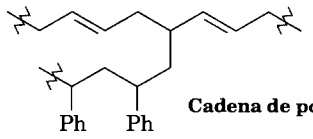
30.1 Etileno: ψ_1 es el HOMO y ψ_2* es el LUMO en el estado fundamental; ψ_2* es el HOMO y no hay LUMO en el estado excitado. En el 1-3-butadieno: ψ_2 es el HOMO y ψ_3* es el LUMO en el estado fundamental; ψ_3* es el HOMO y ψ_4* es el LUMO en el estado excitado.
30.2 Disrotatorio: *cis*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno; conrotatorio: *trans*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno. El cierre se efectúa en el disrotatorio.
30.3 Se forma el más estable de los productos permitidos.
30.4 *trans*-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno; *cis*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno
30.5 *cis*-3,6-Dimetilciclohexeno; *trans*-3,6-dimetil ciclohexeno
30.6 Una cicloadición suprafacial [6+4]
30.7 Un rearreglo sigmatrópico antarafacial [1,7]
30.8 Ocurre una serie de desplazamientos de hidrógeno [1,5]
30.9 El rearreglo de Claisen es seguido de un rearreglo de Cope.
30.10 (a) Conrotatorio (b) Disrotatorio (c) Suprafacial (d) Antarafacial (e) Suprafacial

CAPÍTULO 31

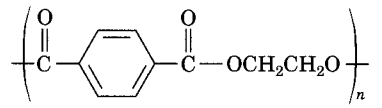
31.1 $H_2C{=}CHCO_2CH_3 < H_2C{=}CHCL < H_2C{=}CHCH_3 < H_2C{=}CH{-}C_6H_5$
31.2 $H_2C{=}CHCH_3 < H_2C{=}CHC_6H_5 < H_2C{=}CHC{\equiv}N$
31.3 El intermediario es un carbanión bencílico estabilizado por resonancia, Ph$\ddot{C}$HR.
31.4 El polímero no tiene centros de quiralidad.
31.5 No, los polímeros son racémicos.
31.6



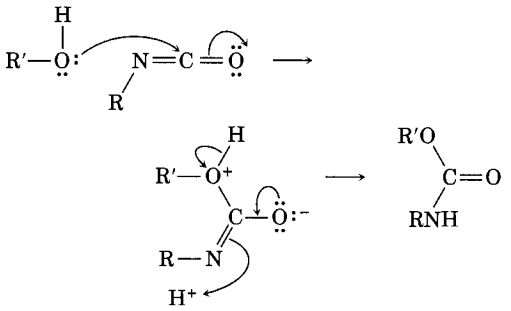
31.7



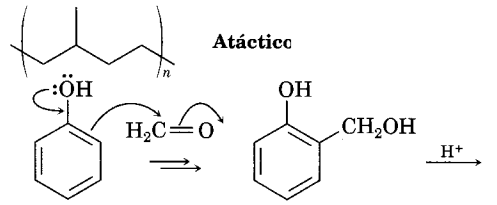
31.8



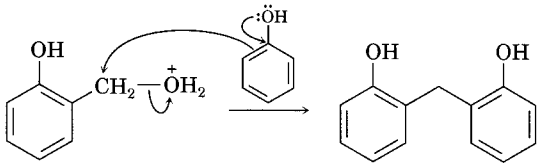
31.9



31.10



31.11



APÉNDICE C
Glosario

α-Hélice (Sec. 26.13): es la estructura secundaria enrollada de una proteína.

Absorbancia (Sec. 14.11): en espectroscopia óptica, es el logartimo de la intensidad de la luz incidente dividida entre la intensidad de la luz transmitida a través de una muestra: $A = \log I_0/I$.

Absorptividad molar (Sec. 14.11): medida cuantitativa de la cantidad de luz UV absorbida por una muestra.

Aceite esencial (Sec. 27.5): es el aceite volátil obtenido por destilación por arrastre de vapor de un extracto de una planta.

Acetal (Sec. 19.11): es el grupo funcional que consiste en dos grupos –OR enlazados al mismo carbono. Los acetales se utilizan con frecuencia como grupos protectores para cetonas y aldehídos.

Ácido aldárico (Sec. 25.8): es el ácido dicarboxílico que resulta de la oxidación de una aldosa.

Ácido aldónico (Sec. 25.8): es el ácido monocarboxílico que resulta de una semioxidación de una aldosa.

Ácido carboxílico (capítulo 20, Introducción): es un compuesto que contiene al grupo funcional –COOH.

Ácido conjugado (Sec. 2.7): el producto que resulta de la protonación de una base de Brønsted-Lowry.

Ácido de Brønsted-Lowry (Sec. 2.7): es la sustancia que dona un ion hidrógeno (protón, H^+) a una base.

Ácido de Lewis (Sec. 2.11): sustancia con un orbital de baja energía vacante que puede aceptar un par de electrones de una base. Todos los electrófilos son ácidos de Lewis.

Ácido graso (Sec. 27.1): es el ácido carboxílico de cadena lineal larga que se encuentra en grasas y aceites.

Ácido graso poliinsaturado, PUFA (Sec. 27.1): ácido graso que contiene dos o más dobles enlaces.

Acilación (Sec. 16.4): es la introducción de un grupo acilo, –COR, dentro de una molécula. Por ejemplo, la acilación de un alcohol produce un éster, la acilación de una amina forma una amida y la acilación de un anillo aromático produce una alquil aril cetona.

Adición 1,2 (Sec. 14.5): es la adición de un reactivo en los dos extremos de un doble enlace.

Adición 1,4 (Secs. 14.5, 19.14): es la adición de un reactivo en los extremos de un sistema conjugado π. Los dienos conjugados producen aductos 1,4 cuando se tratan con electrófilos, por ejemplo, HCl. Las enonas conjugadas forman aductos 1,4 cuando se tratan con nucleófilos, por ejemplo, el ion cianuro.

Adición conjugada (Sec. 19.14): la adición de un nucleófilo a un átomo de carbono β de un compuesto carbonílico α,β-insaturado.

Alcaloide (capítulo 2, Química en acción): es la base orgánica de existencia natural, por ejemplo, la morfina.

Alcano (Sec. 3.2): es el compuesto de carbono e hidrógeno que sólo tiene enlaces sencillos.

Alcano de cadena lineal (Sec. 3.2): alcano cuyos átomos de carbono están conectados sin ramificaciones.

Alcano de cadena ramificada (Sec. 3.2): es el alcano que contiene una conexión ramificada de carbonos, opuestos a los alcanos de cadena lineal.

Alcano normal (Sec. 3.2): alcano de cadena lineal, en oposición a un alcano ramificado. Los alcanos normales se denotan por el sufijo *n*, como en n–C_4H_{10} (n-butano).

Alcohol (capítulo 17, introducción): es el compuesto con un grupo –OH enlazado a un carbono saturado como el de un alcano.

Aldehído (Sec. 19.1): es el compuesto que contiene al grupo funcional –CHO.

Alditol (Sec. 25.8): es el polialcohol que resulta de la reducción del grupo carbonilo de un azúcar.

Aldosa (seción 25.1): es el carbohidrato con un grupo funcional aldehído.

Alicíclico (Sec. 3.6): es un hidrocarburo cíclico alifático, por ejemplo, un cicloalcano o un cicloalqueno.

Alifático (Sec. 3.2): es un hidrocarburo no aromático, por ejemplo, un simple alcano, alqueno o alquino.

Alílico (Sec. 10.5): es la posición vecina a un doble enlace. Por ejemplo, $H_2C{=}CHCH_2Br$, es un bromuro alílico.

Alqueno (capítulo 6, Introducción): es el hidrocarburo que contiene un doble enlace carbono-carbono.

Alquilación (Secs. 8.9, 16.3, 18.3, 22.8): Introducción de un grupo alquilo dentro de una molécula. Por ejemplo, los anillos aromáticos se pueden alquilar para producir arenos, mientras que con los aniones enolato se hacer lo mismo para formar compuestos carbonílicos α-sustituidos.

Alquino (capítulo 8, Introducción): hidrocarburo que contiene un triple enlace carbono-carbono.

Amida (capítulo 21, Introducción): es el compuesto que contiene el grupo funcional $-CONH_2$.

Amina (capítulo 24, Introducción): es el compuesto que contiene uno o más sustituyentes orgánicos unidos a un átomo de nitrógeno, RNH_2, R_2NH o R_3N.

Aminación reductiva (Secs. 24.6, 26.3): método para preparar una amina por reacción de un aldehído o una cetona con amoníaco y un reactivo reductor.

Amino azúcar (Sec. 25.12): es el azúcar con uno de sus grupos –OH sustituido por $-NH_2$.

Aminoácido C-terminal (Sec. 26.5): es el aminoácido con un grupo –COOH libre en el extremo de una cadena de proteína.

Aminoácido N-terminal (Sec. 26.5): el aminoácido con un grupo $-NH_2$ libre en el extremo de una cadena de proteína.

Amplitud (Sec. 12.5): es la altura de una onda medida desde el punto medio hasta el máximo. La intensidad de la energía radiante es proporcional al cuadrado de la amplitud de la onda.

Anabolismo (Sec. 29.1): es el conjunto de vías metabólicas que construyen moléculas grandes a partir de otras más pequeñas.

Análisis conformacional (Sec. 4.13): método para determinar la cantidad de mínimaenergía de un cicloalcano sustituido, sumando todas las interacciones estéricas presentes en la molécula.

Andrógeno (Sec. 27.7): es la hormona esteroide sexual masculina.

Anelación (Sec. 23.10) es la construcción de un nuevo anillo en una molécula ya existente.

Anfótero (Sec. 26.1): es un compuesto capaz de actuar como un ácido o como una base. Los aminoácidos son anfóteros.

Ángulo de enlace (Sec. 1.7): es el ángulo formado entre dos enlaces adyacentes.

Anión acetiluro (Sec. 8.8): es el anión formado por remoción de un protón de un alquino terminal.

Anómeros (Sec. 25.6): son estereoisómeros cíclicos de los azúcares que difieren solamente en su configuración en el carbono hemiacetálico (anomérico).

Antarafacial (Sec. 30.6) es la reacción pericíclica que tiene lugar en caras opuestas de los dos extremos de un sistema de electrones π.

Antiaromática (Sec. 15.5): se refiere a una molécula planar conjugada con electrones $4n$ π. La deslocalización de los electrones π origina un incremento en la energía.

Anticodón (Sec. 28.14): es la secuencia de tres bases en los RNAt que lee los codones de RNAm y trae los aminoácidos correctos en posición para la síntesis de proteínas.

Apoenzima (Sec. 26.14): es la parte proteínica de una enzima que también contiene un cofactor.

Aquiral (Sec. 9.2): que tiene una falta de imagen derecha e imagen izquierda. Una molécula es aquiral si tiene un plano de simetría y es sobreponible sobre su imagen en el espejo.

Areno (Sec. 15.2) es el benceno sustituido con un alquilo.

Arilamina (Sec. 24.1): compuesto aromático amino sustituido, $ArNH_2$.

Aromaticidad (capítulo 15): son las características especiales de las moléculas cíclicas con electrones π conjugados. Estas características incluyen una estabilidad inusual, la presencia de un anillo que se vuelve evidente con el espectro de ^1H RMN y una tendencia a tener reacciones de sustitución en lugar de reacciones de adición cuando se le trata con electrófilos. Las moléculas aromáticas son especies planares, cíclicas, conjugadas, que tienen electrones π $4n + 2$.

Atáctico (Sec. 31.2): es el polímero que crece en cadena en el cual los sustituyentes están orientados en forma aleatoria a lo largo del esqueleto.

Átomos de cabeza de puente (Sec. 4.15): son los átomos que están compartidos por más de un anillo en una molécula policíclica.

Autorradiografía (Sec. 28.15): es el método que sirve para visualizar los compuestos radioactivos que han sido separados por electroforesis en gel.

Azúcar D (Sec. 25.3): es el azúcar cuyo grupo hidroxilo en el centro de quiralidad más alejado del carbonilo apunta a la derecha cuando se dibuja en una proyección de Fischer.

Azúcar L (Sec. 25.3): es el azúcar cuyo grupo hidroxilo que se encuentra en el centro de quiralidad más alejado del grupo carbonilo apunta hacia la izquierda cuando se le dibuja en una proyección de Fischer.

Azúcar reductor (Sec. 25.8): azúcar que reduce el ion plata en la prueba de Tollens o el ion cúprico en las pruebas de Fehling o de Benedict.

α–Aminoácido (Sec. 26.1): es un compuesto bifuncional, $RCH(NH_2)COOH$, con un grupo $-NH_2$ como un sustituyente en el átomo de carbono vecino a un grupo –COOH.

Base conjugada (Sec. 2.7): el anión que resulta de la desprotonación de un ácido de Brønsted-Lowry.

Base de Brønsted-Lowry(Sec. 2.7): sustancia que acepta H^+ de un ácido.

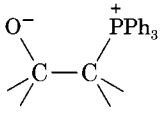
Base de Lewis (Sec. 2.11): sustancia que dona un par de electrones sin compartir a un ácido. Todos los nucleófilos son bases de Lewis.

Base de Schiff (Sec. 29.3): nombre alterno para una imina, $R_2C{=}NR'$ usado principalmente en bioquímica.

Bencílico (Secs. 11.9, 16.10): es la posición que está después de un anillo aromático.

Bencino (Sec. 16.9): es un compuesto inestable que tiene un triple enlace en un anillo de benceno.

Betaína (Sec. 19.12): es una molécula dipolar neutra con cargas no adyacentes positiva y negativa. Por ejemplo, el aducto de un reactivo de Wittig con un compuesto carbonilo es una betaína.



Una betaína de Wittig

Bicapa lípidica (Sec. 27.3): estructura lipídica ordenada que forma la membrana de una célula.

Bicicloalcano (Sec. 4.15): es el cicloalcano que contiene dos anillos.

Bromohidrina (Sec. 7.3): es el bromoalcohol 1,2-disustituido; obtenido por adición de HOBr a un alqueno.

Cadena antisentido (Sec. 26.14): es la cadena de DNA de doble hélice que no contiene el gene.

Cadena codificante (Sec. 28.13): la cadena de una doble hélice de DNA que contiene un gene.

Cadena de sentido (Sec. 28.13): es la cadena del DNA de doble hélice que contiene a los genes.

Cadena plantilla (Sec. 28.13): es la cadena de DNA de doble hélice que no contiene a los genes.

Calor de combustión (Sec. 4.5): cantidad de calor que se libera cuando un compuesto se quema en un calorímetro.

Calor de hidrogenación (Sec. 6.7): cantidad de calor que se libera cuando se hidrogena un doble enlace carbono-carbono.

Calor de reacción (Sec. 5.7): nombre alterno para el cambio de entalpía en una reacción, ΔH.

Cambio de energía libre de Gibbs, ΔG (Sec. 5.7): cambio de energía libre que ocurre durante una reacción, dada por la ecuación $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. Una reacción con un cambio negativo de energía libre es espontánea y una reacción con un cambio positivo de energía libre no es espontánea.

Cambio de entalpía, ΔH (Sec. 5.7): es el calor de la reacción. El cambio de entalpía que ocurre durante una reacción es una medida de la diferencia de energía total de enlace que hay entre reactivos y productos.

Cambio de entropía, ΔS (Sec. 5.7): es el cambio en la cantidad de desorden. El cambio de entropía que ocurre durante una reacción es una medida de la diferencia del desorden que hay entre reactivos y productos.

Campo alto (Sec. 13.3): porción a mano derecha de la gráfica de RMN.

Campo bajo (Sec. 13.3): se refiere a la porción que se encuentra a la izquierda de la gráfica de RMN.

Capa de electrones (Sec. 1.2): es el grupo de electrones de un átomo con el mismo número cuántico principal.

Capa de valencia (Sec. 1.5): es la capa electrónica más externa de un átomo.

Carbanión (Sec. 10.8): es un carbono aniónico o una sustancia que contiene un átomo de carbono trivalente, cargado negativamente ($R_3C{:}^-$). Los carbaniones tienen hibridación sp^3 y ocho electrones en la capa externa del carbono con carga negativa.

Carbeno (Sec. 7.6): es la sustancia neutra que contiene un átomo de carbono divalente que solamente tiene seis electrones en su capa externa ($R_2C{:}$).

Carbinolamina (Sec. 19.9): es la molécula que contiene el grupo funcional $R_2C(OH)NH_2$. Las carbinolaminas son producidas como intermediarios durante la adición nucleofílica de aminas a los compuestos carbonílicos.

Carbocatión (Secs. 5.6, 6.10): es un carbono catión o una sustancia que contiene un átomo de carbono triva-

lente, cargado positivamente, que tiene seis electrones en su capa externa (R_3C^+).

Carbociclo (Sec. 15.9): es la molécula cíclica que en el anillo tiene únicamente átomos de carbono.

Carbohidrato (Sec. 25.1): es un polihidroxi aldehído o cetona. Los carbohidratos pueden ser azúcares simples como la glucosa o azúcares complejos, como la celulosa.

Carbohidrato complejo (Sec. 25.1): un carbohidrato que esta hecho de dos o más azúcares simples unidos.

Carboxilación (Sec. 20.6): es la adición de CO_2 a una molécula.

Carga formal (Sec. 2.3): es la diferencia en el número de electrones que tiene un átomo en una molécula y los que posee el mismo átomo en su estado fundamental. La carga formal en un átomo está dada por la fórmula siguiente:

$$\text{Carga formal} = \begin{bmatrix}\text{Número de electrones}\\ \text{de la capa externa}\\ \text{en el átomo libre}\end{bmatrix} - \begin{bmatrix}\text{Número de electrones}\\ \text{en la capa exterior del}\\ \text{átomo combinado}\end{bmatrix}$$

Catabolismo (Sec. 29.1): es el conjunto de vías metabólicas que rompen moléculas grandes en otras más pequeñas.

Catalizador de Adams (Sec. 7.7) es el catalizador PtO_2 usado para hidrogenaciones.

Catalizador de Lindlar (Sec. 8.6): catalizador de hidrogenación que se utiliza para convertir los alquinos en cis alquenos.

Catalizador de Ziegler-Natta (Sec. 31.2): catalizador de un alquilamonio y un compuesto de titanio usado para preparar polímeros de alquenos.

Catalizadores de transferencia de fase (Sec. 24.9): sustancias que causan la transferencia de iones entre el agua y fases orgánicas, catalizando así las reacciones. Las sales de tetraalquilamonio, $R_4N^+X^-$, se usan con frecuencia.

Centro de quiralidad (Sec. 9.2): es un átomo, usualmente de carbono que se enlaza con cuatro grupos diferentes.

Cera (Sec. 27.1): mezcla de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga con alcoholes de cadena larga.

Cetona (Sec. 19.1): es un compuesto con dos sutituyentes orgánicos que están enlazados con un grupo carbonilo, $R_2C{=}O$.

Cetosa (Sec. 25.1): un carbohidrato con un grupo funcional cetona.

Ciclo de Krebs (Sec. 29.5): es el nombre alterno para el ciclo del ácido cítrico, por el cual la acetil CoA es degradada a CO_2.

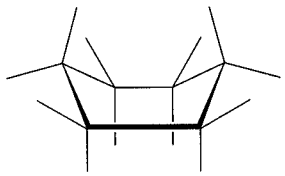
Ciclo del ácido cítrico (Sec. 29.5): vía metabólica por la cual la acetil CoA es degradada a CO_2.

Ciclo del ácido tricarboxílico (Sec. 29.5): nombre alterno para el ciclo del ácido cítrico por el cual la acetil CoA es degradada a CO_2.

Cicloadición (Sec. 14.8, 30.6): es la reacción pericíclica en la cual dos reactivos se adicionan en una sola etapa para producir un compuesto cíclico. La reacción de Diels-Alder entre un dieno y un dienófilo para dar un ciclohexeno es un ejemplo.

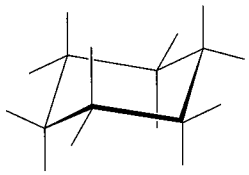
Cicloalcano (Sec. 3.6): es un alcano que contiene un anillo de carbonos.

Ciclohexano de bote (Sec. 4.14): es una conformación del ciclohexano que tiene una ligera semejanza con un bote. El ciclohexano en bote no tiene tensiones de ángulo, pero posee un gran número de interacciones eclipsantes que lo hacen menos estable que la conformación de silla del ciclohexano.



Ciclohexano de bote

Ciclohexano de silla (Sec. 4.9): es una conformación tridimensional del ciclohexano que se asemeja a la forma de una silla. Esta conformación es la de menor energía que posee la molécula.



Conformación de silla del ciclohexano

Cinética (Sec. 11.3): Se refiere a las velocidades de reacción. Las medidas cinéticas son útiles para ayudar a determinar los mecanismos de reacción.

Clorhidrina (Sec. 7.3) es un cloroalcohol 1,2-disustituido, obtenido por adición de HOCl a un alqueno.

Codón (Sec. 28.14): una secuencia de tres bases en una cadena de RNA mensajero que codifica la información genética necesaria para que un aminoácido específico

sea incorporado a una proteína. Los codones en el RNAm son leídos por anticodones complementarios en el RNAt.

Coenzima (Sec. 26.14): una molécula orgánica pequeña que actúa como un cofactor.

Complejo de Meisenheimer (Sec. 16.8): intermediario que se forma por adición de un nucleófilo a un anillo aromático halosustituido.

Compuesto aromático policíclico (Sec. 15.9): compuesto con dos o más anillos semejantes al benceno fusionados.

Compuesto azo (Sec. 24.8): es el compuesto con la estructura general R−N=N−R′.

Compuesto meso (Sec. 9.8): compuesto que a pesar de tener centros de quiralidad es aquiral en virtud de contar con un plano de simetría.

Concertada (Sec. 30.1): una reacción que se lleva a cabo en una sola etapa sin intermediarios. Por ejemplo, la reacción de cicloadición de Diels-Alder es un proceso concertado.

Configuración (Sec. 9.6): El arreglo tridimensional de átomos enlazados al centro quiral.

Configuración absoluta (Sec. 9.6)**:** estructura tridimensional exacta de una molécula quiral. Las configuraciones absolutas fueron especificadas verbalmente por la convención *R,S de* Cahn-Ingold-Prelog y se han representado en papel por proyecciones de Fischer.

Configuración electrónica (Sec. 1.3): lista de los orbitales ocupados por los electrones de un átomo.

Conformación (Sec. 4.1): la forma tridimensional de una molécula en cualquier instante dado, suponiendo que no hay rotación de enlaces sencillos.

Conformación alternada (Sec. 4.1): disposición tridimensional de los átomos alrededor de un enlace sencillo carbono-carbono, en la cual los enlaces de carbono bisecan los ángulos de enlace del segundo carbono, como se ve en la figura siguiente:



Conformación alternada

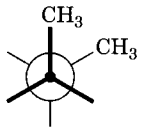
Conformación anti (Sec. 4,3): es la disposición geométrica alrededor de un enlace simple carbono-carbono, en la cual los dos sutituyentes más grandes están separados 180° cuando se ven en una proyección de Newman.

Conformación eclipsada (Sec. 4.1): disposición geométrica que está alrededor de un enlace sencillo de carbono-carbono, en la cual los enlaces de dos sustituyentes en uno de los carbonos son paralelos a los enlaces de los sustituyentes en el átomo del carbono vecino, como se ven en una proyección de Newman.



Conformación eclipsada

Conformación escalonada (Sec. 4.3): conformación de butano en la cual los dos grupos metilo quedan separados 60° según se ve en una proyección de Newman. Esta conformación tiene una tensión estérica de 3.8 kJ/mol.



Conformación escalonada

Conformación *s*-cis (Sec. 14.9): conformación de un dieno conjugado que es semejante a cis alrededor de un enlace sencillo.

Confórmero (Sec. 4.1): un isómero conformacional.

Conjugación (capítulo 14, Introducción): es una serie de traslapes de orbitales *p*, usualmente, en enlaces sencillos y múltiples alternados. Por ejemplo, el 1,3-butadieno es un dieno conjugado, la 3-buten-2-ona es una enona conjugada y el benceno es un trieno cíclico conjugado.

Conrotatorio (Sec. 20.2): es el término utilizado para indicar que los orbitales *p* deben rotar en la misma dirección durante la apertura o cierre electrocíclico de un anillo.

Constante de acidez, K_a (Sec. 2.8): es una medida de la fuerza de un ácido. Para cualquier ácido HA, la cosntante de acidez está dada por la siguiente expresión:

$$K_a = K_{eq}[H_2O] = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

Constante de acoplamiento, *J* (Sec. 13.11): es la magnitud (expresada en hertz) de la interacción entre núcleos cuyos espines están acoplados.

Constante de equilibrio, K_{eq} (Sec. 5.7): medida de la posición de equilibrio para una reacción. La constante de equilibrio para la reacción $aA + bB \longrightarrow cC + dD$ está dada por la siguiente expresión:

$$K_{eq} = \frac{[\text{Productos}]}{[\text{Reactivos}]} = \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

Constante de velocidad (Sec. 11.3): la constante k en una ecuación de velocidad.

Control cinético (Sec. 14.6): si una reacción sigue la vía de menor energía de activación, se dice que su velocidad está controlada (cinética). El producto es el com-

puesto que se forma más rápido, pero no necesariamente es el más estable.

Control termodinámico (Sec. 14.6): se dice que la reacción en equilibrio que produce la energía más baja, y el producto más estable está controlada termodinámicamente.

Convención *R,S* (Sec. 9.6): método para definir la configuración absoluta de los centros de quiralidad utilizando las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog.

Copolímero (Sec. 31.3): es un polímero obtenido cuando se permite que dos o más monómeros diferentes se polimericen juntos.

Copolímero en bloque (Sec. 31.3): es el polímero en el que se alternan varios monómeros idénticos.

Copolímero injertado (Sec. 25.8): es un copolímero en el cual las ramas del homopolímero de una unidad de monómero son "injertadas" en una cadena de homopolímero de otra unidad de monómero.

Corriente anular (Sec. 15.10): es la circulación de electrones π que es inducida en los anillos aromáticos por un campo magnético externo. Este efecto explica el desplazamiento hacia abajo de los protones del anillo aromático en el espectro de ^{1}H RMN.

Cracking (capítulo 3, recuadro de Química en acción): es el proceso utilizado en la refinación del petróleo en el cual los alcanos más grandes son rotos térmicamente en fragmentos más pequeños.

Cromatografía (capítulo 12, Química en acción, Sec. 26.7): es una técnica de separación de una mezcla de compuestos en componentes puros. Los distintos compuestos se adsorben en una fase estacionaria y son acarreados por una fase móvil adquiriendo velocidades diferentes.

Cuarteto (Sec. 13.7): conjunto de cuatro picos en un espectro de RMN, causado por la ruptura espín-espín de una señal por tres espines nucleares adyacentes.

Cuaternario (*vea* Primario).

Debye, D (Sec. 2.2): es la unidad para medir los momentos dipolares; 1 D = 3.336×10^{-30} coulomb metro (C.m).

Degradación de Edman (Sec. 26.8): método para determinar la secuencia de las cadenas de péptidos N-terminales.

Degradación de Wohl (Sec. 25.8): método para acortar la cadena de un azúcar aldosa.

DEPT-RMN (Sec. 13.6): es el método de RMN para distinguir entre señales debidas a CH_3, CH_2, CH y carbonos cuaternarios. Esto es, se puede determinar el número de hidrógenos que están unidos a cada carbono.

Derivado ATZ (Sec. 26.8): es la anilinotiazolinona formada a partir de un aminoácido.

Derivado BOC (Sec. 26.10): es un aminoácido protegido con una butiloxiamida.

Descarbonilación (Sec. 28.1) es la pérdida de monóxido de carbono de una molécula.

Descarboxilación (Sec. 22.8) pérdida de dióxido de carbono de una molécula. Los β-cetoácidos se descarboxilan fácilmente por calentamiento.

Deshidratación (Secs. 7.1, 17.7): es la pérdida de agua que sufre un alcohol. Los alcoholes pueden ser deshidratados para formar alquenos.

Deshidrohalogenación (Secs. 7.1, 11.10): es la pérdida de HX de un halogenuro de alquilo. Los halogenuros de alquilo experimentan una deshidrohalogenación para producir alquenos por tratamiento con una base fuerte.

Deslocalización (Sec. 10.6): es la diseminación de la densidad electrónica sobre un sistema de electrones π conjugados. Por ejemplo, los cationes alílicos y los aniones alílicos están deslocalizados porque sus cargas se han diseminado sobre todo el sistema completo de electrones π.

Desnaturalización (Sec. 26.16): son los cambios físicos que se encuentran en una proteína cuando se alteran las estructuras secundaria y terciaria.

Desoxi azúcar (Sec. 25.12): es el azúcar con uno de sus grupos –OH reemplazado por un –H.

Desplazamiento de hidruro (Sec. 6.12): desplazamiento de un átomo de hidrógeno con su par de electrones hacia un centro catiónico cercano.

Desplazamiento químico (Sec. 13.3): es la posición en la gráfica de RMN en donde un núcleo absorbe. Por convención, el desplazamiento químico del tetrametilsilano (TMS) se fija arbitrariamente como cero y todas las otras absorciones por lo regular se presentan hacia abajo (a la izquierda en la gráfica). Los desplazamientos químicos se expresan en unidades delta, δ, en donde 1 δ es igual a 1 ppm de la frecuencia de operación del espectrómetro.

Desprotección (Sec. 13.2): es el efecto observado en RMN que causa que un núcleo absorba hacia abajo (hacia la izquierda) del estándar de tetrametilsilano (TMS). La desprotección es causada por retirar la densidad electrónica del núcleo.

Determinación de la secuencia de DNA de Maxam-Gilbert (Sec. 28.15): método químico para determinar la secuencia de las cadenas de DNA.

Determinación de secuencia de didesoxi DNA (Sec. 28.15): método bioquímico para determinar la secuencia de las cadenas de DNA.

Dextrorrotatorio (Sec. 9.3): Palabra que se usa para describir una sustancia ópticamente activa que hace rotar el plano de polarización de la luz polarizada en un plano en dirección hacia la derecha (en el mismo sentido que giran las manecillas del reloj).

Diagrama de árbol (Sec. 13.12): diagrama usado en RMN para evitar los complicados patrones de rompimiento que pueden surgir de acoplamientos múltiples.

Diagrama de energía de reacción (Sec. 5.9): representación gráfica del curso de una reacción tomando la energía libre como una función del progreso de la reacción. Se representan los reactivos, los estados de transición, los intermediarios y los productos y se indican sus niveles de energía apropiados.

Diastereómero (Sec. 9.7): término que indica la relación entre estereoisómeros que no son imágenes en el espejo.

Diazoación (Sec. 24.8): es la conversión de una amina primaria, RNH_2, en una sal de diazonio, RN_2^{+1}, por tratamiento con ácido nitroso.

Dienófilo (Sec. 14.9): compuesto que contiene un doble enlace que puede tomar parte en la reacción de cicloadición de Diels-Adler. Los dienófilos más reactivos son aquellos que tienen grupos que atraen electrones de doble enlace.

Digestión (Sec. 29.1): primera etapa del catabolismo en la cual los alimentos son descompuestos por hidrólisis de enlaces éster, glicosídicos (acetal) y peptídicos (amida) para producir ácidos grasos, azúcares sencillos y aminoácidos.

Disolvente polar aprótico (Sec. 11.5): disolvente polar que no puede actuar como donador de algún ion hidrógeno. Los disolventes polares apróticos, por ejemplo el dimetilsulfóxido(DMSO), la hexametilfosforamida (HMPA), y la dimetilformamida (DMF) son particularmente útiles en reacciones S_N2 a causa de su capacidad para solvatar

Disolvente prótico (Sec. 11.9): disolvente como el agua o el alcohol que puede actuar como donador de un protón.

Disrotatorio (Sec. 30.3): término que se usa para indicar que los orbitales *p* rotan en direcciones opuestas durante la apertura de un anillo electrocíclico o durante el cierre del anillo.

Disulfuro (Sec. 30.3): compuesto de la estructura general RSSR'.

DNA (Sec. 28.9): ácido desoxirribonucleico; el biopolímero que consiste en unidades de desoxirribonucleótidos enlazados por medio de uniones fosfato-azúcar. Se encuentran en los núcleos celulares. El DNA contiene la información genética de un organismo.

Doble hélice (Sec. 28.10): estructura del DNA en la cual dos cadenas de polinucleótidos se enrollan entre sí.

Doblete (Sec. 13.7): doble línea de absorción de RMN causada por la división espín-espín, cuando el espín del núcleo que se observa se acopla con el espín de un núcleo magnético vecino.

Duplicación semiconservadora (Sec. 28.12): proceso por el cual se forman las moléculas de DNA; esta duplicación contiene una cadena de DNA viejo y otra del nuevo.

Ecuación de Henderson-Hasselbach (Sec. 26.2): ecuación para determinar el grado de desprotonación de un ácido débil a diversos valores de pH.

Ecuación de onda (Sec. 1.2): expresión matemática que define el comportamiento de un electrón en un átomo.

Ecuación de velocidad (Sec. 11.3): es la ecuación que expresa la dependencia de la velocidad de una reacción de la concentración de los reactivos.

Efecto de resonancia (Sec. 16.5): donación o atracción de electrones a través de un traslape de orbitales con los enlaces π vecinos. Por ejemplo, un sustituyente de oxígeno o nitrógeno dona electrones a un anillo aromático por traslape del orbital de O o N con los orbitales *p* del anillo aromático.

Efecto del isótopo deuterio (Sec. 11.13): herramienta usada en investigaciones de mecanismos para establecer si un enlace C–H se rompe en una etapa limitante de la velocidad de una reacción.

Efecto inductivo (Secs. 2.1, 6.10, 16.6): es el efecto que consiste en atraer o eliminar los electrones transmitidos a través de enlaces σ. Los elementos electronegativos tienen un efecto inductivo de eliminación de electrones.

Elastómero (Sec. 31.5): polímero amorfo que tiene la propiedad de estirarse y regresar a su forma original.

Electrófilo (Sec. 5.4): es "un amante de los electrones", o sea, la sustancia que acepta un par de electrones de un nucleófilo en una reacción de formación de un enlace polar.

Electroforesis (Sec. 26.2): técnica que se utiliza para la separación de moléculas orgánicas, particularmente, proteínas y aminoácidos. La mezcla que se desea separar es colocada sobre un gel o un papel en una solución amortiguadora y se aplica una corriente a través de los extremos del aparato. Las moléculas cargadas negativamente migran hacia el electrodo positivo, mientras que las moléculas que poseen cargas positivas lo hacen hacia el electrodo negativo.

Electronegatividad (Sec. 2.1): capacidad de un átomo para atraer electrones en un enlace covalente. La electronegatividad aumenta a través de la tabla periódica de izquierda a derecha y de abajo hacia arriba.

Electrones de antienlace (Sec. 1.5): electrones de valencia que no se utilizan para formar enlaces covalentes.

Eliminación de Hofmann (Sec. 24.7): reacción de eliminación de una amina para dar un alqueno por reacción con yodometano, seguida del calentamiento con Ag_2O.

Elución (Sec. 12, recuadro de Química en acción): extracción o separación de una sustancia de una columna cromatográfica.

Enamina (Sec. 9.1): un compuesto con el grupo funcional $R_2N-CR=CR_2$.

Enantiómeros (Sec. 9.1): son los estereoisómeros de una sustancia quiral que tiene una relación como la de las imágenes en el espejo. Los enantiómeros deben tener configuraciones opuestas en los centros de quiralidad.

Endergónica (Sec. 5.7): es la reacción que tiene un cambio positivo de energía libre y que en consecuencia no es espontánea. En un diagrama de energía de reacción, el producto de una reacción endergónica tiene un nivel de energía superior al de los reactivos.

Endo (Sec. 14.9): término que indica la estereoquímica de un sustituyente en un bicicloalcano con un puente. Un sustituyente endo es *sin* respecto al mayor de los dos puentes.

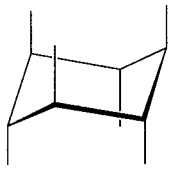
Endonucleasas de restricción (Sec. 28.15): enzima que es capaz de romper una molécula de DNA en puntos en la cadena donde se encuentra una secuencia de bases específica.

Endotérmica (Sec. 5.7): reacción que absorbe calor y por consiguiente tiene un cambio positivo de entalpía.

Energía de activación (Sec. 5.9): diferencia de energía entre el estado basal y el estado de transición en una reacción. La cantidad de energía de activación determina la velocidad a la cual procede la reacción. La mayor parte de las reacciones orgánicas tienen energías de activación de 40-100 kJ/mol.

Energía de disociación de enlace, D (Sec. 5.8): es la cantidad de energía necesaria para romper homolíticamente un enlace y producir dos fragmentos radicales.

Enlace axial (Sec. 4.10): es el enlace a un ciclohexano que tiene una conformación de silla, el cual queda en el eje del anillo, perpendicular al plano de este último.



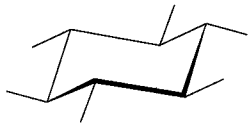
Enlaces axiales

Enlace covalente (Sec. 1.5): es el enlace formado cuando los atómos comparten electrones.

Enlace covalente polar (Sec. 2.1): enlace covalente en el cual la distribución de electrones entre los átomos es asimétrica.

Enlace de hidrógeno (Sec. 17.2):atracción débil entre un átomo de hidrógeno enlazado con un átomo electronegativo y un par de electrones sin compartir en otro átomo electronegativo.

Enlace ecuatorial (Sec. 4.10): es un enlace del ciclohexano que queda a lo largo del ecuador del anillo.



Enlaces ecuatoriales

Enlace peptídico (Sec. 26.5): es el enlace amida en una cadena peptídica.

Enlace Pi (π) (Sec. 1.9): enlace covalente formado por el traslape lateral de orbitales atómicos. Por ejemplo, los dobles enlaces carbono-carbono contienen un enlace formado por el traslape lateral de dos orbitales *p*.

Enlace sigma (σ) (Sec. 1.6): enlace covalente formado por un traslape de la cabeza de los orbitales atómicos.

Enlaces flexionados (Sec. 4.7): son los enlaces de anillos pequeños, como el ciclopropano, que se flexionan fuera de la línea internuclear y se traslapan en un ligero ángulo. Los enlaces flexionados se tensionan con gran fuerza y son sumamente reactivos.

Enol (Secs. 8.5, 22.1): alcohol vinílico que está en equilibrio con un compuesto carbonílico.

Entgegen, *E* (Sec. 6.6): término que se usa para describir la estereoquímica de un doble enlace carbono-carbono. A los dos grupos en cada carbono se les asigna prioridad siguiendo las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog y se comparan los dos carbonos. Si los grupos de más alta prioridad en los dos carbonos están en lados opuestos del doble enlace, el enlace tiene geometría *E*.

Enzima (Sec. 26.14): es un catalizador biológico. Las enzimas son proteínas grandes que catalizan reacciones biológicas específicas.

Epóxido (Sec. 18.7): es un grupo funcional éter anular de tres miembros.

Escala delta (Sec. 13.3): es la escala arbitraria que se usa para calibrar las gráficas de RMN. Una unidad delta (δ) es igual a 1 parte por millón (ppm) de la frecuencia de operación del espectrómetro.

Esfingolípido (Sec. 27.3): fosfolípido que tiene esfingosina o una dihidroxiamina como su esqueleto.

Espectro de absorción (Sec. 12.5): la gráfica de la longitud de onda de la luz incidente *versus* la cantidad de luz absorbida. Las moléculas orgánicas presentan espectros de absorción en las regiones del infrarrojo y del ultravioleta del espectro electromagnético.

Espectro electromagnético (Sec. 12.5): rango de energía electromagnética que incluye la radiación infrarroja, la ultravioleta y la visible.

Espectrometría de masa (Sec. 12.1): técnica de medición de la masa y, por consiguiente, del peso molecular (PM) de los iones.

Espectroscopia en el ultravioleta (UV) (Sec. 14.10) espectroscopia óptica que emplea radiación ultravioleta. La espectroscopia de ultravioleta proporciona información estructural respecto al grado de conjugación de electrones π en las moléculas orgánicas.

Espectroscopia en el infrarrojo (IR) (Sec. 12.5) es una clase de espectroscopia óptica que utiliza energía infrarroja. La espectroscopia IR es particularmente útil en química orgánica para determinar las clases de grupos funcionales que existen en las moléculas.

Espina dorsal (Sec. 26.5): es la cadena principal de átomos que se encuentra a lo largo de un polímero.

Estado de transición (Sec. 5.9): complejo activado entre reactivos que representa el punto de energía más elevado en una curva de la reacción. Los estados de transición son complejos inestables que no pueden ser aislados.

Estado fundamental o basal (Sec. 1.3): es la configuración más estable, de menor energía electrónica de una molécula o de un átomo.

Éster (capítulo 21, Introducción): compuesto que contiene al grupo funcional –COOR.

Éter (capítulo 18 introducción): un compuesto que tiene dos substituyentes orgánicos enlazados al mismo átomo de oxígeno, ROR'.

Éster tiol (Sec. 21.9): compuesto con el grupo funcional RCOSR'.

Estereoespecífico (Sec. 7.6): término que indica que solamente se produce un estereoisómero en una reacción dada y no una mezcla.

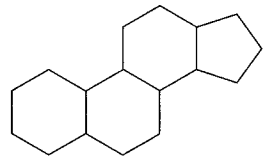
Estereoisómeros (Sec. 3.8): isómeros que tienen sus átomos conectados en el mismo orden, pero tienen diferente arreglo tridimensional. El término *estereoisómero* incluye a los enantiómeros y a los diastereómeros.

Estereoquímica (capítulos 4,9): rama de la química que se refiere a la disposición tridimensional de los átomos en las moléculas.

Estereoquímica anti (Sec. 7.2): es la opuesta a sin. Una reacción anti es aquella en la que los dos extremos del doble enlace son atacados desde diferentes lados. Una reacción de eliminación anti, es aquella en la que los dos grupos salen desde lados opuestos de la molécula.

Estereoquímica sin (Sec. 7.5): es la estereoquímica opuesta a anti. Una reacción de adición sin es aquella en la que los dos extremos del doble enlace son atacados del mismo lado. Una eliminación sin es aquella en la que los dos grupos salen del mismo lado de la molécula.

Esteroide (Sec. 27.7): lípido cuya estructura está basada en el esqueleto tetracíclico de carobonos.



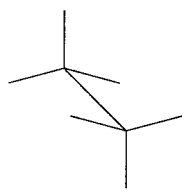
Los esteroides se encuentran en plantas y animales y tienen diversas funciones hormonales importantes.

Estrógeno (capítulo 18 introducción): es la hormona esteroide sexual femenina.

Estructura condensada (Sec. 2.12): manera abreviada de escribir estructuras en las cuales los enlaces carbono-hidrógeno y carbono-carbono se entienden mejor. El propano, por ejemplo, tiene la estructura condensada $CH_3CH_2CH_3$.

Estructura cuaternaria (Sec. 26.13): es el nivel más elevado de la estructura de las proteínas, que comprende una agregación específica de proteínas individuales en un grupo más grande.

Estructura de caballete (Sec. 4.1): forma de representar la estereoquímica que utiliza un esquema con barras y da una visión en perspectiva de la conformación alrededor de un enlace sencillo.



Estructura de caballete

Estructura de enlaces con líneas (Sec. 1.5): es la representación de una molécula en la que se muestran los enlaces covalentes como líneas entre los átomos.

Estructura de esqueleto (Sec. 2.12): es la forma condensada de escribir las estructuras en la cual se considera que los átomos de carbono están en los puntos de intersección de dos líneas (enlaces) y en los extremos de cada línea.

Estructura de Kekulé (Sec. 1.5): método de representación de moléculas en la cual una línea entre átomos indica un enlace.

Estructura de Lewis (Sec. 1.5): representación de una molécula mostrando los electrones de valencia como puntos.

Estructura de punto electrón (Sec. 1.5): representación de una molécula que muestra los electrones de valencia como puntos.

Estructura primaria (Sec. 26.13): secuencia de aminoácidos en una proteína.

Estructura secundaria (Sec. 26.13): es un nivel de subestructura de las proteínas que comprende la organización de las Secs. de la cadena en disposiciones ordenadas como las hojas β-plegadas y las hélices-α.

Estructura terciaria (Sec. 26.13): nivel de la estructura de las proteínas que comprende la forma en la cual la cadena completa de proteína se dobla en una disposición específica tridimensional.

Etapa de propagación (Sec. 5.3): etapa o serie de etapas en una reacción de radicales en cadena que se efectúan en la cadena. Las etapas de propagación deben formar el producto y un intermediario reactivo.

Etapa limitante de la velocidad (Sec. 11.7): es la etapa más lenta en una secuencia de reacciones de varias etapas múltiples. La etapa limitante de la velocidad actúa como una especie de cuello de botella en las reacciones de etapas múltiples.

Éter de corona (Sec. 18.9): es el poliéter de anillo grande usado como catalizador de transferencia de fase.

Exergónica (Sec. 5.7): reacción que tiene un cambio negativo de energía libre y que por consiguiente es espontánea. En un diagrama de energía de reacción, el producto de una reacción exergónica tiene un nivel de energía inferior al de los reactivos.

Exo (Sec. 14.9): término que indica la estereoquímica de un sustituyente en un cicloalcano con puente. Un sustituyente exo es *anti* respecto al mayor de los dos puentes.

Exón (Sec. 28.13): es el segmento Sec. de DNA que contiene información genética.

Exotérmica (Sec. 5.6): es la reacción que libera calor y que por consiguiente tiene un cambio negativo de entalpía.

Fenol (capítulo 17, Introducción): es el compuesto con un grupo–OH enlazado directamente con un anillo aromático, ArOH.

Fibra (Sec. 31.5): es el filamento delgado producido por extrusión de un polímero fundido a través de orificios pequeños de un dado.

Forma *d*, *l* (Sec. 9.10): es la modificación racémica de un compuesto.

Forma en resonancia (Sec. 2.4): estructura individual de Lewis de un híbrido de resonancia.

Formación de enlace heterogénico (Sec. 5.2): es lo que ocurre cuando un participante de una reacción dona ambos electrones para la formación de un nuevo enlace. Las reacciones polares siempre comprenden la formación de un enlace heterogénico: $A^+ + B:^- \longrightarrow A:B$.

Formación del enlace homogénico (Sec. 5.2): es lo que ocurre en reacciones de radicales cuando cada fragmento dona uno de los electrones del enlace: $A\cdot + B\cdot \rightarrow A:B$.

Fosfolípido (Sec. 27.3): es un lípido que contiene un residuo fosfato. Por ejemplo, los fosfoglicéridos poseen un esqueleto de glicerol enlazado con dos ácidos grasos y con un ácido fosfórico.

Frecuencia (Sec. 12.5): número de ciclos de ondas electromagnéticas que al viajar pasan por un punto fijo en una unidad dada de tiempo. Las frecuencias se expresan en unidades de ciclos por segundo o hertz. Reacción de Friedel-Crafts (Sec. 16.3): una reacción de substitución electrofílica aromática para alquilar o acilar un anillo aromático.

FT-RMN (Sec. 13.4): transformadas de Fourier de RMN; una técnica rápida para registrar los espectros de RMN en los cuales todos los núcleos magnéticos absorben al mismo tiempo.

Fuerza de enlace (Sec. 1.6): es el nombre alterno para la energía de disociación de un enlace.

Fuerzas de Van der Waals (Sec. 3.5): fuerzas intermoleculares que son las responsables de que las moléculas se mantengan juntas en los estados líquido y sólido.

Función de onda (Sec. 1.2): solución a la ecuación de onda para definir el comportamiento de un electrón en

un átomo. El cuadrado de la función de onda define la forma de un orbital.

Furanosa (Sec. 25.5): forma de anillo de cinco miembros de un azúcar simple.

Fusión alcalina (Sec. 16.2): es el proceso para convertir un halogenuro de arilo en un fenol por fusión con NaOH.

Geminal (Sec. 19.6): se refiere a dos grupos unidos al mismo átomo de carbono. Por ejemplo, el 1,1-dibromopropano es un dibromuro geminal.

Glicol (Sec. 7.8): diol por ejemplo, el etilenglicol, $HOCH_2CH_2OH$.

Glicólisis (Sec. 29.3): serie de diez reacciones catalizadas por enzimas que rompen la glucosa en 2 equivalentes de piruvato, $CH_3COCO_2^-$.

Gluconeogénesis (Sec. 29.8): vía anabólica por la cual los organismos fabrican glucosa a partir de precursores simples.

Glucósido (Sec. 25.8): acetal cíclico formado por reacción de un azúcar con otro alcohol.

Grado de insaturación (Sec. 6.2): es el número de anillos y/o enlaces múltiples que hay en una molécula.

Grasa (Sec. 27.1): triacilglicerol sólido derivado de fuentes animales.

Grupo acetilo (Sec. 19.1):es el grupo CH_3CO-.

Grupo acilo (Secs. 16.4, 19.1): es un grupo $-COR$.

Grupo activante (Sec. 16.5): es el grupo donador de electrones –por ejemplo, el hidroxilo ($-OH$) o el amino ($(NH_2)-$ que aumenta la reactividad de un anillo aromático hacia la sustitución electrofílica.

Grupo alilo (Sec. 6.3): es un sustituyente $H_2C=CHCH_2-$.

Grupo alquilo (Sec. 3.3): es la estructura parcial que queda cuando se elimina un átomo de hidrógeno de un alcano.

Grupo benzoílo (Sec. 19.1): es el grupo C_6H_5CO-.

Grupo carbonilo (Sec. 2.1): es el grupo funcional $C=O$.

Grupo desactivante (Sec. 16.5): es el sustituyente que atrae electrones, que disminuye la reactividad de un anillo aromático a la sustitución aromática electrófilica.

Grupo formilo (Sec. 19.1): grupo –CHO.

Grupo funcional (Sec. 3.1): átomo o grupo de átomos que son parte de una molécula mayor y que tienen una reactividad química característica.

Grupo mercapto (Sec. 18.11): nombre alterno para el grupo tiol, $-SH$.

Grupo metileno (Sec. 6.3): grupo $-CH_2-$ o $=CH_2$.

Grupo prostético (Sec. 26.13): grupo orgánico con enlaces covalentes que está unido a una proteína.

Grupo protector (Secs. 17.9, 26.10): grupo que se introduce para proteger a un grupo funcional sensible a una reacción en algún lugar de la molécula. Después de ejercer su función protectora, el grupo es removido.

Grupo R (Sec. 3.3): abreviatura generalizada para una estructura orgánica parcial.

Grupo saliente (Sec. 11.5): grupo que es reemplazado en una reacción de sustitución.

Grupo vinilo (Sec. 6.3): es un sustituyente $H_2C=CH-$.

Haloformo (Sec. 22.7): trihalometano como $CHCl_3$, $CHBr_3$ o CHI_3.

Halohidrina (Sec. 7.3): haloalcohol 1,2-disustituido, por ejemplo, el que se obtiene por adición de HOBr a un alqueno.

Hemiacetal (Sec. 19.11):. grupo funcional que consiste en un –OR y un –OH unidos al mismo carbono.

Heterociclo (Secs. 15.7, 28.1): molécula cíclica cuyo anillo contiene más de una clase de átomos. Por ejemplo, la piridina es un heterocíclico que contiene cinco átomos de carbono y un átomo de nitrógeno en su anillo.

Híbrido de resonancia (Sec. 2.4): es una molécula, como el benceno, que no se puede representar adecuadamente por una estructura de Kekulé única, sino que se debe considerar como un promedio de dos o más estructuras en resonancia. Las estructuras en resonancia difieren por sí mismas solamente en las posiciones de sus electrones, no en las de sus núcleos.

Hidratación (Sec. 7.4): es la adición de agua a una molécula, como ocurre cuando los alquenos se tratan con ácido sulfúrico acuoso para formar alcoholes.

Hidroboración (Sec. 7.5): adición de borano (BH_3) o de un alquilborano a un alqueno. Los productos trialquilborano que resultan son intermediarios sintéticos útiles que se pueden oxidar para producir alcoholes.

Hidrocarburo (Sec. 3.2): es un compuesto que solamente contiene carbono e hidrógeno.

Hidrofílico (Sec. 27.2): "que ama el agua", que es atraído por el agua.

Hidrofóbico (Sec. 27.2): "que teme al agua", que es repelido por el agua.

Hidrogenación (Sec. 7.7): adición de hidrógeno a un doble o triple enlace para producir un producto saturado.

Hidrogenólisis (Sec. 26.10): ruptura de un enlace por reacción con hidrógeno. Los éteres y los ésteres bencílicos, por ejemplo, son rotos por hidrogenólisis.

Hidroquinona (Sec. 17.11): es un 1,4-dihidroxibenceno.

Hidroxilación (Sec. 7.8): adición de dos grupos –OH a un doble enlace.

Hiperconjugación (Sec. 6.7): interacción que resulta del traslape de un orbital *p* vacante en un átomo con un enlace σ de un C–H vecino. La hiperconjugación es importante en la estabilización de los carbocationes y en la estabilización de los alquenos sustituidos.

Hoja plegada *β* (Sec. 26.13): es un tipo de estructura secundaria de una proteína.

Holoenzima (Sec. 26.14): es la combinación de una apoenzima con el cofactor.

HOMO (Secs. 14.11, 30.2): acrónimo del orbital molecular altamente ocupado. La simetría de los HOMO y LUMO son importantes en las reacciones pericíclicas.

Homopolímero (Sec. 31.3): polímero hecho de unidades idénticas que se repiten.

Hormona (Sec. 27.7): mensajero químico secretado por una glándula endocrina y llevado por el torrente sanguíneo hasta un tejido que es su blanco.

Hormona adrenocortical (Sec. 27.7): es una hormona esteroide secretada por las glándulas adrenales. Hay dos tipos de hormonas adrenocorticales: mineralcorticoides y glucocorticoides.

Horquilla de replicación (Sec. 28. 12): es el punto en el que se desenreda la cadena de DNA, aquí es donde se efectúa la replicación.

Iluro (Sec. 19.12): molécula dipolar neutra con cargas adyacentes positiva y negativa. Los fosforanos usados en las reacciones de Wittig son iluros.

Imágenes de resonancia magnética, MRI (capítulo 13, Química en acción): técnica de diagnóstico médico basada en la resonancia magnética nuclear.

Imida (Sec. 24.6): compuesto con el grupo funcional

Imina (Sec. 19.9): compuesto con el grupo funcional $R_2C{=}NR$.

Iniciador (Sec. 5.3): sustancia con un enlace que se rompe fácilmente, usada para iniciar una reacción de radicales en cadena. Por ejemplo, la cloración de alcanos por radicales se inicia cuando la energía luminosa rompe el débil enlace Cl–Cl para formar radicales Cl·.

Insaturado (Sec. 6.2): molécula que tiene uno o más dobles enlaces.

Integración (Sec. 13.10): técnica para medir el área bajo el pico de RMN que determina el número relativo de cada clase de protones en una molécula. Las áreas integradas de picos se sobreponen sobre el espectro como una línea escalonada con la altura de cada escalón proporcional al área que hay bajo el pico.

Interacción diaxial 1,3 (Sec. 4.12): energía de tensión causada por la interacción estérica entre grupos axiales, separados por tres átomos del ciclohexano que posee conformación de silla.

Interconversión en el anillo (Sec. 4.11): movimiento molecular que convierte una conformación de silla del ciclohexano en otra conformación de silla. El efecto de interconversión en el anillo convierte un sustituyente axial en un sustituyente ecuatorial.

Intermediario (Sec. 5.10): especie que se forma durante el curso de una reacción de varias etapas, pero que no es el producto final. Los intermediarios son más estables que los estados de transición, pero pueden no ser lo suficientemente estables para aislarlos.

Intramolecular, intermolecular (Sec. 23.7): una reacción que ocurre dentro de la misma molécula es intramolecular; una reacción que ocurre entre dos moléculas es intermolecular.

Intrón (Sec. 28.13): es un segmento del DNA que no contiene información genética.

Inversión de Walden (Sec. 11.1): inversión de la configuración en un centro de quiralidad que acompaña a una reacción S_N2.

Ion acilo (Sec. 16.4): un carbocatión estabilizado por resonancia en el que la carga positiva está localizada en el carbono del carbonilo, $R{-}C^{+}{=}O \leftrightarrow R{-}C{\equiv}O^{+}$. Los iones acilo son electrófilos fuertes y están involucrados como intermediarios en las reacciones de acilación de Friedel-Crafts.

Ion alcóxido (Sec. 17.3): es el anión RO^{-} formado por la desprotonación de un alcohol.

Ion bromonio (Sec. 7.2): es la especie con un bromo divalente cargado positivamente, R_2Br^{+}.

Ion enolato (Sec. 22.1): es el anión de un enol.

Ion halonio (Sec. 7.2): especie que contiene un halógeno divalente, cargado positivamente. Participan iones bromonio de anillo de tres miembros en la adición electrofílica de Br_2 a los alquenos.

Ion molecular (Sec. 12.1): catión producido en el espectrómetro de masa por la pérdida de un electrón de la molécula progenitora. La masa del ion molecular corresponde con el peso molecular de la muestra.

Ion tiolato (Sec. 18.18): el anión de un tiol RS^-.

Isómeros (sección 3.2): son compuestos que tienen la misma forma molecular, pero diferente estructura.

Isómeros cis-trans (Secs. 3.8, 6.5): son estereoisómeros que difieren en su estereoquímica respecto a un doble enlace o a un anillo.

Isómeros de constitución (Secs. 3.2, 9.12): son los isómeros que tienen sus átomos conectados en un orden diferente. Por ejemplo, el butano y el 2-metilpropano son isómeros constitucionales.

Isómeros geométricos (Sec. 19.6): término antiguo para designar a los isómeros *cis-trans*.

Isómeros ópticos (Sec. 9.5): nombre alterno para los enantiómeros. Los isómeros ópticos son aquellos que tienen una relación de imagen en el espejo.

Isotáctico (sección 31.2): es el polímero que crece en cadena y en el cual los sustituyentes están orientados regularmente del mismo lado del esqueleto.

Isótopos (sección 1.1): átomos del mismo elemento que tienen diferentes números de masa.

Lactama (Sec. 21.7): es una amida cíclica.

Lactona (Sec. 21.6) es un éster cíclico.

Levorotatorio (Sec. 9.3): sustancia ópticamente activa que hace rotar el plano de polarización de la luz polarizada en un plano, en dirección hacia la mano izquierda (en sentido opuesto a las manecillas del reloj).

Lípido (Sec. 27.1): sustancia que se encuentra en forma natural, aislada de células y tejidos por extracción con un disolvente no polar. Los lípidos pertenecen a muchas clases estructurales diferentes que incluyen grasa, terpenos, prostaglandinas y esteroides.

Lipoproteína (Sec. 27, Química en acción): es una molécula compleja con partes lipídica y proteínica que transporta los lípidos a través del cuerpo.

Longitud de enlace (Sec. 1.6): es la distancia entre los núcleos de dos átomos, éstos ultimos están unidos entre sí.

Longitud de onda (Sec. 12.5): es la longitud de una onda de pico a pico. La longitud de onda de la radiación electromagnética es inversamente proporcional a la frecuencia y a la energía.

LUMO (Secs. 14.11, 30.2): es el acrónimo de orbital molecular de baja ocupación ("Low Unoccupied Molecular Orbital). Las simetrías de LUMO y HOMO son importantes para determinar la estereoquímica de las reacciones pericíclicas.

Luz polarizada en un plano (Sec. 9.3): es la luz ordinaria que tiene ondas electromagnéticas oscilando en un solo plano más que en planos al azar. El plano de polarización es sometido a una rotación cuando la luz pasa a través de una solución de una sustancia quiral.

Mapa del potencial electrostático (Sec. 2.2): representación molecular que emplea color para indicar la distribución de cargas en la molécula como una derivación de los cálculos de mecánica cuántica.

Mecánica molecular (capítulo 4, Química en acción): método basado en la computación para calcular la conformación de una molécula de mínima energía.

Mecanismo (Sec. 5.2): es la descripción completa de cómo ocurre una reacción. Un mecanismo debe considerar todos los materiales de partida y todos los productos y describir los detalles de cada etapa que hay en el proceso general de la reacción.

Metabolismo (Sec. 29.1): nombre colectivo para la mayor parte de las reacciones que suceden en las células de los organismos vivos.

Método de ensamble de glical (Sec. 25.10): método que enlaza a los monosacáridos para sintetizar polisacáridos.

Mezcla racémica (Sec. 9.10) mezcla de partes iguales de enantiómeros (+) y (−) de una sustancia quiral.

Micela (Sec. 27.2): conjunto esférico de moléculas jabonosas que se agregan en solución acuosa. Las cabezas iónicas de las moléculas quedan en el exterior en donde son solvatadas por el agua y las colas orgánicas se arraciman juntas en el interior de la micela.

Molécula (Sec. 1.5): colección neutra de átomos que se mantienen juntos por enlaces covalentes.

Molécula dipolar (Sec. 2.3): es una molécula que es neutra en general, pero que tiene cargas positivas y negativas en átomos individuales.

Molozónido (Sec. 7.8): producto inicial de la adición de ozono a un alqueno.

Momento dipolar μ (Sec. 22.2): medida de la polaridad neta de una molécula. Un momento dipolar se presenta cuando los centros de masa de cargas positiva y negativa dentro de una molécula no coinciden.

Monómero (Sec. 7.10, capítulo 31, Introducción): unidad simple inicial de la cual se forma un polímero.

Monómero de vinilo (Sec. 31.1) monómero alqueno sustituido que es usado para fabricar polímeros que crecen en cadena.

Multiplete (Sec. 13.7): patrón de picos en un espectro de RMN que surge de la ruptura espín-espín de una sola absorción a causa de un acoplamiento entre núcleos magnéticos vecinos.

Mutarrotación (Sec. 25.6): cambio en la rotación óptica que se observa cuando un anómero puro de un azúcar se disuelve en agua. La mutarrotación es causada por la apertura y cierre reversibles del enlace acetal que produce una mezcla de anómeros en equilibrio.

Nailon (Sec. 21.10): polímero sintético de poliamida que crece en cadena.

Nivel metabólico basal (capítulo 26.5, Química en acción): es la cantidad mínima de energía por unidad de tiempo que un organismo necesita para permanecer vivo.

Nodo (Sec. 1.2): superficie con densidad electrónica cero dentro de un orbital. Por ejemplo, un orbital *p* tiene un plano nodal que pasa a través del centro del núcleo, perpendicular al eje del orbital.

Nomenclatura IUPAC (Sec. 3.4): conjunto de reglas que sirven para nombrar los compuestos, diseñadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry)

NSAID (capítulo 15, recuadro de Química en acción): fármaco no esteroidal antiinflamatorio, por ejemplo, la aspirina o el ibuprofeno.

Nucleofilidad (Sec. 11.5): capacidad de una sustancia para actuar como un nucleófilo en una reacción S_N2.

Nucleófilo (Sec. 5.4): "amante de los núcleos" o una especie que dona un par de electrones a un electrófilo en una reacción en la que se forma un enlace polar. Los nucleófilos también son bases de Lewis.

Nucleósido (Sec. 28.8): constituyente de un ácido nucleico que consiste en un residuo de azúcar enlazado con una base heterocíclica que puede ser una purina o una pirimidina.

Nucleótido (Sec. 28.8): constituyente de un ácido nucleico que forma un residuo de azúcar enlazado a una base heterocíclica de purina o de pirimidina y a un ácido fosfórico. Los nucleótidos son las unidades de monómeros de los cuales se construyen los DNA y RNA.

Número atómico, *Z* (Sec. 1.1): es el número de protones que hay en el núcleo del átomo.

Número de masa, *A* (Sec. 1.1): es la suma de protones y neutrones de un átomo.

Número de onda (Sec. 12.6): recíproca de la longitud de onda en centímetros.

Olefina (capítulo 6, Introducción): es el nombre alterno para un alqueno.

Ópticamente activo (Sec. 9.3): sustancia que rota el plano de polarización de la luz polarizada en un plano.

Orbital (Sec. 1.2): función de onda que describe el volumen del espacio alrededor del núcleo en el cual es posible encontrar a un electrón.

Orbital de antienlace (Sec. 1.6): es el orbital molecular que tiene más energía que los orbitales atómicos, a partir de los cuales se forma.

Orbital de enlace (Sec. 1.6): es un orbital molecular que tiene menor energía que los orbitales atómicos de los cuales está formado.

Orbital híbrido (Sec. 1.7): es un orbital derivado de una combinación de orbitales atómicos. Los orbitales híbridos, como los sp^3, sp^2 y *sp* del carbono, están dirigidos definidamente y forman enlaces más fuertes que los orbitales atómicos.

Orbital molecular, OM (Sec. 1.6): orbital que corresponde a la molécula entera, más que a un solo átomo. Los orbitales moleculares son el resultado de la interacción de dos o más orbitales atómicos cuando se forman enlaces.

Orbital *sp* (Sec. 1.10): orbital híbrido derivado de la combinación de un orbital atómico *s* y uno *p*. Los dos orbitales *sp* que resultan de la hibridación forman un ángulo de 180°.

Orbital sp^2 (Sec. 1.9): orbital híbrido que deriva de la combinación de un orbital atómico *s* con dos orbitales atómicos *p*. Los tres orbitales híbridos sp^2 resultantes se encuentran en un plano en el que forman ángulos de 120°.

Orbital sp^3 (Sec. 1.7): orbital híbrido derivado de la combinación de un orbital atómico *s* con tres orbitales atómicos *p*. Los cuatro orbitales híbridos sp^3 resultantes están dirigidos hacia los vértices de un tetraedro regular en ángulos de 109° uno del otro.

Orbitales degenerados (Sec. 15.4): Dos o más orbitales que tienen el mismo nivel de energía.

Orbitales frontera (Sec. 30.1): son los orbitales moleculares de máxima ocupación (HOMO) y de mínima ocupación (LUMO).

Oxidación (Sec. 10.10): reacción que causa una disminución de los electrones que tienen un carbono, ya sea por formación de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo (usualmente oxígeno, nitrógeno o un halógeno) o por ruptura de un enlace entre un carbono y un átomo menos electronegativo (por lo general, hidrógeno).

Oxima (Sec. 19.9): compuesto con el grupo funcional $R_2C{=}NOH$.

Oximercuración (Sec. 7.4): método para la hidratación de un doble enlace utilizando acetato de mercurio acuoso como reactivo.

Oxirano (Sec. 18.7): nombre alterno para un epóxido.

Ozónido (Sec. 7.8): producto formado por la adición de ozono a un doble enlace carbono-carbono. Usualmente, los ozónidos se tratan con un agente reductor, por ejemplo, zinc en ácido acético para producir compuestos carbonilo.

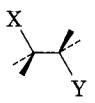
Par de iones (sección 11.8): complejo laxo entre dos iones en solución. Los pares de iones participan como intermediarios en las reacciones S_N1 para explicar la retención parcial de la estereoquímica que se observa con frecuencia.

Parafina (Sec. 3.5): es el nombre común de los alcanos.

Pares de electrones sin compartir (Sec. 1.5): pares de electrones no compartidos que se encuentran en la capa de valencia. Los pares de electrones sin compartir son utilizados por los nucleófilos en sus reacciones con electrófilos.

Péptido (Sec. 26.5): polímero corto de aminoácidos, en el cual los residuos de cada aminoácido están enlazados por alguna unión amida.

Periplanar (Sec. 11.11): conformación en la cual los enlaces de átomos vecinos tienen una disposición paralela. En la conformación eclipsada, los enlaces vecinos son periplanares sin; en una conformación escalonada, los enlaces son periplanares anti.



Periplanar anti



Periplanar sin

Peroxiácido (Sec. 18.7): compuesto con el grupo funcional $-CO_3H$.

Peróxido (Sec. 18.2): es la molécula que contiene un grupo funcional con enlace oxígeno-oxígeno, ROOR' o ROOH.

Peso atómico (Sec. 1.1): es la masa promedio del número de átomos de un elemento.

Pico base (Sec. 12.1): es el pico más intenso que hay en un espectro de masa.

Pico base (Sec. 12.1): pico en un espectro de masas que corresponde al ion molecular. La masa del pico base representa, en consecuencia, el peso molecular del compuesto.

Piranosa (Sec. 25.5): es el anillo de seis miembros de un azúcar simple.

PITC (Sec. 26.8): fenilisotiocianato, el se utiliza en la degradación de Edman.

Plano de simetría (Sec. 9.2): plano que biseca una molécula de modo que ambas mitades son imágenes especulares la una de la otra.

Plano de simetría (Sec. 9.2): plano que bisecta una molécula de modo que su mitad es la imagen en el espejo de la otra mitad. Las moléculas que contienen un plano de simetría son aquirales.

Polaridad (Sec. 2.1): la distribución no simétrica de electrones en una molécula que resulta cuando un átomo atrae electrones más fuertemente que otro.

Polarizabilidad (Sec. 5.4): medida del cambio en la distribución electrónica en una molécula en respuesta al cambio en las interacciones eléctricas con disolventes o reactivos iónicos.

Polarización dieléctrica (Sec. 11.9): medida de la capacidad de un disolvente para actuar como un aislante de cargas eléctricas.

Policíclico (secicón 4.15): compuesto que contiene más de un anillo.

Polímero (Sec. 7.10, capítulo 31): molécula grande, hecha de unidades más pequeñas repetidas. Por ejemplo, el polietileno es un polímero sintético hecho a partir de unidades de etileno repetidas y el DNA es un biopolímero hecho de unidades de desoxirribonucleótidos repetidos.

Polímero de crecimiento en etapas (Secs. 21.10, 31.4): polímero en el cual cada enlace se forma independientemente de los otros. Los poliésteres y las poliamidas (nailon) son ejemplo de este tipo de polímeros.

Polímero de crecimiento en cadena (Secs. 21.10, 31.1): es un polímero cuyos enlaces se producen por reacciones en cadena. El polietileno y otros polímeros de alquenos son ejemplos.

Polisacárido (Sec. 25.1): carbohidrato que está hecho de muchos azúcares sencillos enlazados.

Posición alfa (α) (capítulo 22, Introducción): es la posición vecina a un grupo carbonilo.

Postulado de Hammond (Sec. 6.11):establece que podemos tener un cuadro de cómo se ve un estado de transición dado, observando la estructura de las especies estables más cercanas. Las reacciones exergónicas tienen estados de transición que se asemejan al reactivo; las reacciones endergónicas tienen estados de transición que se asemejan al producto.

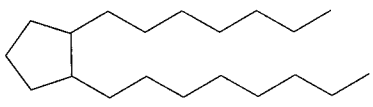
Primario, secundario, terciario, cuaternario (Sec. 3.3): términos usados para describir el patrón de sustitución en un sitio específico. Un sitio primario tiene un sustituyente orgánico, un sitio secundario tiene dos sustituyentes orgánicos, un sitio terciario tiene tres y un sitio cuaternario tiene cuatro.

	Primario	Secundario	Terciario	Cuaternario
Carbono	$R\underline{C}H_3$	R_2CH_2	R_3CH	$R_4\underline{C}$
Carbocatión	RCH_2^+	R_2CH^+	R_3C^+	
Hidrógeno	$RC\underline{H}_3$	$R_2C\underline{H}_2$	$R_3C\underline{H}$	
Alcohol	RCH_2OH	R_2CHOH	R_3COH	
Amina	RNH_2	R_2NH	R_3N	

Principio de Aufbau (Sec. 1.3): son las reglas para la determinación de la configuración electrónica en un átomo.

Principio de exclusión de Pauli (Sec. 1.3): no más de dos electrones pueden ocupar el mismo orbital y sus espines deben ser de signo opuesto.

Prostaglandina (Sec. 27.4): lípido con el esqueleto general de los carbonos.



Las prostaglandinas se encuentran en casi todos los tejidos y líquidos orgánicos, en donde ejecutan importantes funciones hormonales.

Protección (Sec. 13.2): es el efecto observado en RMN que causa que un núcleo absorba hacia el lado derecho de la gráfica (campo alto). La protección es a causa de una donación de densidad de electrones a los orbitales

Proteína (Sec. 26.5): péptido grande que contiene 50 o más residuos de aminoácidos. Las proteínas sirven como materiales estructurales y como enzimas que regulan la química de un organismo.

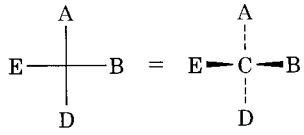
Proteína conjugada (Sec. 26.12): es una proteína que en la adición a aminoácidos por hidrólisis produce otros compuestos, como carbohidratos, grasas o ácidos nucleicos.

Proteína fibrosa (Sec. 26.12): proteína que consiste de cadenas de polipéptidos dispuestas lado a lado en hebras largas. Tales proteínas son duras, insolubles en agua, forman materiales estructurales, como el pelo, las pezuñas o las uñas.

Proteína globular (Sec. 26.12): proteína que está enrollada en una forma compacta más o menos esférica. Estas proteínas, por lo generalsolubles en agua y móviles dentro de la célula, son la clase estructural a la cual pertenecen las enzimas.

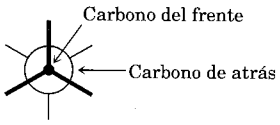
Proteína simple (Sec. 26.12): proteína que por hidrólisis da únicamente aminoácidos.

Proyección de Fischer (Secs. 9.13, 25.2): medio de describir la configuración absoluta de una molécula quiral en una página plana. Una proyección de Fischer utiliza una cruz para representar el centro de quiralidad. Las ramas horizontales de la cruz representan los enlaces que salen del plano de la página y las ramas verticales de la cruz representan los enlaces que van hacia atrás del plano de la página.



Proyección de Fischer

Proyección de Newman (Sec. 4.1): medio para indicar las relaciones estereoquímicas entre los grupos sustituyentes en carbonos vecinos. El enlace carbono-carbono es visto de frente uno delante del otro y los carbonos se indican por un círculo. Los enlaces que irradian desde el centro del círculo están unidos al carbono del frente y los enlaces que irradian desde el borde del círculo están unidos al carbono de atrás.



Puente salino (Sec. 26.13): es la atracción iónica entre dos grupos con cargas opuestas en una cadena proteínica.

Punto isoeléctrico, p*I* (sección 26.2): es el pH al cual el número de cargas positivas y negativas de una proteína o de un aminoácido son iguales.

Química orgánica: es el estudio de los compuestos de carbono.

Quinona (Sec. 17.11): es 2,5-ciclohexadieno-1,4-diona.

Quiral (Sec. 9.2): que tiene imagen derecha e imagen izquierda. Las moléculas quirales son aquellas que no tienen un plano de simetría y que por ello no son superponibles a su imagen en el espejo. Así, una molécula quiral posee dos formas: una como mano derecha y la otra como mano izquierda. La causa más común de la quiralidad en una molécula es la existencia de un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes distintos.

Radical (Sec. 5.2): especie que tiene un número impar de electrones, por ejemplo, el radical cloro, Cl·.

Reacción aldólica (Sec. 23.2): reacción de condensación del carbonilo de un aldehído o cetona para dar un compuesto β-hidroxicarbonílico.

Reacción bimolecular (Sec. 11.4): es la reacción cuya etapa limitante de la velocidad se efectúa entre dos reactivos.

Reacción de adición (Sec. 5.1): es la reacción que ocurre cuando dos reactivos forman un nuevo producto único sin eliminar a ningún átomo.

Reacción de adición electrofílica (Sec. 6.8): adición de un electrófilo a un alqueno para dar un producto saturado.

Reacción de adición nucleofílica (Sec. 19.4): reacción en la cual un nucleófilo se adiciona al grupo carbonilo electrofílico de una cetona o aldehído para dar un alcohol.

Reacción de alcoximercuración (Sec. 18.4): es el método para la síntesis de éteres por adición de un alcohol a un alqueno.

Reacción de anelación de Robinson (Sec. 23.13): es una síntesis de ciclohexenonas provocada por la reacción secuencial de Michael y la reacción intramolecular aldólica.

Reacción de Cannizaro (Sec. 19.13): es la reacción de desproporción de un aldehído para producir un alcohol y un ácido carboxílico por tratamiento con una base.

Reacción de ciclación de Dieckmann (Sec. 23.10): reacción de condensación intramolecular de Claisen para producir un β–cetoéster cíclico.

Reacción de condensación de Claisen (Sec. 23.8): reacción de condensación carbonílica de un éster para dar un producto β-ceto éster.

Reacción de Diels-Adler (Secs. 14.8, 30.6): reacción de cicloadición de un dieno con un dienófilo para producir un ciclohexeno.

Reacción de eliminación (Sec. 5.1): la que ocurre cuando un reactivo se rompe en dos productos.

Reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ) (Sec. 22.4): reacción de un ácido carboxílico con Br_2 y fósforo para dar un ácido α–bromocarboxílico.

Reacción de Koenig-Knorr (Sec. 25.7): método para la síntesis de glicósidos por reacción de un alcohol con un bromuro de piranosilo.

Reacción de Michael (Sec. 23.11): reacción conjugada de adición de un ion enolato a un compuesto carbonílico insaturado.

Reacción de polimerasa en cadena, PCR (Sec. 28.17): método para amplificar pequeñas cantidades de DNA para producir cantidades mayores.

Reacción de primer orden (Sec. 11.7): reacción cuya etapa limitante de la velocidad es unimolecular y cuya cinética depende por consiguiente de la concentración de un sólo reactivo.

Reacción de esterificación de Fischer (Sec. 21.3): reacción catalizada por ácido de un alcohol con un ácido carboxílico, la cual produce un éster.

Reacción de radicales (Sec. 5.2): reacción en la cual los enlaces se hacen por donación de un electrón de cada uno de los reactivos o aquéllas en las que se rompen los enlaces y cada fragmento sale con un electrón.

Reacción de rearreglo (o transposición) de Claisen (Secs. 18.6, 30.8): la conversión pericíclica de un éter alil fenílico a un *o*-alilfenol por calentamiento.

Reacción de rearreglo (Sec. 5.1): es la que ocurre cuando un reactivo único experimenta una reorganización de los enlaces y átomos para producir un compuesto isómero.

Reacción de Sandmeyer (Sec. 24.7): es la reacción de sustitución nucleofílica de una sal de arildiazonio con halogenuro de sodio para producir un halogenuro de arilo.

Reacción de segundo orden (Sec. 11.3): reacción cuya etapa limitante es bimolecular y cuya cinética es, por consiguiente, dependiente de la concentración de dos reactivos.

Reacción de sustitución (Sec. 5.1): es la que ocurre cuando dos reactivos intercambian partes para dar dos nuevos productos. Las reacciones S_N1 y S_N2 son ejemplos de este tipo.

Reacción de sustitución alfa (Sec. 22.2): es la sustitución del átomo de hidrógeno α de un compuesto carbonílico por reacción con un electrófilo.

Reacción de Wittig (Sec. 19.12): reacción de un iluro de fósforo con una cetona o un aldehído para dar un alqueno.

Reacción de Wolff-Kishner (Sec. 19.10): conversión de un aldehído o una cetona en alcano por reacción con hidrazina y una base.

Reacción E1 (Sec. 11.14): reacción unimolecular de eliminación.

Reacción E2 (Sec. 11.11): reacción bimolecular de eliminación.

Reacción electrocíclica (Sec. 30.3): reacción pericíclica unimolecular en la cual se forma o se rompe un anillo por una reorganización concertada de electrones a través de un estado de transición cíclico. Por ejemplo, la ciclación de 1,3,5-hexatrieno que produce 1,3-ciclohexadieno es una reacción electrocíclica.

Reacción en cadena (Sec. 5.3): es una reacción que una vez iniciada sigue un ciclo indefinido de etapas de propagación. La cloración de alcanos por radicales es un ejemplo de una reacción en cadena que se inicia por irradiación con luz y entonces continúa en una serie de etapas de propagación.

Reacción fotoquímica (Sec. 30.3): reacción que se efectúa por irradiación de los reactivos con luz.

Reacción nucleofílica de sustitución (Sec. 11.1): reacción en la cual un nucleófilo reemplaza a otro que está unido a un átomo de carbono saturado.

Reacción nucleofílica de sustitución aromática (Sec. 16.8): reacción de sustitución de un halogenuro de arilo por un nucleófilo.

Reacción nucleofílica de sustitución de acilo (Sec. 21.2): reacción en la cual un nucleófilo se adiciona a un compuesto carbonílico y substituye a un grupo saliente enlazado al carbono del carbonilo.

Reacción pericíclica (capítulo 30): reacción que ocurre por una reorganización concertada de los electrones de los enlaces en un estado de transición cíclico.

Reacción polar (Sec. 5.2): reacción en la cual los enlaces se forman cuando un nucleófilo dona dos electrones a un electrófilo, o en la que se rompen los enlaces y un fragmento sale del enlace con ambos electrones.

Reacción sigmatrópica (Sec. 30.8): reacción pericíclica que comprende la migración de un grupo de un extremo de un sistema de electrones π al otro.

Reacción S_N1 (sección 11.7): es la reacción unimolecular de sustitución nucleofílica.

Reacción S_N2 (Sec. 11.4): es reacción bimolecular de sustitución nucleofílica.

Reacción unimolecular (Sec. 11.7): reacción que se efectúa por transformación espontánea del material de partida sin intervención de otros reactivos. Por ejemplo, la disociación de un halogenuro de alquilo terciario en la reacción S_N1 es un proceso unimolecular.

Reactivo de Gilman (Sec. 10.9): reactivo de diórganocobre, R_2CuLi.

Reactivo de Grignard (Sec. 10.8): es halogenuro de órganomagnesio, RMgX.

Reactivo de Tollens (Sec. 19.3): solución de Ag_2O en amoníaco acuoso, se utiliza para oxidar aldehídos en ácidos carboxílicos.

Rearreglo de Cope (Sec. 30.8): es el rearreglo sigmatrópico de un 1,5-hexadieno.

Rearreglo de Curtius (Sec. 24.6): es la conversión de un cloruro de ácido en una amina por reacción con el ión azida, seguida del calentamiento con agua.

Rearreglo de Hofmann (Sec. 24.7): conversión de una amida en una amina por reacción con Br_2 y una base.

Rearreglo de McLafferty (Sec. 12.4): vía de fragmentación del espectro de masas para compuestos carbonílicos.

Reducción (Sec. 10.10): reacción que causa un aumento de los electrones que tienen un carbono, ya sea por ruptura de enlaces entre el carbono y un átomo más electronegativo o por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo.

Refinación (capítulo 3, recuadro de Química en acción): proceso por el cual el petróleo se convierte en gasolina y otros productos útiles.

Regioespecífico (Sec. 6.9): término que describe una reacción que se efectúa con una regioquímica específica para dar un solo producto y no una mezcla de productos.

Región de huellas digitales (Sec. 12.7): región compleja del espectro en el infrarrojo de 1500 cm^{-1} a 400 cm^{-1}.

Regioquímica (Sec. 6.9) término que describe la orientación de una reacción que se efectúa en un sustrato asimétrico.

Regla de Hückel (Sec. 15.5): es una regla que establece que las moléculas monocíclicas conjugadas que tienen electrones según la ecuación $4n + 2\pi$ (n= un número entero) son aromáticas.

Regla de Hund (Sec. 1.3): si dos o más orbitales vacíos de igual energía están disponibles, un electrón ocupa cada uno de ellos, con espines paralelos, hasta que todos están medio llenos.

Regla de Markovnikov (Sec. 6.9): guía para determinar la regioquímica (orientación) de las reacciones electrofílicas de adición. En la adición de HX a un alqueno, el átomo de hidrógeno se une al carbono del alqueno que tenga menos sustituyentes alquilo.

Regla de *n*+1 (Sec. 13.11): un hidrógeno con otros n hidrógenos en los carbonos vecinos presenta $n + 1$ picos en su espectro de ^1H RMN.

Regla de Zaitsev (Sec. 11.10): regla que establece que las reacciones de eliminación E2 producen normalmente el alqueno más sustituido como producto principal.

Regla del isopreno (sección 27.6): es la situación en la que los terpenoides parecen estar hechos de unidades de isopreno (2-metil-1,3-butadieno) conectadas de la cabeza a la cola de otra unidad.

Regla del nitrógeno (Sec. 24.10): compuesto con número impar de átomos de nitrógeno que tiene un peso molecular con número impar.

Reglas de secuencia (Secs. 6.9, 9.6): serie de reglas que asignan las prioridades relativas a los grupos sustituyentes en un átomo con doble enlace o en un centro de quiralidad.

Reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog (Secs. 6.6, 9.6): es una serie de reglas para asignar las prioridades relativas a los grupos sustituyentes en un átomo de carbono con doble enlace o a un centro de quiralidad.

Replicación o duplicación (Sec. 28.12): proceso por el cual los DNA de dobles cadenas se desenrollan y se duplican para producir dos nuevas copias.

Residuo (Sec. 26.5): aminoácido en la cadena de una proteína.

Resina de termofraguado (Sec. 31.5): polímero que se vuelve altamente entrecruzado y solidifica como una masa dura, insoluble cuando se calienta.

Resolución (Sec. 9.10): proceso por el cual se separa una mezcla racémica en sus dos enantiómeros puros.

Resonancia magnética nuclear, RMN (capítulo 13): técnica espectroscópica que brinda información respecto a la estructura carbono-hidrógeno de una molécula. La RMN funciona por detección de la absorción de energía que acompaña a la transición entre los estados de espín nucleares que ocurren cuando una molécula se somete a un campo magnético fuerte y se irradia con ondas de radiofrecuencia.

Retrosintética (Sec. 8.19, 16.12): técnica utilizada para planear síntesis orgánicas trabajando hacia atrás, desde el producto final hasta los materiales de partida.

RNA (Sec. 28.8): ácido ribonucleico; biopolímero que se encuentra en las células, el cual sirve para transcribir la información genética que se encuentra en el DNA y la emplea para dirigir la síntesis de las proteínas.

Rotación específica, $[\alpha]_D$ (Sec. 9.4): la rotación específica de un compuesto quiral es una constante física que es definida por la siguiente ecuación:

$$[\alpha]_D = \frac{\text{Rotación observada}}{\text{Longitud de la trayectoria} \times \text{Concentración}} = \frac{\alpha}{l \times C}$$

en donde la longitud de la trayectoria l de la solución de la muestra se expresa en decímetros y la concentración C de la solución de la muestra se expresa en gramos por mililitro.

Ruptura del enlace heterolítico (Sec. 5.2): es la ruptura que ocurre cuando en las reacciones polares cuando un fragmento deja ambos electrones del enlace, como en la ecuación $A{:}B \longrightarrow A^+ + B{:}^-$.

Ruptura del enlace homolítico (Sec. 5.2): es la ruptura que ocurre en reacciones con radicales cuando cada fragmento deja un electrón del enlace: $A{:}B \rightarrow A\cdot + B\cdot$

Ruptura espín-espín (Sec. 13.11): ruptura de una señal de RMN en un multiplete a causa de una interacción entre los núcleos magnéticos vecinos que están acoplados. La magnitud de la ruptura espín-espín está dada por la constante de acoplamiento, J.

Sacárido (Sec. 25.1): es un azúcar.

Sal de diazonio (Sec. 24.8): Compuesto con la estructura general $RN_2^+X^-$.

Saponificación (Sec. 21.6): término antiguo que sirve para referirse a la hidrólisis inducida por base de un éster para producir una sal de un ácido carboxílico.

Saturada (Sec. 3.2): molécula que tiene solamente enlaces sencillos y por ello no puede tener reacciones de adición. Los alcanos son saturados, pero los alquenos son insaturados.

Secundario (*vea* Primario)

Simetría permitida, simetría no permitida (Sec. 30.2): una reacción con simetría permitida es un proceso pericíclico que tiene una simetría de orbitales favorable para la reacción por medio de una vía concertada. Una reacción de simetría no permitida no tiene simetría de orbitales favorable para la reacción por medio de una vía concertada.

Sindiotáctico (Sec. 31.2): polímero que crece en cadena en el cual los sustituyentes alternan regularmente en lados opuestos del esqueleto.

Síntesis de amidomalonato (Sec. 26.3): es el método para preparar α-aminoácidos por alquilación del amidomalonato dietílico con un halogenuro de alquilo.

Síntesis de azidas (Sec. 24.6): es el método para preparar aminas por reacción S_N2 a partir de un halogenuro de alquilo con el ión azida, seguida de una reducción.

Síntesis de éteres de Williamson (Sec. 18.3): método para la síntesis de éteres por reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo con un ion alcóxido.

Síntesis de Gabriel (Sec. 24.6): método para preparar una amina por reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo con ftalimida de potasio, seguida de hidrólisis.

Síntesis de Kiliani-Fischer (Sec. 25.8): método para alargar la cadena de un azúcar aldosa.

Síntesis de Strecker (Sec. 26.3): método para preparar un α-aminoácido por tratamiento de un α–cetoácido con NH_3 y KCN seguido de hidrólisis.

Síntesis del éster acetoacético (Sec. 22.8): es la síntesis de una metil cetona por alquilación de un halogenuro de alquilo, seguida de hidrólisis y descarboxilación.

Síntesis del éster malónico (Sec. 22.8): síntesis de un ácido carboxílico por alquilación de un halogenuro de alquilo, seguida de hidrólisis y descarboxilación.

Síntesis en fase sólida (Sec. 26.11): técnica de síntesis en donde el material de partida está unido de manera covalente con un polímero sólido y las reacciones se llevan a cabo sobre el sustrato enlazado. Después de que la transformación deseada ha tenido lugar, se separa el producto del polímero.

Solvatación (Secs. 5.8, 11.5): es el agrupamiento de moléculas que están alrededor de una partícula sólida para estabilizarla.

Sulfona (Sec. 18.11): es un compuesto de la estructura general RSO_2R'.

Sulfóxido (Sec. 18.11): es un compuesto de la estructura general RSOR'.

Sulfuro (Sec. 18.11): compuesto que tiene dos sustituyentes orgánicos enlazados al mismo átomo de azufre RSR'.

Suprafacial (Sec. 30.6): es la palabra que se utiliza para describir la geometría de las reacciones pericíclicas. Las reacciones suprafaciales tienen lugar en el mismo lado de los dos extremos de un sistema de electrones π.

Sustitución aromática electrofílica (capítulo 16, Introducción): reacción en la cual un electrófilo (E^+) reacciona con un anillo aromático y sustituye a alguno de los hidrógenos del anillo.

Tautomería ceto-enol(Secs. 8.5, 22.1): equilibrio rápido entre una forma carbonilo y la forma alcohol vinílico de una molécula.

Tautómeros (Secs. 8.5, 22.1): isómeros que son interconvertidos rápidamente.

Temperatura de transición de cristal, T_g (Sec. 31.5): temperatura a la cual un polímero amorfo, duro, se convierte en suave y flexible.

Temperatura de transición de la fusión, T_m (Sec. 31.5): es la temperatura a la cual funden las regiones cristalinas de un polímero para dar un material amorfo.

Tensión angular (Sec. 4.4): es la tensión que se provoca en una molécula cuando un ángulo de enlace se deforma respecto a su valor ideal. La tensión angular es particularmente importante en los cicloalcanos de anillo pequeño, en los que resulta una compresión de los ángulos de enlace menores respecto a sus valores tetraédricos ideales.

Tensión estérica (Secs. 4.3, 4.12): tensión impuesta sobre una molécula cuando dos grupos están demasiado cerca y tratan de ocupar el mismo espacio. La tensión estérica es responsable de la gran estabilidad de los alquenos trans *versus* los cis y para la mayor estabilidad de los ciclohexanos sustituidos ecuatorialmente *versus* los sustituidos axialmente.

Tensión por eclipsamiento (Sec. 4.1): energía de tensión en una molécula causada por las repulsiones de electrones entre los enlaces eclipsados. La tensión por eclipsamiento también recibe el nombre de tensión torsional.

Tensión de torsión (Sec. 4.1): es la tensión en una molécula causada por la repulsión de electrones entre enlaces eclipsados. La tensión torsional se llama también tensión eclipsante.

Teoría del enlace de valencia (Sec. 1.6): teoría que describe al enlace covalente como el resultado del traslape de dos orbitales atómicos.

Teoría del orbital molecular (MO) (Sec. 1.6): descripción de la formación de un enlace covalente como resultado de una combinación matemática de los orbitales atómicos (funciones de onda) para formar orbitales moleculares.

Terciario (*Ver* primario.)

Termoplástico (Sec. 31.5) polímero que tiene una T_g elevada y, por consiguiente, es duro a temperatura ambiente, pero se vuelve suave y viscoso cuando se calienta.

Terpeno (Sec. 27.5): lípido que deriva formalmente de la polimerización cabeza de unidades de isopreno a la cola de otra unidades.

Tiol (Sec. 18.11): compuesto que contiene el grupo funcional –SH.

TMS (Sec. 13.3): el tetrametilsilano se utiliza como un estándar de calibración de RMN.

Tosilato (Sec. 11.2): es un éster de p-toluensulfonato.

Traducción (Sec. 28.14): proceso por el cual la información genética es transcrita del DNA al RNAm, leída por el RNAt y usada para dirigir la síntesis de proteínas.

Transaminación (Sec. 29.6): es el intercambio de un grupo amino y un grupo ceto entre reactivos.

Transcripción (Sec. 28.13): proceso por el cual la información genética codificada en DNA se lee y utiliza para sintetizar RNA en el núcleo de la célula. Un segmento pequeño de DNA de doble hélice se desenrolla y los ribonucleótidos complementarios se alinean en la secuencia correcta para la síntesis de RNA.

Triacilglicerol (Sec. 27.1): lípido, por ejemplo el que se encuentra en las grasas animales y los aceites vegetales, que es un triéster del glicerol con ácidos grasos de cadena larga.

Triplete (Sec. 13.7): patrón simétrico de tres líneas de ruptura que se observa en el espectro de ^{1}H RMN cuando un protón tiene dos protones vecinos equivalentes.
Conformación de bote torcido (Sec. 4.14):conformación del ciclohexano que es ligeramente más estable que una conformación de bote pura.

Uretano (Sec. 31.4): grupo funcional en el cual un grupo carbonilo está enlazado a un grupo –OR y a un grupo $-NR_2$.

Vecinal (Sec. 8.3): término empleado para referirse a un patrón de disustitución 1,2. Por ejemplo, el 1,2-dibromoetano es un dibromuro vecinal.

Vía de β–oxidación (Sec. 29.2): secuencia de cuatro etapas repetitivas de reacciones catalizadas por alguna enzima para el catabolismo de ácidos grasos.

Vía de Embden-Meyerhof (Sec. 29.3): es el nombre alterno con el que también se hace referencia a la glicólisis.

Vinílico (Sec. 8.4): término que se refiere a un sustituyente en un doble enlace de un átomo de carbono. Por ejemplo, el cloroetileno es un cloruro de vinilo y los enoles son alcoholes vinílicos.

Vitamina (Sec. 26.14): es una molécula orgánica pequeña que se debe obtener en la dieta y que se requiere en cantidades traza para el crecimiento y funcionamiento apropiados.

Vulcanización (Sec. 14.7): técnica para entrecruzar y endurecer un polímero dieno por calentamiento con un porcentaje bajo en peso de azufre.

Zusammen, *Z* (Sec. 6.6): término usado para describir la estereoquímica de un enlace doble carbono-carbono. A los dos grupos en cada carbono se les asigna una prioridad de acuerdo a las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog y se comparan los dos carbonos. Si los grupos de prioridad máxima en cada carbono están en el mismo lado del doble enlace, el enlace tiene geometría *Z*.

Zwitterion (Ion dipolo) (sección 26.1): molécula dipolar neutra, en la cual las cargas positiva y negativa no son adyacentes. Por ejemplo, los aminoácidos existen como iones dipolo (zwitteriones), $H_3N^+-CHR-COO^-$. Los iones dipolo también se llaman betaínas.